Synthèse de cyclopropanes substitués par des couplages catalysés au palladium.

Benoît de Carné-Carnavalet

▶ **To cite this version:**

Benoît de Carné-Carnavalet. Synthèse de cyclopropanes substitués par des couplages catalysés au palladium.. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : . pastel-00957125

HAL Id: pastel-00957125
https://pastel.hal.science/pastel-00957125

Submitted on 8 Mar 2014

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

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

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE
(ED406)

Présentée par

M. Benoît de CARNÉ-CARNAVALET

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

SYNTHÈSE DE CYCLOPROPANES SUBSTITUÉS PAR DES COUPLAGES CATALYSÉS AU PALLADIUM

Soutenue le 14 décembre 2012, devant le jury composé de :

Janine COSSY	Directeur de thèse
Laurence GRIMAUD	Rapporteur
Géraldine MASSON	Rapporteur
Gérard LHOMMET	Examinateur
Jean-Louis BRAYER	Examinateur
Christophe MEYER	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je commencerai en remerciant Madame Laurence Grimaud, Chargée de Recherche au CNRS, Madame Géraldine Masson, Chargée de Recherche au CNRS, et Monsieur Gérard Lhommet, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI, d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je souhaite aussi exprimer mes plus sincères remerciements au Professeur Janine Cossy qui m'a accueilli dans son laboratoire pendant ces trois années et a accepté de diriger ces travaux. Grâce à sa confiance, la liberté d'action qu'elle m'a accordée dans la conduite de mes recherches, ses encouragements et ses conseils, je considère ma thèse comme une réussite aussi bien du point de vue de ma formation que des résultats obtenus.

Je remercie aussi la société Diverchim et plus particulièrement Jean-Louis Brayer, son Directeur Général, Benoît Folléas, son Directeur de la Chimie, et Jean-Pierre Demoute, son Conseiller Scientifique, pour avoir financé cette thèse ainsi que pour leurs encouragements, la liberté d'action laissée dans mes travaux et les discussions scientifiques enrichissantes que nous avons eues lors des réunions d'avancement. Sans eux, cette thèse n'aurait pas non plus été une telle réussite à mes yeux.

Les trois années intenses de travail que constituent une thèse ne sont possibles que grâce au soutien et à la présence de personnes avec qui on peut partager nos déceptions, nos réussites ou même tout simplement notre vie. Je remercie donc toute l'équipe qui m'a accompagné et qui a fait que les journées, semaines, mois, années ont passé à une vitesse incroyable.

Parce que tout Padawan a besoin d'un Maître, je commencerai en remerciant sincèrement Christophe Meyer qui m'a encadré tout au long des années que j'ai passées au laboratoire. Notre rencontre lors des tutorats de Chimie Organique de première année à l'ESPCI constitue réellement un tournant dans ma formation. Ta passion, ton enthousiasme et tes connaissances ont confirmé ma volonté de faire de la Chimie Organique mon métier et sont autant de raisons qui m'ont poussé à intégrer ton équipe aussi bien pour mon projet d'étude de 3^{e} année à l'ESPCI, que pour mon stage de Master et ma thèse. Ta bonne humeur contribue à instaurer une ambiance de travail très agréable qui nous conduit même à ne pas hésiter à blaguer avec et de toi, tout en sachant que tu ne le prendras pas mal et sauras nous rendre la pareille. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'as apporté.

Mais une équipe ne se limite pas qu'à son chef. C'est pourquoi je souhaite remercier tous les étudiants qui ont partagé mon quotidien à un moment ou à un autre de mes années passées au laboratoire. Tout d'abord Guillaume Cantagrel qui m'a encadré lors de mon projet de 3e année à l'ESPCI et m'a inculqué les bonnes pratiques de laboratoire. Mais aussi Valérie Druais qui a assuré la présence féminine de ce laboratoire jusqu'à la fin de ma première année de thèse. Je remercie tout particulièrement les personnes suivantes qui ont passé quasiment deux ans à mes côtés :

- Frédéric Miege et ses bavardages incessants qui nous ont fait presque oublier qu'il n'y avait plus de fille dans le laboratoire,
- Alexis Archambeau et sa bonne humeur (presque tout le temps) pour les nombreuses blagues (souvent peu variées) échangées qui égayaient notre journée,
- Simon Specklin qui au cours de son (long, très long) post-doc a appris à nous connaître et est peu à peu rentré dans notre jeu avec plus ou moins de succès dans ses blagues,
- Jean-Philippe Krieger qui assure la relève mais qui a été à très bonne école et a rapidement pris ses marques dans l'atmosphère particulière du laboratoire,
- Julien Brioche qui en arrivant pour son post-doc a dû se demander dans quel laboratoire de fous il avait atterri avant de comprendre que nous n'étions pas méchants et que la journée passait plus vite ainsi.

Je remercie Véronique Bellosta, Domingo Gomez-Pardo, Stellios Arseniyadis, Sébastien Reymond, Andrei Corbu, Arthur Duprat et Damien Belotti pour leur aide, leurs conseils et pour m'avoir permis de faire mes premiers pas en tant qu'encadrant de travaux pratiques.

Je remercie également Claude Chassagnard et Thomas Aubineau pour tout le temps passé à programmer mes analyses RMN, leur patience devant mes demandes parfois particulières et leur stock infini d'acétone deutériée.

Je remercie aussi Philibertine Marohaly, Lise Lejay, Patricia Firmin et Francis Cahuzac qui nous permettent de travailler tous les jours dans de bonnes conditions en s'occupant des tâches administratives et ménagères.

Je n'oublie pas ceux qui constituent l'âme du laboratoire à savoir les étudiants qu'ils soient stagiaires, thésards ou post-doctorants. Je veux en particulier remercier Thomas Cochet avec qui j'ai partagé non seulement ces trois années de thèse mais aussi toute ma formation à l'ESPCI depuis notre rencontre en première année. Nos pauses (déjeuner et goûter), les

nombreux mots croisés et fléchés que nous avons résolus ainsi que toutes nos conversations sur des sujets allant du sport à la politique sont des moments que j'ai particulièrement appréciés.

Je n'oublie pas tous les autres membres (passés et actuels) du laboratoire qui pour certains se joignaient à nous lors de nos pauses goûters : Aurélia, Claire, Damien, Élodie, Anne, Béranger, Bruno, Aurélie, François, Aude, Jérémy, Amandine, Marine, Jocelyn, Laurent, Raphaël, Gosia, Claude, Bogdan, Adrien, Laurent, Alexey, Julien, Amandine, Charlélie, Johan, Lionel (en espérant n'avoir oublié personne). Merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité.

Parce qu'une thèse ne serait pas vivable sans des moments de détente et de loisirs, je voudrais finir en remerciant ceux qui m'ont accompagné dans ma vie hors du laboratoire.

Tout d'abord un grand merci à toute la promotion 124 de l'ESPCI pour ces magnifiques années partagées. En particulier un énorme merci à toute la bande des traditionnels restos du vendredi midi ou des soirées du vendredi soir : Stéphane, Anne-Lise, Nico, Aniss, Chloé, Jojo, Sandrine, Luc, Gros Pierre, Djay, Bastou, Mai, Jimi, Duduche, Grégoire et tous les autres que je ne peux malheureusement pas tous citer. Nous avons quand même passé de supers moments ensemble et j'espère que nous continuerons.

Un grand merci aussi à mes amis de lycée qui m'ont fait sortir de l'ESPCI pendant cette thèse, notamment : Sanson, Peps, Titi, Yannick, Claire-Ju, Érick et Pierre-Axel. Ces sorties m'ont aidé à oublier complètement la Chimie pendant un (souvent trop court) laps de temps.

Finalement, je remercie du fond du cœur ma famille pour avoir toujours été à mes côtés, m'avoir encouragé pendant toutes mes études et avoir cru en moi depuis le début. Un énorme merci Maman, Laure, Sophie, Vincent, Greg et Cléa (même du haut de tes 16 mois tu as contribué) pour tout ce que vous m'avez et continuerez de m'apporter.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale 1

Chapitre 1 : Étude bibliographique : couplages croisés métallo-catalysés impliquant des organométalliques ou des halogénures cyclopropaniques 9

1 - Rappels bibliographiques : principales méthodes de synthèse des cyclopropanes 11

1.1 - Cycloaddition [2+1] [Schéma 4, stratégie (a)] 12

1.1.1 - Cyclopropanation d'oléfines par des carbènes ou des carbénoïdes 12

1.1.2 - Cyclopropanation d'oléfines par des complexes métalliques de carbènes 16

1.2 - Formation séquentielle monotope de deux liaisons du cyclopropane [Schéma 4, stratégies (b), (c) et (d)] 17

1.3 - Formation de cyclopropanes par cyclisation 3-*exo*-tet ou 3-*exo*-trig 20

1.3.1 - Cyclisation ionique [Schéma 4, stratégie (e)] 20

1.3.2 - Cyclisation radicalaire [Schéma 4, stratégie (f)] 23

1.4 - Bilan 25

2 - Rappels bibliographiques : additions sur les cyclopropènes 27

2.1 - Hydrogénation, hydroformylation, hydroacylation et hydroalcynylation de cyclopropènes 29

2.1.1 - Hydrogénation 29

2.1.2 - Hydroformylation, hydroacylation et hydroalcynylation 30

2.2 - Hydrométallations et métallométallations de cyclopropènes 33

2.2.1 - Hydrométallations 33

2.2.2 - Métallométallations 34

2.3 - Carbométallations de cyclopropènes 35

2.3.1 - Carbométallations catalysées par le fer 35

2.3.2 - Carbométallations catalysées par le cuivre 36

3 - Couplages croisés impliquant des organométalliques ou des halogénures cyclopropaniques 39

3.1 - Généralités 39

3.2 - Formation de liaisons carbone-carbone par couplages croisés impliquant des organométalliques cyclopropaniques 41

3.2.1 - Couplages de Corriu-Kumada (réactifs de Grignard cyclopropaniques) 41

3.2.2 - Couplages de Negishi (organozinciques cyclopropaniques) 44

3.2.3 - Couplages de Stille (cyclopropylstannanes) 49

3.2.4 - Couplages de Suzuki-Miyaura (cyclopropylboranes) 51

3.2.4.1 - Acides cyclopropylboroniques 51

3.2.4.2 - Cyclopropylboronates 55

3.2.4.3 - Cyclopropyl-MIDA-boronates 57

3.2.4.4 - Cyclopropyltrifluoroborates de potassium 57

3.2.5 - Couplages d'Hiyama-Denmark 60

3.3 - Formation de liaisons carbone-carbone par couplages croisés impliquant des halogénures cyclopropaniques 62

3.3.1 - Cas particulier des *gem*-dihalogénocyclopropanes 62

3.3.2 - Cas des monohalogénocyclopropanes 64

3.3.2.1 - Couplages de Suzuki-Miyaura 66

3.3.2.2 - Couplage de Negishi 68

3.4 - Formation de liaisons carbone-hétéroatome à partir d'organométalliques ou d'halogénures cyclopropaniques 69
3.4.1 - A partir d'organométalliques cyclopropaniques 69
3.4.2 - A partir d'halogénures cyclopropaniques 72
3.5 - Bilan 73

Chapitre 2 : Synthèse de cyclopropanes hétérosubstitués par couplages croisés pallado-catalysés 75

1 - Couplages croisés pallado-catalysés impliquant des 2-alcoxycyclopropyl métaux 80
1.1 - Synthèse de 2-alcoxycyclopropyl métaux *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués 81
1.1.1 - Synthèse de *trans*-2-alcoxycyclopropyl métaux **C1** 81
1.1.1.1 - Analyse rétrosynthétique 81
1.1.1.2 - Etude des différentes voies de synthèse 82
1.1.2 - Synthèse de *cis*-2-alcoxycyclopropylboranes **C2** 86
1.1.2.1 - Analyse rétrosynthétique 86
1.1.2.2 - Synthèse de *cis*-2-benzyloxycyclopropylboranes 86
1.2 - Couplages croisés pallado-catalysés impliquant des 2-benzyloxycyclopropyl métaux 87
1.2.1 - Couplage d'Hiyama-Denmark 87
1.2.2 - Couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des 2-benzyloxycyclopropylboronates 88
1.2.2.1 - Premiers essais 88
1.2.2.2 - Optimisation du système catalytique et des conditions opératoires 90
1.2.2.3 - Couplages dans les conditions opératoires précédemment optimisées : bilan et perspectives 97

2 - Développement de couplages d'Hartwig-Buchwald impliquant des iodures cyclopropaniques 100
2.1 - Aminations d'Hartwig-Buchwald intermoléculaires 100
2.1.1 - Synthèse des 2-iodocyclopropaneméthanols **25** et **26** 101
2.1.2 - Essais d'aminations intermoléculaires d'Hartwig-Buchwald 102
2.2 - Aminations d'Hartwig-Buchwald intramoléculaires 104
2.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude 104
2.2.2 - Essais de cyclisation de l'amide **40** 106
2.2.3 - Essais de cyclisation de l'amide **43** 107
2.2.4 - Essais de cyclisation de l'amine **45** catalysés par le palladium 108
2.2.5 - Essais de cyclisation de l'amine **45** catalysés par des sels de cuivre ou de fer 110
2.3 - Bilan 113

Chapitre 3 : Couplages de Sonogashira impliquant des iodures cyclopropaniques substitués 115

1 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropylméthanols 1,2-disubstitués 118
1.1 - Essais préliminaires 118
1.2 - Couplages de Sonogashira de 2-iodocyclopropylméthanols 1,2-disubstitués avec divers alcynes terminaux 123
1.2.1 - Couplages de Sonogashira impliquant le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** et son éther de *p*-méthoxybenzyle **56** 123
1.2.2 - Couplages de Sonogashira impliquant le *trans*-2-iodocyclopropylméthanol **26** 125

2 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropylméthanols trisubstitués 126
2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude ... 126
2.2 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropylméthanols trisubstitués ... 128
2.2.1 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique **73** ... 128
2.2.2 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique **76** ... 129
2.2.3 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique **79** ... 129

3 - Couplages de Sonogashira impliquant des dérivés de l'acide 2-iodocyclopropane-carboxylique ... 131
3.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude ... 131
3.2 - Couplages de Sonogashira impliquant des dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique ... 133
3.2.1 - Etude préliminaire ... 133
3.2.2 - Réactivité des 2-iodocyclopropanecarboxamides **90** et **94** ... 135
3.2.3 - Réactivité d'autres dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique ... 136

4 - Bilan ... 138

Chapitre 4 : Synthèse de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes substitués à partir de *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides ... 141

1 - Introduction et contexte bibliographique ... 143

2 - Objectif ... 147

3 - Etude de la cyclisation 5-*exo*-dig des 2-alcynylcyclopropanecarboxamides ... 148

4 - Optimisation de la voie d'accès aux 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones substituées G ... 150
4.1 - Objectif ... 150
4.2 - Cyclisation 5-*exo*-dig : influence du solvant ... 151
4.3 - Développement de séquences monotopes ... 152
4.4 - Bilan et stratégie retenue ... 154

5 - Synthèse d'une bibliothèque de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones substituées ... 156

6 - Cyclisations de Pictet-Spengler impliquant les ions *N*-acyliminiums engendrés à partir des énamides bicycliques G ... 162
6.1 - Etudes préliminaires ... 162
6.2 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés de l'homovératrylamine ... 165
6.3 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés de la vératrylamine ou de la 3-(3,4-diméthoxyphényl)propylamine ... 169
6.4 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés d'autres 2-aryl- et 2-hétéroaryléthylamines ... 171

7 - Bilan ... 179

Conclusion et perspectives ... 183

Annexe : Étude de la réversibilité de la cyclisation de Pictet-Spengler d'autres ions *N*-acyliminiums bicycliques 189

1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude 191

1.1 - Préparation d'hémiaminals bicycliques **B** comportant un cycle à quatre chaînons 191

1.1.1 - Hémiaminals dérivés de la tryptamine 191

1.1.2 - Hémiaminals dérivés de la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine 192

1.2 - Préparation d'un hémiaminal bicyclique **B** comportant un cycle à six chaînons 193

1.3 - Préparation d'un hémiaminal **B** comportant un bicycle ponté 193

2 - Cyclisations de Pictet-Spengler impliquant les ions *N*-acyliminiums engendrés à partir des hémiaminals B 194

2.1 - Cyclisations de Pictet-Spengler des hémiaminals **B** comportant un cycle à quatre chaînons 194

2.1.1 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique **211** 194

2.1.2 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique **212** 195

2.1.2.1 - En présence d'un acide de Brønsted 195

2.1.2.2 - En présence d'un acide de Lewis 196

2.1.3 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique **214** 197

2.1.4 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique **215** 198

2.2 - Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique **218** comportant un cycle à six chaînons 199

2.3 - Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal **221** comportant un bicycle ponté 200

3 - Bilan 201

Experimental Section: Synthesis of Heterosubstituted Cyclopropanes by Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Chapter 2) 203

1 - Preparation and cross-coupling reactions of 2-alkoxycyclopropyl organometallic species 206

1.1 - Preparation of 2-alkoxycyclopropyl organometallic species 206

1.2 - Cross-coupling reactions involving 2-alkoxycyclopropyl organometallic species 213

1.2.1 - Hiyama-Denmark coupling between cyclopropylsilane **9** and iodobenzene 213

1.2.2 - Suzuki-Miyaura coupling between cyclopropylboronate **3** and iodobenzene 214

1.2.3 - Suzuki-Miyaura couplings involving potassium cyclopropyltrifluoroborate **8** 214

1.2.4 - Suzuki-Miyaura couplings involving potassium cyclopropyltrifluoroborate **14** 216

2 - Hartwig-Buchwald cross-couplings involving iodocyclopropanes 217

2.1 - Intermolecular reactions 217

2.1.1 - Preparation of iodocyclopropanes **25** and **26** 217

2.1.2 - Representative procedure for intermolecular amination attempts 218

2.2 - Intramolecular reactions 219

2.2.1 - Preparation of iodocyclopropane **40** and intramolecular amidation attempt 219

2.2.2 - Synthesis of iodocyclopropane **43** 222

2.2.3 - Synthesis of iodocyclopropane **45** and intramolecular amination 223

Experimental Section: Copper-free Sonogashira Couplings Involving Substituted Cyclopropyl Iodides (Chapter 3).....225

1 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2-disubstituted cyclopropyl iodides ...227

1.1 - Preparation of iodocyclopropane **56** and bromocyclopropane **57** 227
1.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving *cis*-2-iodocyclopropanemethanol **25** 228
1.3 - Copper-free Sonogashira couplings involving cyclopropyl iodide **56** 233
1.4 - Copper-free Sonogashira couplings involving *trans*-2-iodocyclopropanemethanol **26** 236

2 - Copper-free Sonogashira couplings involving trisubstituted cyclopropyl iodides 238

2.1 - Preparation of iodocyclopropanes **73**, **76** and **79** 238
2.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,1,2-trisubstituted cyclopropyl iodide **73** 240
2.3 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2,2-trisubstituted cyclopropyl iodide **76** 242
2.4 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2,3-trisubstituted cyclopropyl iodide **79** 242

3 - Copper-free Sonogashira couplings involving 2-iodocyclopropanecarboxylic acid derivatives 246

3.1 - Preparation of 2-iodocyclopropanecarboxylic acid derivatives 246
3.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving 2-iodocyclopropanecarboxylic acid derivatives 251

Experimental Section: Synthesis of Substituted 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes from *cis*-2-Iodocyclopropanecarboxamides (Chapter 4).....259

1 - 5-*Exo*-dig cyclization of *cis*-2-alkynylcyclopropanecarboxamide 96.....261

2 - Optimization of the synthesis of 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones.....263

2.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **111** 263
2.2 - Copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** and phenylacetylene followed by 5-*exo*-dig cyclization 264
2.3 - Development of one-pot sequences 267
2.3.1 - Preparation of enamide **117** from 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** 267
2.3.2 - One-pot synthesis of enamide **113** 268
2.4 - Optimization of the synthesis of substituted 4-benzylidene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones: Synthesis of enamide **120** by a two-step process 269

3 - Synthesis of substituted 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones by copper-free Sonogashira coupling followed by 5-*exo*-dig cyclization 272

3.1 - Synthesis of bicyclic enamides **113**, **120–129** from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **111** 273
3.2 - Synthesis of bicyclic enamides **133–139** from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides **130–132** 283
3.2.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides **130–132** 283
3.2.2 - Synthesis of enamides **133–139** by copper-free Sonogahsira coupling and 5-*exo*-dig cyclization 287
3.3 - Synthesis of bicyclic enamides **146–152** from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides **140–145** 295
3.3.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides **140–142** 295
3.3.2 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **143** 297
3.3.3 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **144** 299
3.3.4 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **145** 300
3.3.5 - Synthesis of enamides **146–152** 302
3.4 - Pictet-Spengler cyclizations involving *N*-acyliminium ions generated from substituted 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones 310
3.4.1 - Preliminary studies 310
3.4.2 - Fonctionnalization of tetracyclic compound **154** 312

3.4.3 - Pictet-Spengler cyclizations of enamides **120**–**129** 317
3.4.4 - Reductions of enamides (*Z*)–**107** and **133**–**139** 325
3.4.5 - Pictet-Spengler cyclizations of enamides **146**–**152** 331
3.4.6 - Kinetic / thermodynamic control in Pictet-Spengler cyclizations 333

Experimental Section: Pictet-Spengler Cyclizations Involving Other Bicyclic *N*-Acyliminium Ions (Appendix) 343

1 - Synthesis of bicyclic hemiaminals B 345

2 - Pictet-Spengler cyclizations involving *N*-acyliminium ions generated from hemiaminals B 352

2.1 - Pictet-Spengler cyclizations of bicyclic hemiaminals **211** and **212** 352
2.2 - Pictet-Spengler cyclizations of bicyclic hemiaminals **214** and **215** 359
2.3 - Pictet-Spengler cyclization of bicyclic hemiaminal **218** 363
2.4 - Pictet-Spengler cyclization of hemiaminal **221** 365

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

Ac	:	acétyle
acac	:	acétylacétonate
Ad	:	1-adamantyle
aq.	:	aqueux
Ar	:	aryle
BiPy	:	2,2'-bipyridine
Bn	:	benzyle
Boc	:	*tert*-butyloxycarbonyle
Bz	:	benzoyle
cat.	:	catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CDI	:	carbonyldiimidazole
cod	:	cycloocta-1,5-diène
CPME	:	cyclopentyl méthyl éther
CSA	:	acide camphresulfonique
dba	:	dibenzylidèneacétone
dbm	:	dibenzoylméthanato
DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	:	1,2-dichloroéthane
DEAD	:	azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	:	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
DMB	:	3,4-diméthoxybenzyle
DME	:	diméthoxyéthane
DMEDA	:	*N*,*N'*-diméthyléthylènediamine
DMF	:	*N*,*N*-diméthylformamide
DMPU	:	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-(1*H*)-pyrimidinone
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dppf	:	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
E^+	:	électrophile
ed	:	excès diastéréoisomérique
EDCI	:	chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	:	excès énantiomérique
équiv	:	équivalent
Fur	:	furyle
GEA	:	groupe électroattracteur
GP	:	groupe partant
HetAr	:	hétéroaryle
HOBt	:	1-hydroxybenzotriazole
L	:	ligand
Mes	:	mésityle
MIDA	:	acide *N*-méthyliminodiacétique
MOM	:	méthoxyméthyle
Ms	:	mésyle
M_t	:	métal de transition
NaHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium

NMO	:	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMP	:	*N*-méthylpyrrolidin-2-one
nOe	:	effet Overhauser nucléaire
Nu	:	nucléophile
Pht	:	phtaloyle
pin	:	pinacolato
PMB	:	*para*-méthoxybenzyle
rd	:	rapport diastéréoisomérique
rdt	:	rendement
Red-Al	:	bis(2-méthoxyéthoxy)aluminate de sodium
ref.	:	référence
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
S_N	:	substitution nucléophile
ta	:	température ambiante
TBS	:	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	:	*tert*-butyldiphénylsilyle
TEMPO	:	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	:	triflyle
TFA	:	acide trifluoroacétique
THF	:	tétrahydrofurane
TMEDA	:	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthylènediamine
TMS	:	triméthylsilyle
Tol	:	tolyle
Ts	:	tosyle
µW	:	micro-ondes

Introduction générale

En dépit de leur tension de cycle importante (115 kJ/mol), les cyclopropanes sont présents dans de très nombreux produits naturels (terpènes, stéroïdes, polycétides, phéromones, métabolites d'acides gras, aminoacides non usuels, …)[1] possédant des activités biologiques très variées (antibiotique, antivirale, antifongique, antitumorale, neuromédiatrice, insecticide, régulation de la croissance des plantes, maturation des fruits, …).[2]

L'**acide chrysanthémique** et les **pyréthrines**, insecticides isolés de la fleur *Chrysanthemum cinerariaefolium*, sont traditionnellement cités comme exemples de cyclopropanes naturels bioactifs. Leur motif structural 2-vinylcyclopropanecarboxylique a été une bonne source d'inspiration pour le développement d'autres insecticides cyclopropaniques synthétiques, à usage phytopharmaceutique, tels que la **deltaméthrine** (Roussel-Uclaf) (Figure 1).[3]

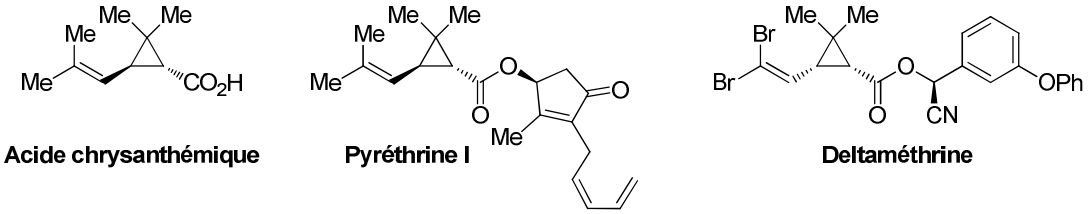


Figure 1

Les cyclopropanes peuvent se retrouver incorporés dans des structures beaucoup plus complexes. Ainsi, la **curacine A**, produite par la cyanobactérie *Lyngbya majuscula* collectée près de l'île de Curaçao dans la mer des Caraïbes, possède un motif cyclopropylthiazoline. Ce composé est un puissant agent antimitotique interagissant avec la tubuline au niveau du site de fixation de la colchicine.[4] La **bélactosine A**, isolée du bouillon de culture de *Streptomyces* UCK14, est un agent antitumoral dont le mode d'action réside dans l'inhibition du protéasome.[5] Ce produit naturel possède un motif central original (*trans*-2-aminocyclopropyl)alanine ainsi qu'une β-lactone. Un cyclopropane 1,2,3-trisubstitué

[1] 5158 structures étaient répertoriées dans la base Reaxys au 06/11/2012.

[2] (a) Salaün, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511–542. (b) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1–67. (c) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589–8627. (d) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625–1648. (e) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051–1070. (f) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603–1624. (g) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537. (h) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538–4583.

[3] (a) Krief, A. *Pesticide Science* **1994**, *41*, 237–257 et références citées. (b) *Deltaméthrine : Monographie*; Roussel-Uclaf; Paris, 1982.

[4] Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243–1245.

[5] (a) Mizukami, T.; Asai, A.; Yamashita, Y.; Katahira, R.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Akinaga, S. U.S. Patent 5663298, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 79. (b) Asai, A.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiotics* **2000**, *53*, 81–83. (c) Yamaguchi, H.; Asai, A.; Mizukami, T.; Yamashita, Y.; Akinaga, S.; Ikeda, S.-i.; Kanda, Y. EP Patent 1166781 A1, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 751. (d) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2153–2156.

est rencontré dans l'**ambruticine S**, un polycétide isolé de la myxobactérie *Polyangium cellulosum*, possédant une activité antifongique contre divers agents pathogènes et notamment ceux responsables de l'histoplasmose et de la coccidioïdomycose.[6] Un dernier exemple est le composé polycyclopropanique **U–106305**, isolé de milieux de culture de *Streptomyces* UC11136, qui incorpore un enchaînement particulièrement original de cinq cyclopropanes adjacents *trans*-1,2-disubstitués (Figure 2). Ce produit naturel est un puissant inhibiteur d'une protéine de transfert plasmatique (CETP) qui contrôle la redistribution des esters du cholestérol entre les lipoprotéines (LDL/HDL).[7]

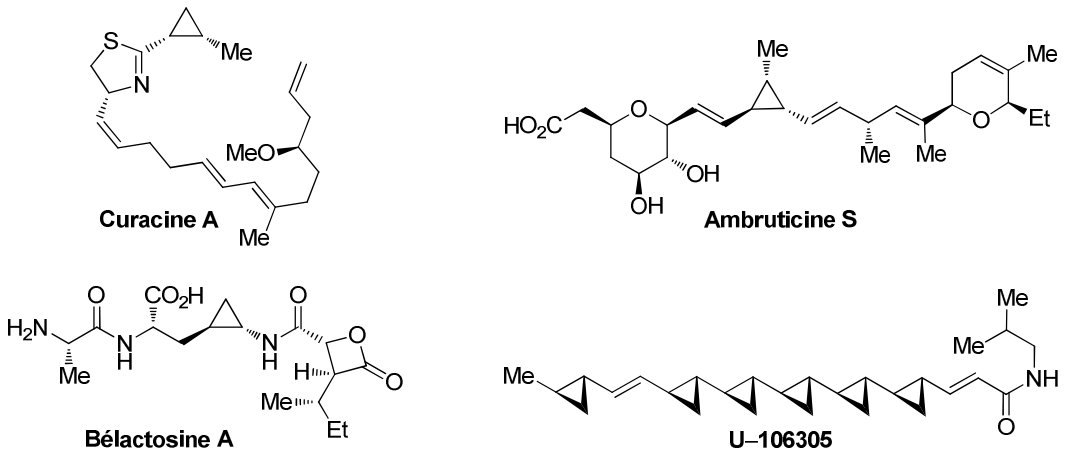


Figure 2

Les propriétés électroniques et stériques du cyclopropane, notamment sa rigidité conformationnelle qui permet d'orienter dans l'espace des groupements fonctionnels de manière parfaitement définie, en font un motif structural particulièrement important et intéressant en chimie médicinale. Une illustration récente est la conception du composé cyclopropanique **L1**, agoniste partiel sélectif du récepteur nicotinique-α4β2 de l'acétylcholine, candidat médicament pour le traitement de la dépression.[8] Ainsi, le remplacement de la triple liaison disubstituée, présente dans le composé "tête de série" initialement développé, par un cyclopropane conduit à une stabilité métabolique supérieure et confère au groupement hydroxyle une orientation spatiale privilégiée pour établir une liaison

[6] (a) Connor, D. T.; Greenough, R. C.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664–3669. (b) Ringel, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; von Strandtmann, M. *J. Antibiot.* **1977**, 371–375. Pour une revue, voir : (c) Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 405–418.

[7] Kuo, M. S.; Zielinski, R. J.; Cialdella, J. I.; Marschke, C. K.; Dupuis, M. J.; Li, G. P.; Kloosterman, D. A.; Spilman, C. H.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629–10634.

[8] Zhang, H.; Tückmantel, W.; Eaton, J. B.; Yuen, P.; Yu, L.-F.; Bajjuri, K. M.; Fedolak, A.; Wang, D.; Ghavami, A.; Caldarone, B.; Paterson, N. E.; Lowe, D. A.; Brunner, D.; Lukas, R. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 717–724.

hydrogène avec un résidu α-aminoacide du récepteur. L'**amitifadine**, un triple inhibiteur de recapture des neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine et dopamine) actuellement en phase d'essais cliniques pour le traitement de la dépression,[9] possède un motif 3-azabicyclo-[3.1.0]hexane qui peut être considéré comme un analogue contraint du cycle pipéridine. Un alcynylcyclopropane *trans*-1,2-disubstitué constitue le motif central original du **cipralisant**, un antagoniste sélectif des récepteurs histaminiques H_3.[10] En outre, les cyclopropanes substitués par un hétéroatome (azote ou oxygène) sont également rencontrés dans des composés synthétiques biologiquement actifs. Le **MK–5172**, un inhibiteur de la protéase NS3/4a du virus de l'hépatite C (VHC), constitue un exemple particulièrement intéressant car il incorpore deux éléments structuraux remarquables : un motif α-aminoacide cyclopropanique et un carbamate dérivé d'un cyclopropanol *trans*-1,2-disubstitué (Figure 3). Ce composé, actuellement développé par Merck, possède une forte activité contre les principaux génotypes du VHC ainsi que les souches résistantes aux inhibiteurs de protéase de première génération.[11]

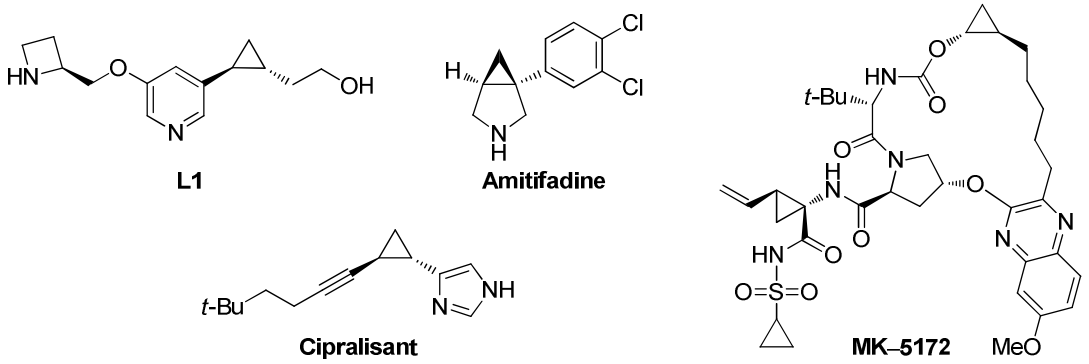


Figure 3

Les composés cyclopropaniques constituent également des intermédiaires importants en synthèse organique. Selon la nature des substituants et leurs propriétés électroniques, le cycle à trois chaînons peut être ouvert par des réactions thermiques, photochimiques, promues par des électrophiles, des nucléophiles, des radicaux ou catalysées par des complexes organométalliques, dont la force motrice est le relâchement de la tension de cycle.[12]

[9] (a) Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 99–104. (b) Marks, L. A. *Drugs Fut.* **2012**, *37*, 241–246.

[10] Liu, H.; Kerdesky, F. A.; Black, L. A.; Fitzgerald, M.; Henry, R.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A.; Bennani, Y. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 192–194 et références citées.

[11] Harper, S.; Summa, V.; Liverton, N. J.; McCauley, J. A. U.S. Patent 2010029666, 2010.

[12] (a) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Patai, S., Rapoport, H., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1987. (b) *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*; de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1997; Vol. E 17c. (c) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198.

Ainsi, le développement de méthodes de synthèse de cyclopropanes substitués, impliquant non seulement la construction du cycle à trois chaînons mais aussi la fonctionnalisation chimio- et stéréosélective de structures cyclopropaniques déjà élaborées, constitue un défi majeur en chimie organique. C'est précisément dans ce dernier domaine que nous avons souhaité apporter notre contribution en étudiant divers couplages catalysés au palladium permettant la formation d'une liaison carbone-hétéroatome ou carbone-carbone sur un composé cyclopropanique convenablement substitué.

Ce manuscrit est organisé en **quatre chapitres**. Le **premier chapitre** est dévolu à une étude bibliographique sur les couplages croisés métallo-catalysés impliquant des organométalliques ou des halogénures cyclopropaniques. Le **second chapitre** est consacré à nos travaux sur la synthèse d'alcoxy- et d'aminocyclopropanes. Inspirés par la structure de l'inhibiteur de protéase MK–5172, nous avons voulu mettre au point des voies d'accès à des 2-alcoxycyclopropyl métaux stables. Ces composés pourraient alors être utilisés comme "briques moléculaires" pour introduire le motif 2-alcoxycyclopropyle sur des molécules fonctionnalisées par formation d'une liaison carbone-carbone grâce à un couplage pallado-catalysé. La possibilité de réaliser des couplages de type Hartwig-Buchwald, qui permettraient d'obtenir des aminocyclopropanes à partir d'iodures cyclopropaniques, a également été étudiée (Schéma 1).

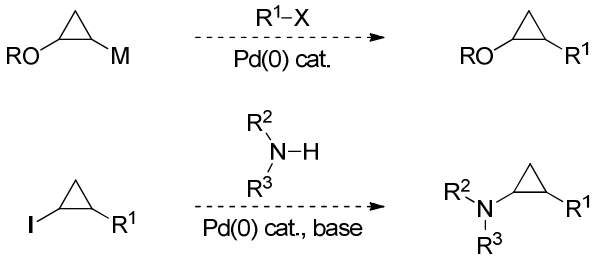


Schéma 1

Dans le **troisième chapitre**, nos résultats sur les couplages de Sonogashira entre des iodures cyclopropaniques et des alcynes terminaux permettant la synthèse d'alcynylcyclopropanes, motif rencontré dans la structure du cipralisant, seront présentés (Schéma 2).

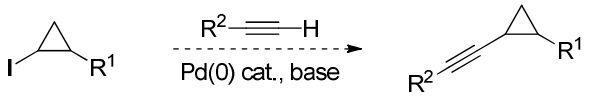


Schéma 2

Enfin, le **quatrième chapitre** est consacré à l'application des couplages de Sonogashira impliquant des *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides à la synthèse de composés hétérocycliques azotés possédant un squelette de type 3-azabicyclo[3.1.0]hexane, motif important en chimie médicinale, en réalisant la cyclisation 5-*exo*-dig de l'atome d'azote sur la triple liaison (Schéma 3).

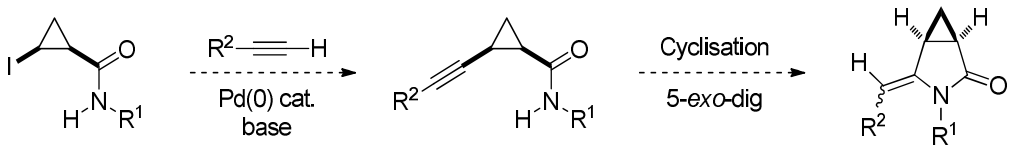


Schéma 3

Chapitre 1 :

Étude bibliographique : couplages croisés métallo-catalysés impliquant des organométalliques ou des halogénures cyclopropaniques

En raison de leur présence dans de très nombreux produits naturels ou synthétiques biologiquement actifs ainsi que de leur réactivité, liée à leur structure particulière et à leur tension de cycle, la synthèse de composés cyclopropaniques a suscité un grand intérêt auprès des chimistes organiciens.

1 - Rappels bibliographiques : principales méthodes de synthèse des cyclopropanes

La construction du cycle à trois chaînons peut être réalisée par différentes stratégies. Celles-ci se différencient par l'analyse rétrosynthétique sur laquelle elles reposent et les synthons impliqués (Schéma 4).

Deux liaisons du cyclopropane peuvent être formées simultanément par interaction entre un carbène et une oléfine [Schéma 4, stratégie (a)]. La formation de ces deux liaisons peut également avoir lieu de manière séquentielle et monotope par couplage entre un synthon *gem*-dinucléophile et un 1,2-bis-électrophile [Schéma 4, stratégie (b)] ou, inversement, un synthon *gem*-diélectrophile et un 1,2-bis-nucléophile [Schéma 4, stratégie (c)]. Une autre approche consiste à coupler deux synthons 1,1- et 1,2-difonctionnalisés susceptibles de se comporter une première fois comme nucléophile et électrophile respectivement, puis inversement dans un second temps [Schéma 4, stratégie (d)].

Les stratégies correspondant aux analyses rétrosynthétiques (b), (c) et (d) font toutes intervenir, une fois la première liaison du futur cycle à trois chaînons formée, un intermédiaire 1,3-difonctionnalisé et la fermeture du cycle est alors finalement réalisée grâce à une cyclisation ionique. A partir de précurseurs 1,3-difonctionnalisés convenablement substitués, le cycle à trois chaînons peut être directement formé par cyclisation ionique [Schéma 4, stratégie (e)] ou, plus rarement, par cyclisation radicalaire [Schéma 4, stratégie (f)].

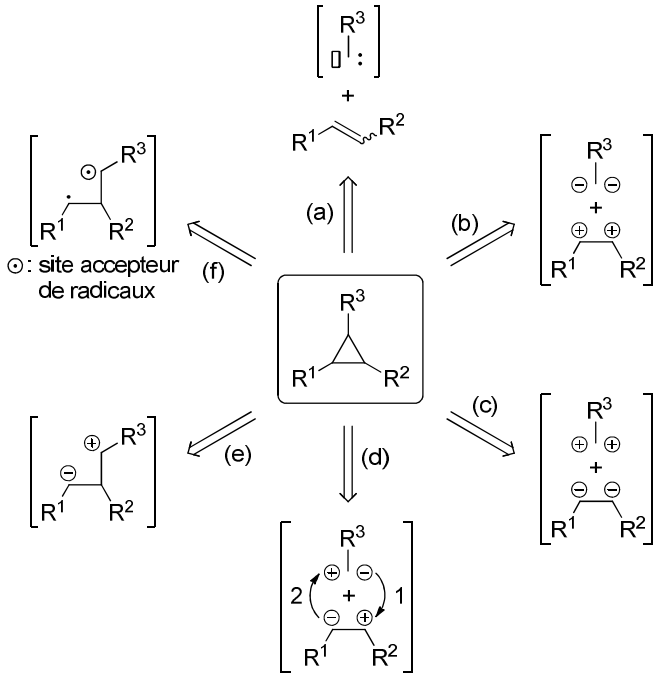


Schéma 4

Compte tenu du contexte dans lequel s'inscrivent nos travaux et par souci de concision, nous ne détaillerons pas de manière exhaustive les différentes réactions permettant de construire le cycle à trois chaînons et seules les principales stratégies seront commentées.

1.1 - Cycloaddition [2+1] [Schéma 4, stratégie (a)]

1.1.1 - Cyclopropanation d'oléfines par des carbènes ou des carbénoïdes

La voie d'accès la plus classique aux cyclopropanes est une cycloaddition [2+1], concertée et stéréospécifique, entre une oléfine et un carbène (singulet) ou un réactif se comportant comme tel chimiquement (carbénoïde). C'est à cette stratégie que nous avons eu recours pour préparer tous les cyclopropanes intervenant dans nos travaux.

La déprotonation du chloroforme ou du bromoforme par une base forte (*t*-BuOK par exemple) en milieu organique, ou encore par la soude en catalyse par transfert de phase, constitue une excellente méthode de synthèse de *gem*-dihalogénocyclopropanes. La décomposition thermique des organomercuriques $PhHgCX_3$ (X = Br, Cl) est une méthode également employée qui permet d'opérer dans des conditions neutres (Tableau 1, entrée 1).[13]

Les carbénoïdes métalliques, engendrés à partir du diiodométhane ou du chloroiodométhane, constituent des réactifs de choix pour réaliser la cyclopropanation d'oléfines avec insertion d'une unité "méthylène". Depuis la découverte de la réaction par

[13] Fedoryński, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099–1132.

Simmons et Smith en 1958,[14] les plus importants développements ont été réalisés avec les carbénoïdes zinciques,[15] bien que l'utilisation des carbénoïdes d'aluminium,[16] de samarium[17] ou encore de magnésium[18] ait aussi été décrite (Tableau 1, entrée 2). La combinaison de CH_2I_2 avec du zinc métallique ou avec le couple Zn(Cu) dans un solvant éthéré, initialement utilisée pour engendrer le carbénoïde ICH_2ZnI (Tableau 1, entrée 3), a été supplantée par les systèmes ICH_2X / Et_2Zn (X = I, Cl) qui conduisent, par échange iode/zinc, aux carbénoïdes de zinc XCH_2ZnEt ou $(XCH_2)_2Zn$, selon la stœchiométrie des réactifs, et permettent d'opérer dans des solvants non complexants (Tableau 1, entrées 4 et 5).[19] Etant donné le caractère électrophile du carbénoïde, la cyclopropanation des oléfines riches en électrons est plus efficace. De plus, la présence d'un groupement complexant (basique au sens de Lewis) en position allylique ou homoallylique accélère la cyclopropanation de façon significative et permet d'en contrôler la diastéréosélectivité le cas échéant.[15]

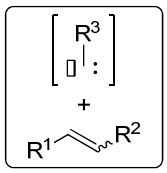
Les carbénoïdes de type $ICH_2Zn(OR)$, dans lesquels R est un groupement électroattracteur [R = 2,4,6-trichlorophényle,[20] R = P(=O)(O*n*-Bu)$_2$,[21] R = $COCF_3$ [22]], sont beaucoup plus réactifs et bien adaptés pour la cyclopropanation d'une grande variété d'alcènes, y compris ceux dépourvus de groupement complexant au voisinage de la double liaison (Tableau 1, entrée 6).

L'utilisation de carbénoïdes zinciques substitués par un groupement méthyle,[23] *gem*-diméthyle,[24] phényle[23b,25] ou par un atome d'halogène[26] (fluor,[27] chlore, brome,[28] ou

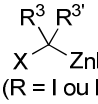
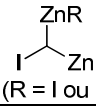
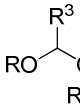
[14] (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264.
[15] Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1–415.
[16] Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412–4414.
[17] (a) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942–3944. (b) Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3525–3532.
[18] Bolm, C.; Pupowicz, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349–7352.
[19] (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58. (b) Nishimura, J.; Furukawa, J.; Kawabata, N.; Kitayama, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1799–1806. (c) Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974–6981.
[20] Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539–4542.
[21] Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244–1250.
[22] (a) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621–8624. (b) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 327–334.
[23] (a) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1347–1356. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3495–3498. (c) Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647–2659. (d) Mariano, P. S.; Bay, E.; Watson, D. G.; Rose, T.; Bracken, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1753–1762.
[24] Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176–178.
[25] Nishimura, J.; Furukawa, J.; Kawabata, N.; Koyama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1127–1130.
[26] Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1375–1376.
[27] (a) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3889–3904. (b) Dolbier, W. R.; Wojtowicz, H.; Burkholder, C. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5420–5422.
[28] Miyano, S.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 364–365.

iode[29]) a également été rapportée dans la bibliographie (Tableau 1, entrée 7). Dans ce dernier cas, l'iodoforme est utilisé pour engendrer le carbénoïde zincique (ICHIZnR) dans les conditions de Furukawa mais, selon la stœchiométrie des réactifs, il est aussi possible de former le carbénoïde *gem*-dizincique [$ICH(ZnR)_2$] pour accéder à des cyclopropylzinciques (Tableau 1, entrée 8).[30] Enfin, la réduction de dérivés carbonylés,[31] ou des acétals correspondants,[32] par le zinc en présence de chlorure de triméthylsilyle constitue une méthode complémentaire pour engendrer des carbénoïdes zinciques. L'utilisation d'orthoesters ($R^3 = OR$)[33] ou d'acétals dérivés d'imides ($R^3 = NRCOR^4$)[34] permet d'engendrer des carbénoïdes zinciques hétérosubstitués (Tableau 1, entrée 9).

Tableau 1 : Cyclopropanation d'oléfines par des carbènes ou des carbénoïdes.



stratégie (a)

Entrée	Réactif	Méthode de préparation
1		HCX_3 + base ou $PhHgCX_3$, Δ X = Br, Cl
2		 + Et_2Zn ou *i*-Bu_3Al ou Sm ou *i*-PrMgCl X = I, Cl
3		CH_2I_2 + Zn(Cu) / Et_2O
4		ICH_2X (X = I, Cl) + Et_2Zn DCE, CH_2Cl_2, C_6H_6, toluène
5		2 ICH_2X (X = I, Cl) + Et_2Zn
6		CH_2I_2 + Et_2Zn + ROH / CH_2Cl_2
7	 (R = I ou Et)	Zn(Cu) ou Et_2Zn R^3 = Me, Ph, F, Cl, Br, I $R^{3'}$ = H, Me, F
8	 (R = I ou Et)	CHI_3 + 2 Et_2Zn / CH_2Cl_2
9		 + Me_3SiCl / Zn(Hg) / $ZnCl_2$ R^3 = H, alkyle, OR, $NRCOR^4$

[29] Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1500–1503.
[30] (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386–387. (b) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, 1779–1782.
[31] Motherwell, W. B.; Roberts, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1582–1583.
[32] Motherwell, W. B.; O'Mahony, D. J. R.; Popkin, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5285–5288.
[33] Fletcher, R. J.; Motherwell, W. B.; Popkin, M. E. *Chem. Commun.* **1998**, 2191–2192.
[34] (a) Bégis, G.; Cladingboel, D.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2003**, 2656–2657. (b) Bégis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186–3188.

Les alcools allyliques **L2** constituent la classe de substrats la plus étudiée, pour laquelle des versions énantiosélectives de la cyclopropanation ont aussi été décrites. On peut citer par exemple celle reposant sur l'emploi d'un additif chiral, le butylboronate **L3** dérivé de l'acide tartrique, en quantité stœchiométrique (Schéma 5).[35]

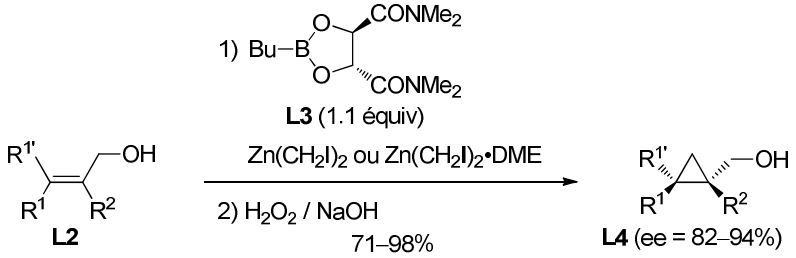


Schéma 5

Des cyclopropanations énantiosélectives reposant sur l'emploi d'autres additifs chiraux en quantité stœchiométrique (dipeptide,[36] acide phosphorique[37]) ou catalytique (acides de Lewis,[38] dipeptide[39]) ont été rapportées mais leur champ d'application est aussi limité aux alcools allyliques ou aux styrènes substitués.[40]

L'utilisation d'auxiliaires chiraux a également été décrite. La cyclopropanation des acétals issus de 1,2-diols chiraux et d'aldéhydes α,β-insaturés permet d'obtenir les composés **L5**.[41] A partir d'*O*-allyl glycosides,[42] ou de mono-éthers dérivés du *trans*-cyclohexane-1,2-diol,[43] les cyclopropyl méthyl éthers **L6** et **L7** ont été synthétisés. Enfin les cyclopropylboronates optiquement enrichis **L8**, ainsi que les cyclopropanols résultants de l'oxydation de la liaison carbone-bore, ont été préparés à partir de vinylboronates dérivés de l'acide tartrique (Figure 4).[44]

[35] Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943–11952.
[36] Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632–13633.
[37] Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440–12441.
[38] (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013–12026. (b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584–594. (c) Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5005–5008. (d) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168–12175. (e) Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450–2453.
[39] (a) Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737–2740. (b) Du, H.; Long, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2827–2829.
[40] (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095.
[41] (a) Arai, I.; Mori, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254–8256. (b) Mash, E. A.; Nelson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8256–8258. (c) Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H.; Nakai, H.; Arai, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6447–6458.
[42] (a) Charette, A. B.; Cote, B.; Marcoux, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166–8167. (b) Charette, A. B.; Cote, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721–12732.
[43] Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7157–7160.
[44] Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986–4988.

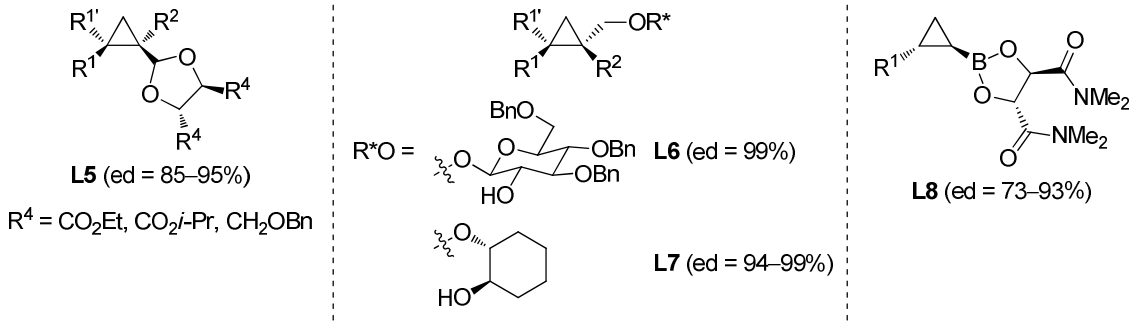


Figure 4

1.1.2 - Cyclopropanation d'oléfines par des complexes métalliques de carbènes

La cyclopropanation des oléfines peut être réalisée par des complexes métalliques de carbènes. Ceux-ci sont habituellement engendrés par décomposition d'un composé diazo en présence d'un sel ou d'un complexe de métal de transition en quantité catalytique, ceux dérivés du cuivre et du rhodium ayant été les plus utilisés [Schéma 6, équation (a)].[40,45] Cette fois, l'utilisation de ligands chiraux du métal permet d'accéder potentiellement à des cyclopropanes optiquement enrichis. Cependant, un catalyseur est souvent bien adapté à une classe particulière de substrats et les meilleurs résultats ont été obtenus en version intramoléculaire avec les complexes dinucléaires de rhodium(II) (tétracarboxylates ou tétracarboxamides).[45c]

Signalons que le complexe métal-carbène peut également être engendré par d'autres processus, tels que :

- une métathèse entre un carbène métallique et un alcyne (processus stœchiométrique[46] ou catalytique[47]) [Schéma 6, équation (b)],
- la cycloisomérisation d'énynes catalysée par les complexes de certains métaux électrophiles (platine, or, …) [Schéma 6, équation (c)]. Dans ce cas particulier, les carbènes métalliques, engendrés par attaque nucléophile de la double liaison sur la triple liaison activée par le métal, possèdent un motif bicyclo[n.1.0]alcane. Ces carbènes évoluent généralement par des réarrangements de squelette cependant quelques exemples de cyclopropanations intra- et intermoléculaires d'oléfines ont été rapportés.[48]

[45] (a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919–939. (b) Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411–432. (c) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936.
[46] Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271–288.
[47] (a) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334. (b) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037–6049.
[48] (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–834. (b) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.

- le réarrangement de carboxylates propargyliques par assistance du carbonyle et migration-1,2 du groupe acyloxy [Schéma 6, équation (d)],[49]
- l'ouverture de cyclopropènes en vinylcarbènes métalliques [Schéma 6, équation (e)].[50]

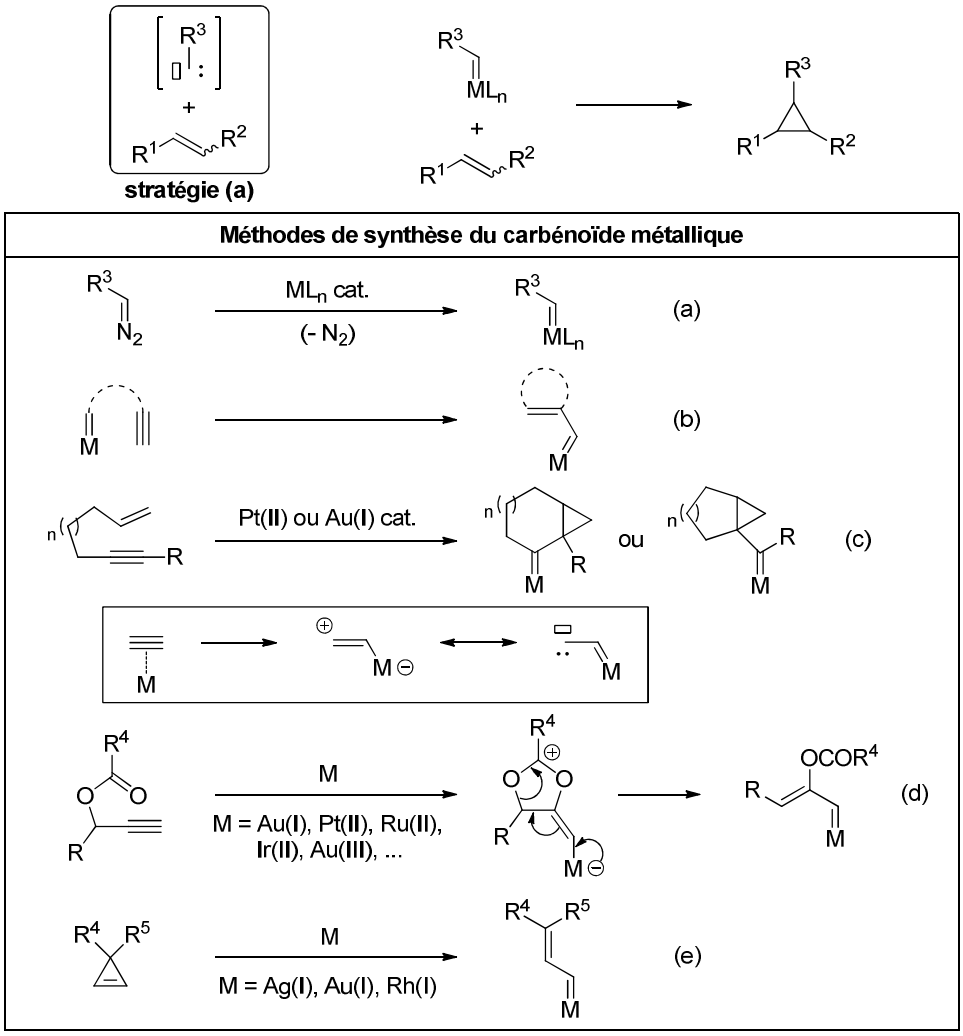


Schéma 6

1.2 - Formation séquentielle monotope de deux liaisons du cyclopropane [Schéma 4, stratégies (b), (c) et (d)]

Les deux liaisons du cyclopropane peuvent aussi être formées de manière séquentielle mais monotope [Schéma 4, stratégies (b), (c) et (d)].

[49] (a) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513. (b) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003. (c) Moreau, X.; Goddard, J.-P.; Bernard, M.; Lemière, G.; López-Romero, J. M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43–48. (d) Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057.

[50] (a) Padwa, A.; Blacklock, T. J.; Loza, R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3712–3721. (b) Binger, P.; McMeeking, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 466–467. (c) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482–486. (d) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7810–7822. (e) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5932–5937.

Ainsi l'alkylation de carbanions stabilisés, engendrés par déprotonations successives de nitroalcanes ou de composés à "méthylène actif" **L9** (lié à deux groupes électroattracteurs : GEA / GEA' = NO_2, COR, CO_2R, $CONR_2$, CN, NC), par des 1,2-dibromoalcanes **L10** ou des bis-électrophiles allyliques **L11**, constitue une voie d'accès classique à des cyclopropanes substitués de type **L12** ou des vinylcyclopropanes **L13**, respectivement (Schéma 7).

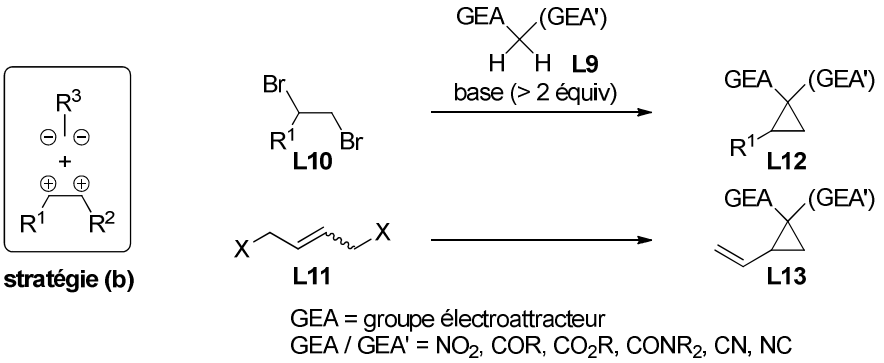


Schéma 7

Inversement, le couplage entre un 1,2-bis-nucléophile et un *gem*-diélectrophile peut être réalisé [Schéma 4, stratégie (c)]. L'alkylation diastéréosélective du bis-énolate de lithium **L15**, dérivé du succinate de (–)-menthyle **L14**, par le bromochlorométhane illustre cette stratégie. Le cyclopropane **L16** a alors été obtenu avec un excellent excès diastéréoisomérique (ed = 99%). En utilisant le 1-bromo-1-chloroéthane comme électrophile, Kende *et al.* ont pu obtenir le cyclopropane **L17** dont la mono-saponification peut être réalisée de manière diastéréosélective (groupement ester en *anti* du méthyle) pour mener au cyclopropane trisubstitué **L18**, intermédiaire clé dans la synthèse totale de l'ambruticine S (Schéma 8).[51]

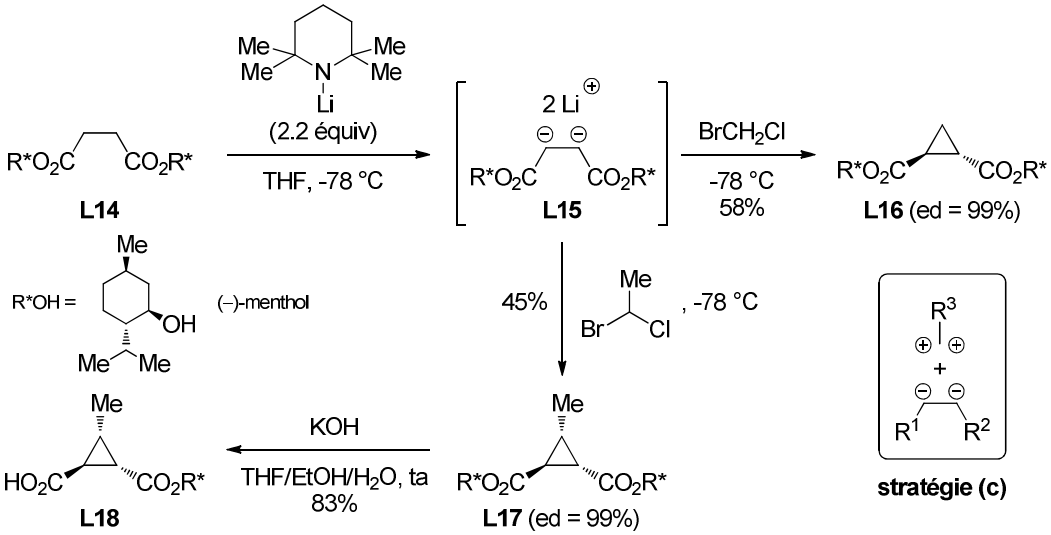


Schéma 8

[51] (a) Misumi, A.; Iwanaga, K.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3343–3345. (b) Kende, A. S.; Mendoza, J. S.; Fujii, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8015–8038.

Les complexes η^2-(alcène) de titane(II) **L20**, représentés sous leur forme titanacyclopropane **L21**, constituent d'excellents équivalents synthétiques de 1,2-dicarbanions. Ceux-ci sont généralement engendrés par réaction de deux équivalents d'un organomagnésien **L19**, possédant des hydrogènes en β, avec Ti(O*i*-Pr)$_4$ ou d'un équivalent d'organomagnésien avec MeTi(O*i*-Pr)$_3$. Notons que d'autres stratégies (réactions d'échange) peuvent également être utilisées. La condensation de ces espèces organométalliques avec des esters (réaction de Kulinkovich), des amides (réaction de Kulinkovich–de Meijere) ou encore des nitriles en présence de BF_3•OEt_2 (réaction de Kulinkovich–Szymoniak), qui agissent comme des bis-électrophiles, permet d'accéder à des cyclopropanols **L22**, des cyclopropylamines *N*,*N*-disubstituées ou non (**L23** ou **L24**), respectivement (Schéma 9).[52]

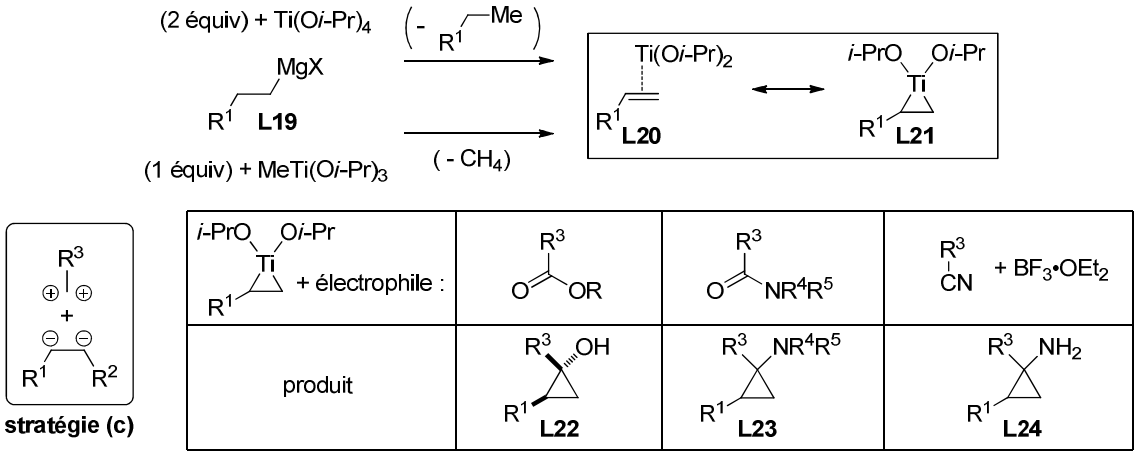


Schéma 9

La stratégie reposant sur l'analyse rétrosynthétique (d) (Schéma 4) correspond au couplage initial d'un dérivé *gem*-difonctionnalisé, agissant tout d'abord comme nucléophile, avec un synthon 1,2-difonctionnalisé se comportant comme électrophile, suivi d'une cyclisation ionique. La réaction initiale représentative est l'addition de Michael d'un nucléophile carboné, substitué par un groupe partant, sur une double liaison appauvrie en électrons (substituée par un groupe électroattracteur). Le carbanion peut être stabilisé par le groupement R^3 (R^3 = GEA) et, dans ce cas, le groupe partant le plus classique est un atome d'halogène. Cependant, le groupe partant peut lui-même contribuer à la stabilisation du carbanion comme c'est le cas avec les anions dérivés de sulfones, les ylures de phosphonium, de sulfonium, de sulfoxonium ou d'ammonium (GP = SO_2Ar, $^+PR_3$, $^+SR_2$, $^+S(=O)R_2$, $^+NR_3$ (Schéma 10).[40,53]

[52] (a) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834. (b) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792–1793. Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 15–61.
[53] Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341–2372.

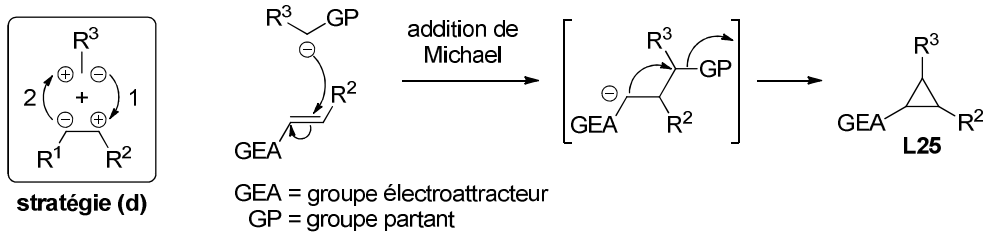


Schéma 10

Une illustration récente de cette stratégie est la synthèse énantio- et diastéréosélective de cyclopropanes décrite par Gaunt *et al.* qui repose sur l'utilisation d'un ylure d'ammonium comme nucléophile. Ce dernier est engendré à partir d'une amine chirale utilisée en quantité catalytique (catalyseur organique). C'est ainsi que la réaction entre l'α-bromoacétate de *tert*-butyle **L26** et l'accepteur de Michael **L27**, catalysée par le dérivé de la quinine **L28** en présence de Cs_2CO_3 comme base, conduit au cyclopropane trisubstitué **L30** (90%) avec un excès énantiomérique de 97% (Schéma 11).[54]

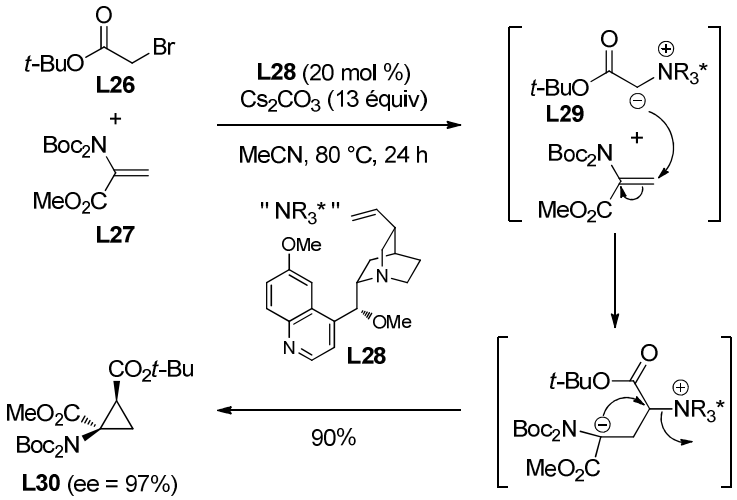


Schéma 11

1.3 - Formation de cyclopropanes par cyclisation 3-*exo*-tet ou 3-*exo*-trig

1.3.1 - Cyclisation ionique [Schéma 4, stratégie (e)]

Dans les stratégies précédentes [Schéma 4, stratégies (b), (c) et (d)] impliquant la formation de deux liaisons du cycle de manière séquentielle monotope, la seconde réaction mise en jeu est invariablement une cyclisation ionique classique de type 3-*exo*-tet ou 3-*exo*-trig, selon la nature du site électrophile. Il est également possible de construire le cycle à trois chaînons grâce à une cyclisation de ce type à partir de précurseurs convenablement

[54] (a) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641–4644. (b) Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024–6028.

substitués [Schéma 4, stratégie (e)]. En effet, les composés possédant un groupement susceptible de stabiliser un anion en α, ainsi qu'un carbone électrophile en position γ, subissent une réaction dite "d'élimination-1,3" sous l'action d'une base.[55] Celle-ci implique en réalité l'arrachement du proton acide suivi de l'attaque nucléophile intramoléculaire du carbanion résultant sur le site électrophile. Ce dernier peut être un halogénure, un sulfonate d'alkyle (substitution S_N2) ou d'allyle (substitution S_N2'),[56] un époxyde[57] ou encore un complexe π-allylique du palladium[58] [Schéma 12, équations (a) et (b)]. La formation du nucléophile peut aussi être initiée par une réaction d'addition conjuguée sur un accepteur de Michael [Schéma 12, équation (c)].[40]

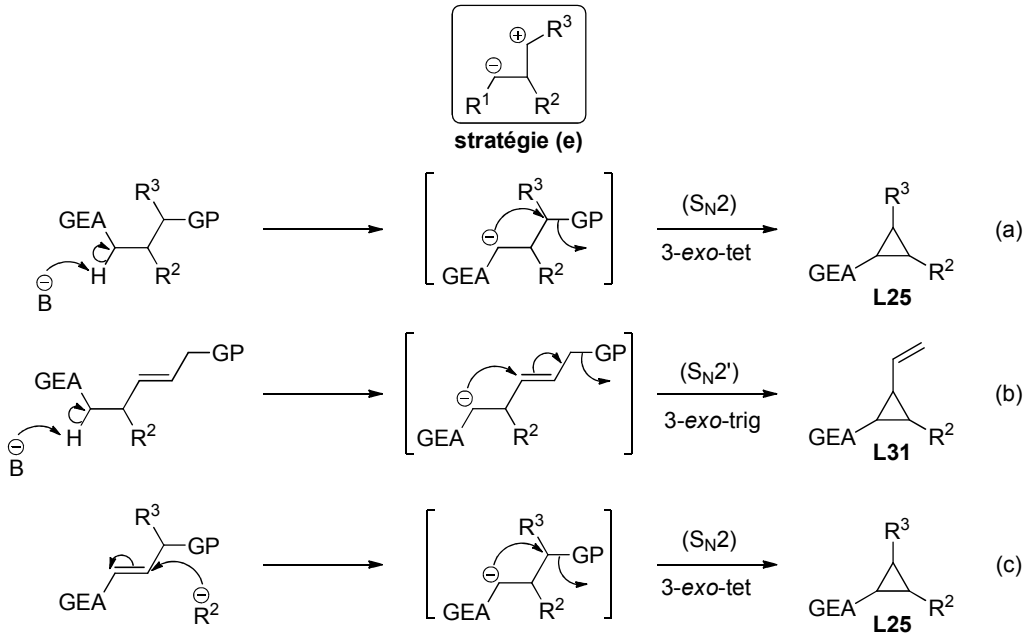


Schéma 12

Une illustration de cette dernière méthode [Schéma 12, équation (c)] est l'addition-1,4 cupro-catalysée énantiosélective de réactifs de Grignard sur des esters, thioesters et cétones α,β-insaturés **L32** décrite par Minnaard, Feringa *et al.*. Après addition-1,4, une cyclisation 3-*exo*-tet conduit aux cyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués **L33** avec des excès énantiomériques généralement élevés, sauf dans le cas où PhMgBr est utilisé comme

[55] Nickon, A.; Werstiuk, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3914–3915.

[56] (a) Mori, M.; Kanda, N.; Ban, Y.; Aoe, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 12–14. (b) Kleschick, W. A.; Reed, M. W.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168–3169. (c) Schaumann, E.; Kirschning, A.; Narjes, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 717–723. (d) Bryson, T. A.; Koen, Jr., J. H.; Roth, G. A. *Synlett* **1992**, 723–724. (e) Henniges, H.; Militzer, H.-C.; de Meijere, A. *Synlett* **1992**, 735–737. (f) Krief, A.; Hobe, M. *Synlett* **1992**, 317–319.

[57] (a) Majewski, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2682–2687. (b) Dechoux, L.; Ebel, M.; Jung, L.; Stambach, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7405–7408. (c) Cossy, J.; Blanchard, N.; Meyer, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 339–348.

[58] (a) Michelet, V.; Besnier, I.; Genêt, J. P. *Synlett* **1996**, 215–217. (b) Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 881–889.

nucléophile (Schéma 13).[59]

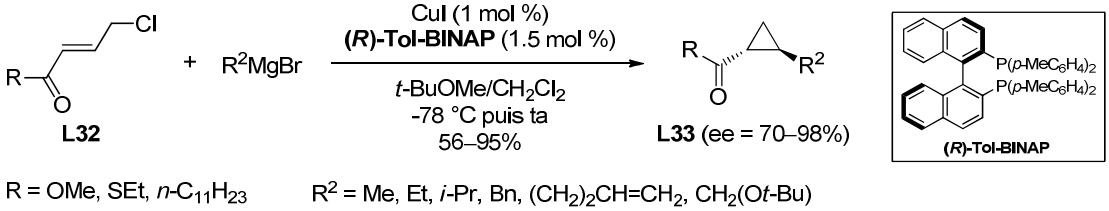


Schéma 13

D'une manière générale, la formation de cyclopropanes à partir d'organométalliques, stabilisés ou non, possédant un groupe partant en position γ est une transformation bien décrite. Les organométalliques peuvent être engendrés par déprotonation par un alkyllithien,[60] par échange étain-lithium[61] ou sélénium-lithium,[61,62] par coupure réductrice d'une liaison carbone-soufre,[63] par activation d'un organosilane par des ions fluorures[63,64] ou encore par carbolithiation d'oléfines (éthers cinnamiques)[65] [Schéma 14, équation (a)]. A partir de composés *gem*-bis-métalliques, il est possible d'engendrer des cyclopropyl métaux dont la liaison carbone-métal peut à son tour être fonctionnalisée par réaction avec des électrophiles [Schéma 14, équation (b)].[66,67]

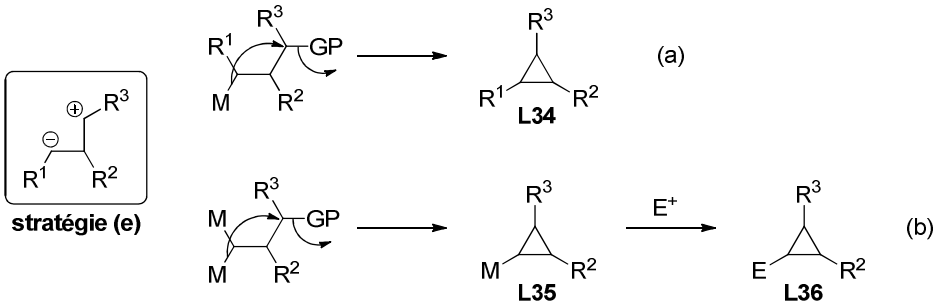


Schéma 14

Une double liaison peut également agir comme nucléophile et assister le départ d'un nucléofuge en position homoallylique. Ce comportement, qualifié par le terme "participation

[59] Den Hartog, T.; Rudolph, A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14349–14351.
[60] Paetow, M.; Kotthaus, M.; Grehl, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synlett* **1994**, 1034–1036.
[61] (a) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6527–6528. (b) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6529–6532.
[62] (a) Krief, A.; Hobe, M.; Dumont, W.; Badaoui, E.; Guittet, E.; Evrard, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3381–3384. (b) Krief, A.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8085–8088.
[63] Narjes, F.; Bolte, O.; Icheln, D.; Koenig, W. A.; Schaumann, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 626–632.
[64] Corey, E. J.; Chen, Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8731–8734.
[65] (a) Norsikian, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898–4899. (b) Norsikian, S.; Marek, I.; Klein, S.; Poisson, J. F.; Normant, J. F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2055–2068.
[66] Avec des *gem*-distannanes obtenus par double addition de $Bu_3SnSiMe_3$ sur le propiolate d'éthyle, voir : Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7867–7872.
[67] Avec des *gem*-dizinciques engendrés par allylzincation de vinylmagnésiens, voir : Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488–2501.

(ou assistance) homoallylique", permet d'expliquer l'équilibre observé entre les cations homoallyle, cyclobutyle et cyclopropylméthyle. Si ce dernier est suffisamment stable pour pouvoir être intercepté avant qu'il ne se réarrange, il est alors possible d'accéder à des cyclopropanes substitués. Ainsi Taylor *et al.* ont montré que les triflates ou les chlorosulfites possédant un motif allylsilane, engendrés à partir des alcools homoallyliques secondaires **L37**, pouvaient conduire à des vinylcyclopropanes di- ou trisubstitués **L39**. La cyclisation met en jeu un processus stéréospécifique (inversion de configuration au niveau du carbone électrophile) et s'effectue avec une diastéréosélectivité élevée (liée à la minimisation des interactions stériques dans l'état de transition). Cette réaction exploite judicieusement la stabilisation du cation cyclopropylméthyle intermédiaire **L38** par effet β du silicium (Schéma 15).[68]

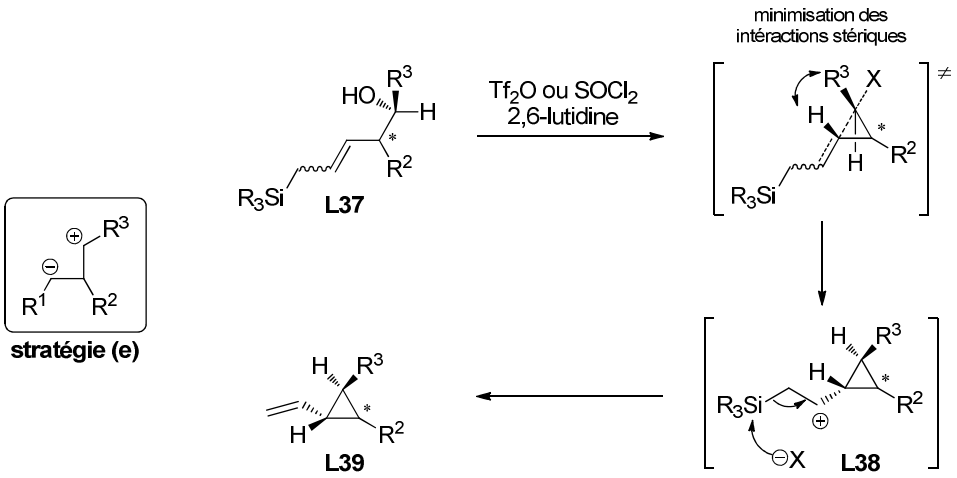


Schéma 15

1.3.2 - Cyclisation radicalaire [Schéma 4, stratégie (f)]

Les radicaux cyclopropylméthyles sont connus pour subir une réaction d'ouverture rapide (en radicaux homoallyles)[69] et la formation de cyclopropanes par cyclisation radicalaire 3-*exo*-trig est donc généralement peu favorisée [Schéma 4, stratégie (f)]. Quelques exemples ont néanmoins été décrits. Ainsi, Journet et Malacria ont observé la formation du composé **L43** (48%) lors du traitement du bromure vinylique **L40** par Bu_3SnH en présence d'AIBN. Ce composé résulte de cyclisations radicalaires 5-*exo*-dig, 5-*exo*-trig et 3-*exo*-trig en cascade qui conduisent au radical allylique **L42** dont le réarrangement est plus lent que l'arrachement d'un hydrogène à Bu_3SnH (Schéma 16).[70]

[68] Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2964–2969.
[69] Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2681–2688.
[70] Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718–719.

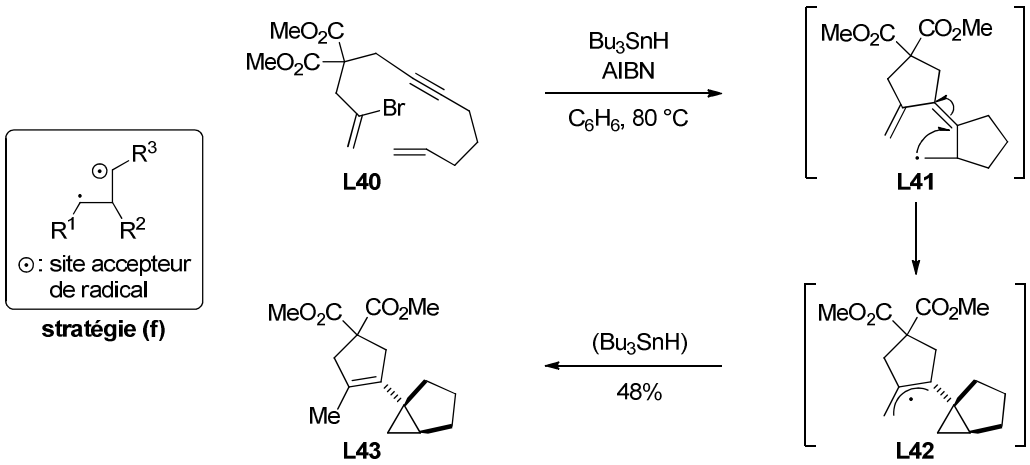


Schéma 16

La cyclisation 3-*exo*-trig de radicaux issus de δ-iodoesters α,β-insaturés **L44** par traitement avec SmI_2 en présence d'un donneur de protons (ROH) a été décrite. Les cyclopropanes substitués **L46** ont été obtenus avec de bons rendements mais des diastéréosélectivités peu élevées. Dans ce cas, le radical électrophile issu de la cyclisation 3-*exo*-trig de **L45** est probablement rapidement réduit par SmI_2 en énolate de samarium, ce dernier étant alors protoné par l'alcool présent dans le milieu réactionnel (Schéma 17).[71]

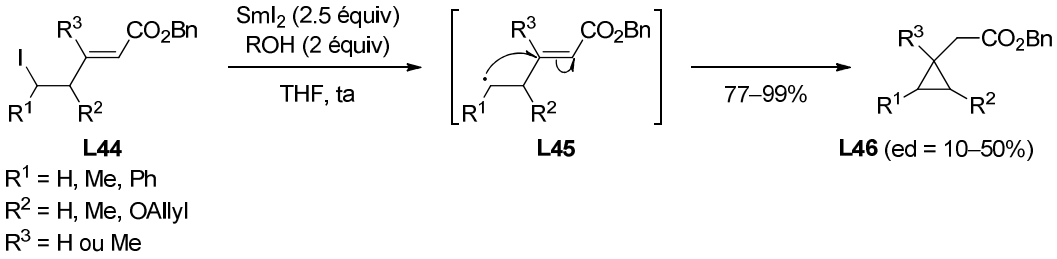
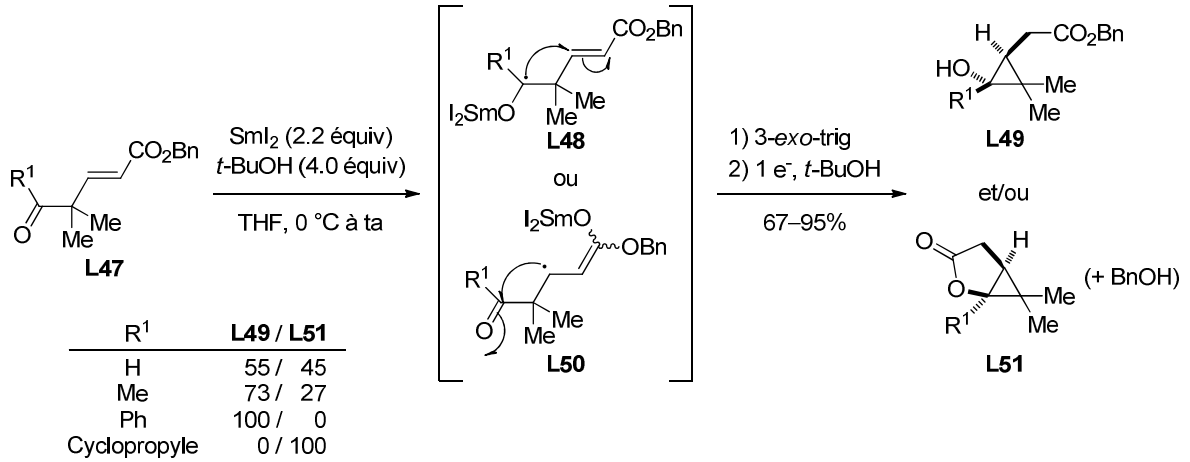


Schéma 17

Guibé *et al.* ont également montré que le traitement des δ-oxoesters α,β-insaturés **L47** dans des conditions similaires conduisait à des *trans*-cyclopropanols **L49** et/ou à des cyclopropyl lactones **L51** (résultant de la lactonisation des *cis*-cyclopropanols) selon le substituant R^1 du groupement carbonyle. Le radical impliqué dans la cyclisation 3-*exo*-trig peut être engendré par réduction du groupement carbonyle (radical cétyle **L48**) ou de l'ester α,β-insaturé (radical **L50**). Le premier mécanisme semble le plus probable dans le cas d'une arylcétone, facilement réduite, alors que le second paraît opérer pour une cyclopropyl cétone puisqu'aucune ouverture du cyclopropane n'est observée (Schéma 18).[72]

[71] David, H.; Afonso, C.; Bonin, M.; Doisneau, G.; Guillerez, M.-G.; Guibé, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8557–8561.

[72] (a) Bezzenine-Lafollée, S.; Guibé, F.; Villar, H.; Zriba, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6931–6944. Pour une revue récente sur la synthèse de carbocycles tendus par cyclisation de composés carbonylés insaturés induite par SmI_2, voir : (b) Harb, H.; Procter, D. *Synlett* **2012**, 6–20.



R^1	**L49 / L51**
H	55 / 45
Me	73 / 27
Ph	100 / 0
Cyclopropyle	0 / 100

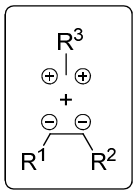
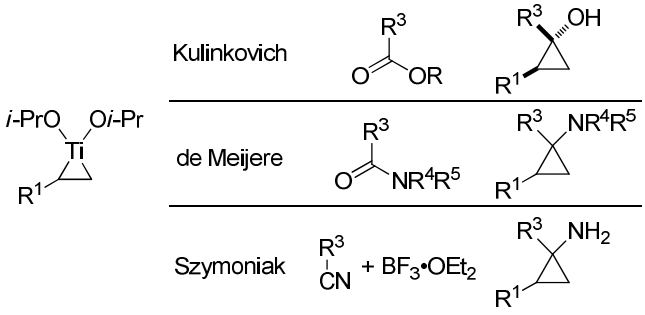
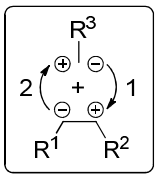
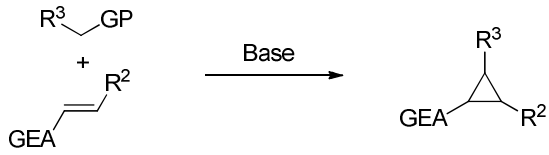
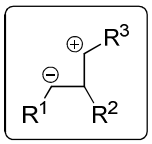
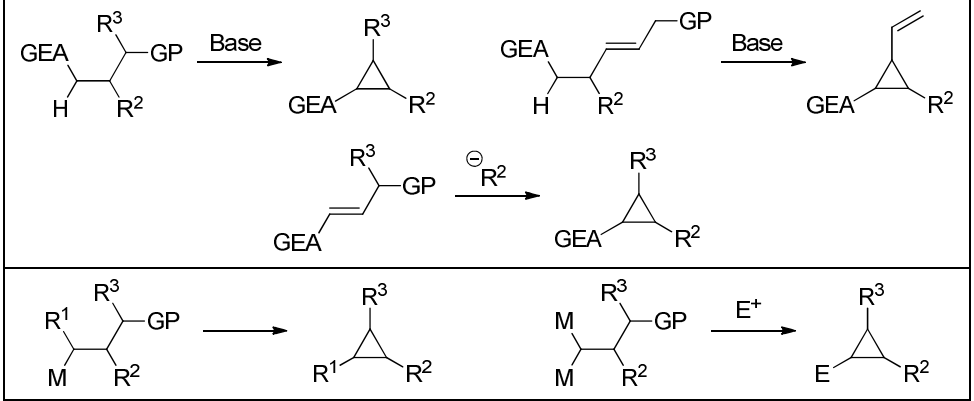
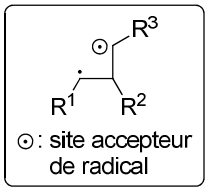
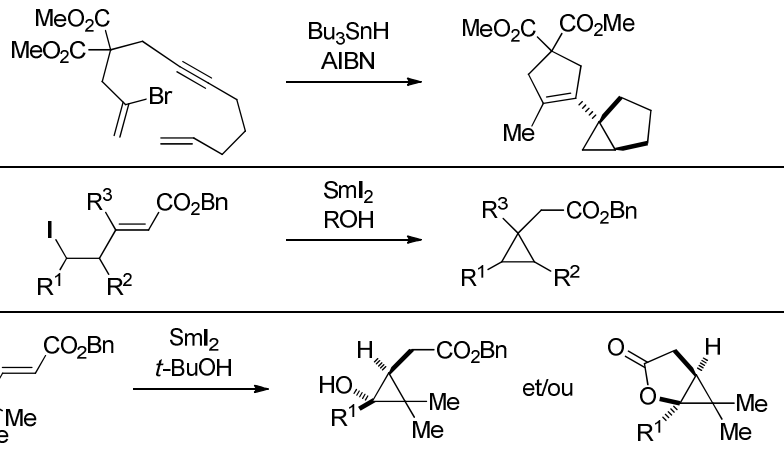
Schéma 18

1.4 - Bilan

Ces rappels bibliographiques montrent que la construction de cyclopropanes peut être réalisée par de nombreuses stratégies. Celles-ci ont été classées selon l'analyse rétrosynthétique sur laquelle elles reposent, les liaisons formées et les réactions mises en jeu. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Principales méthodes de synthèse des cyclopropanes.

Stratégie	Réactions
stratégie (a)	
stratégie (b)	
stratégie (c)	

Stratégie	Réactions
 **stratégie (c)**	
 **stratégie (d)**	
 **stratégie (e)**	
 ⊙ : site accepteur de radical **stratégie (f)**	

Des cyclopropanes substitués peuvent aussi être obtenus à partir de composés possédant déjà le cycle à trois chaînons. Cette stratégie inclut :

- les additions sur la double liaison endo- ou exocyclique de cyclopropènes ou de méthylènecyclopropanes, respectivement,
- les transformations de groupements fonctionnels présents sur un cyclopropane en utilisant les réactions classiques de la chimie organique.

Naturellement, les transformations mises en jeu sont d'autant plus intéressantes qu'elles impliquent des réactions catalytiques régio-, stéréo- et chimiosélectives. Nous limiterons notre étude bibliographique aux réactions catalysées par les métaux de transition.

2 - Rappels bibliographiques : additions sur les cyclopropènes

Si de nombreuses transformations décrites impliquant les méthylènecyclopropanes et les cyclopropènes se produisent avec ouverture du cycle à trois chaînons, il est possible d'effectuer différentes additions catalysées par les métaux de transition sur la double liaison de ces derniers, pour obtenir des cyclopropanes substitués.[73]

Les cyclopropènes, bien que possédant une tension de cycle considérable (228 kJ/mol) par rapport au cyclopropane (115 kJ/mol),[74] peuvent être préparés par différentes méthodes dont les plus générales sont :[75]

- la déshydrohalogénation d'halogénures cyclopropaniques en présence d'une base [Schéma 19, méthode (a)],
- des réactions d'élimination-1,3 et -1,2 successives appliquées aux acétals de la 1,3-dichloroacétone (synthèse des acétals de la cyclopropénone) [Schéma 19, méthode (b)],
- la fonctionnalisation de cyclopropényllithiens engendrés *in situ* par traitement de *gem*-dibromohalogénocyclopropanes avec deux équivalents d'un organolithien [Schéma 19, méthode (c)],
- la cyclopropénation catalytique d'alcynes par un complexe carbénique de métal de transition engendré *in situ* à partir d'un composé α-diazocarbonylé [Schéma 19, méthode (d)].

[73] Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221–1245.
[74] (a) Schleyer, P. v. R.; Williams, J. E.; Blanchard K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2377–2386. (b) Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1294–1301.
[75] (a) Binger, P.; Büch, H. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77–151. (b) Binger, P. *Synthesis* **1974**, 190–192. (c) Baird, M. S. Cyclopropenes: Synthesis by Construction of the System. In *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*; de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1996; Vol. E 17d, pp 2695–2744.

Seules les méthodes (b) et (d) permettent de créer le cycle à trois chaînons alors que les méthodes (a) et (c) correspondent à la fonctionnalisation de cyclopropanes.

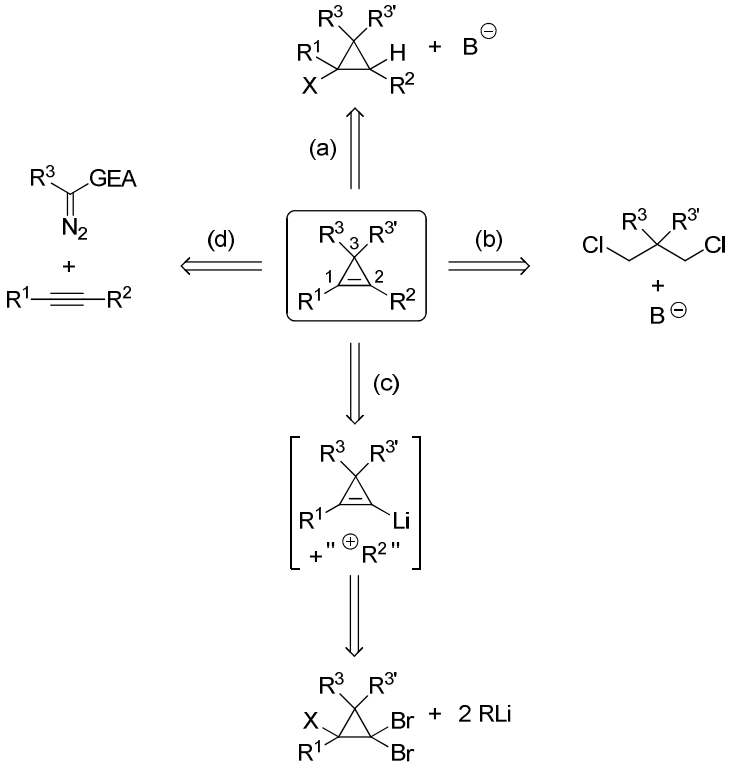


Schéma 19

Par souci de concision, nous ne détaillerons pas les différentes méthodes de synthèse des cyclopropènes. Signalons toutefois que les cyclopropènes monosubstitués sont des composés instables à la différence des cyclopropènes disubstitués.

La double liaison des cyclopropènes peut être soumise à des réactions d'hydrogénation, d'hydroformylation, d'hydroacylation ou d'hydroalcynylation catalysées par des métaux de transition, permettant d'accéder à des cyclopropanes substitués avec formation d'une liaison carbone-carbone (excepté dans le cas de l'hydrogénation). Les réactions d'hydrométallation, de dimétallation et de carbométallation fournissent quant à elles des cyclopropyl métaux pouvant ultérieurement être fonctionnalisés par réaction avec divers électrophiles (Schéma 20).[73,76]

[76] (a) Fox, J. M.; Yan, N. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 719–732. (b) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364–7376. (c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179.

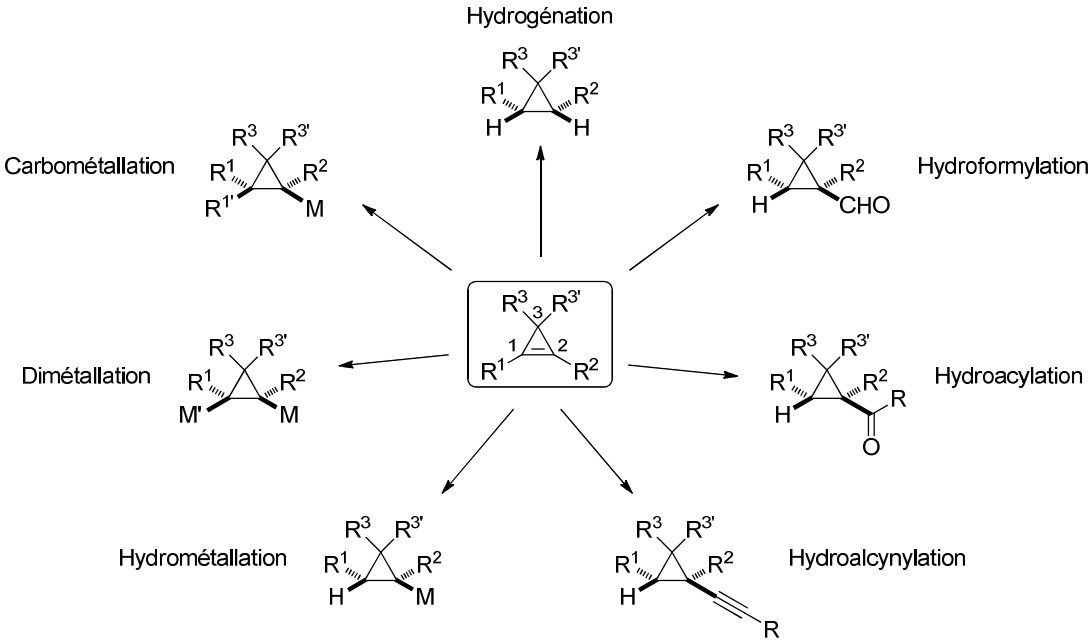


Schéma 20

Ces diverses transformations mettent en jeu un processus de *syn*-addition sur la double liaison du cyclopropène et s'accompagnent d'une diminution considérable de la tension de cycle. La face d'attaque du cyclopropène est le plus souvent contrôlée par l'encombrement stérique relatif des substituants en C3, ou par leur aptitude éventuelle à complexer le métal de transition (effet directeur). Lors de l'addition, le métal se lie généralement au carbone le moins substitué du cyclopropène. En l'absence de substituants en C1 et C2 ($R^1 = R^2 = H$), ces deux carbones sont énantiotopes et il est possible de contrôler le site d'addition en utilisant un ligand chiral du métal de transition, ce qui permet ainsi de désymétriser le substrat cyclopropénique. Par souci de concision, seuls les résultats les plus significatifs seront présentés pour chaque type de réaction.

2.1 - Hydrogénation, hydroformylation, hydroacylation et hydro-alcynylation de cyclopropènes

2.1.1 - Hydrogénation

L'hydrogénation de cyclopropènes peut être réalisée par action du diimide, comme l'illustre la transformation chimiosélective du diène **L52** en *cis*-chrysanthémate de méthyle **L53** (75%), l'oléfine endocyclique étant beaucoup plus réactive que l'alcène trisubstitué.[77] Une catalyse hétérogène, utilisant $Pd/CaCO_3$, a permis de réaliser l'hydrogénation du cyclopropène **L54** (préparé par cyclopropénation énantiosélective de l'alcyne terminal

[77] Franck-Neumann, M.; Dietrich-Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 671–674.

correspondant) en cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **L55**, intermédiaire dans la synthèse de l'acide (9*R*,10*S*)-dihydrosterculique (Schéma 21).[78]

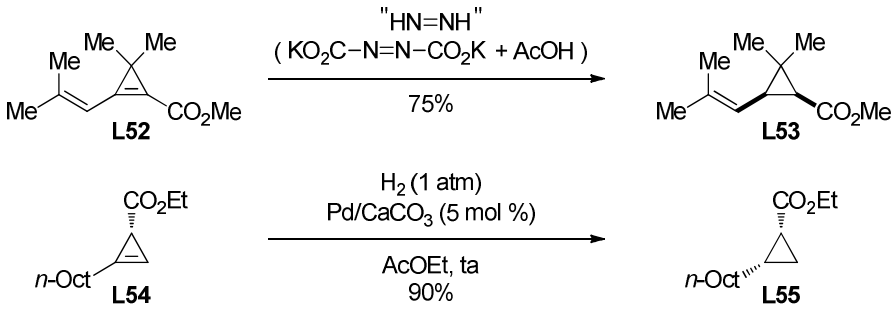


Schéma 21

L'hydrogénation énantiosélective de cyclopropènes n'a été décrite que pour des acides cyclopropéniques tétrasubstitués, tels que **L56**, en présence d'une diphosphine chirale à motif ruthénocène. Le cyclopropane tétrasubstitué **L57** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 94% (Schéma 22).[79]

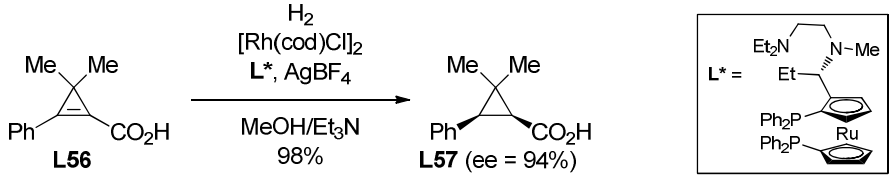


Schéma 22

2.1.2 - Hydroformylation, hydroacylation et hydroalcynylation

Certaines réactions d'addition sur les cyclopropènes s'accompagnent de la formation d'une liaison carbone-carbone et permettent l'introduction d'un groupe fonctionnel sur le cyclopropane résultant. Elles ont été regroupées dans le Tableau 3.

L'hydroformylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués **L58a-c** par CO/H_2 en présence d'un complexe de rhodium(I) permet d'obtenir les cyclopropyl carbaldéhydes correspondants **L59a-c** avec de bons rendements (75–90%). La diastéréosélectivité observée dépend de l'encombrement stérique relatif des substituants en C3 (Tableau 3, entrée 1).[80] L'utilisation d'une phosphine chirale, la (*R*)-C3-TunePhos, a conduit à l'aldéhyde **L59a** (rd = 96/4) avec un excès énantiomérique de 74% (Tableau 3, entrée 2).[81]

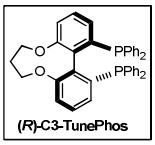
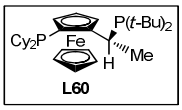
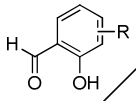
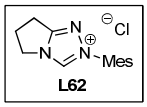
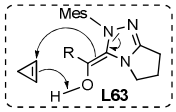
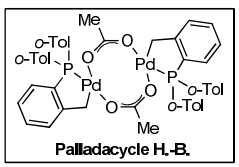
[78] Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916–8918.
[79] Kawamura, N. Sumimoto Chemical Co. JP 8073400, A2 19960319, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 57975.
[80] (a) Nalesnik, T. E.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *222*, C5–C8. (b) Nalesnik, T. E.; Freudenberger, J. H.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 95–100. (c) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1995**, *14*, 1510–1513.
[81] Sherrill, W. M.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13804–13809.

L'hydroacylation énantiosélective de cyclopropènes 3,3-disubstitués par des salicylaldéhydes a été décrite en utilisant un complexe de rhodium(I) associé à la diphosphine chirale **L60**. La stéréosélectivité faciale reflète la différence d'encombrement stérique des substituants (Me *versus* Ph) de **L58a** et les cétones **L61** ont été obtenues avec des excès énantiomériques élevés (97–99%) (Tableau 3, entrée 3).[82] Un catalyseur organique peut être utilisé pour réaliser l'hydroacylation de cyclopropènes par des aldéhydes non énolisables. En effet, la double liaison tendue du cyclopropène peut subir l'addition de l'intermédiaire de type Breslow **L63** engendré à partir du sel de triazolium **L62** et de l'aldéhyde (catalyse organique par un carbène *N*-hétérocyclique) (Tableau 3, entrée 4).[83]

Les alcynes ont aussi été employés comme pro-nucléophiles (espèces susceptibles d'engendrer un nucléophile en présence d'une base et/ou d'un métal de transition)[84] dans des réactions d'addition sur des cyclopropènes. Ainsi, l'hydroalcynylation de **L58a** par différents alcynes terminaux peut être catalysée par le complexe engendré à partir de $Pd(OAc)_2$ et du ligand PMe_3 en présence d'une base (Et_3N) dans des conditions douces.[85] Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir une carbopalladation de la double liaison par un alcynure de palladium(II) suivie de la protonation de la liaison carbone-palladium du cyclopropylpalladium résultant. Les alcynylcyclopropanes **L65** ont été obtenus avec de bons rendements (77–82%) mais des diastéréosélectivités moyennes (Tableau 3, entrée 5). L'utilisation du palladacycle d'Hermann-Beller[86] comme catalyseur de cette transformation permet non seulement d'opérer sans base (ce rôle étant alors rempli par un ion acétate) mais aussi d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités (rd > 95/5) (Tableau 3, entrée 6).[87]

[82] Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354–16355.
[83] Bugaut, X.; Liu, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130–8133.
[84] Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 199–207.
[85] Yin, J.; Chisholm, J. D. *Chem. Commun.* **2006**, 632–634.
[86] Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.
[87] Tenaglia, A.; Le Jeune, K.; Giordano, L.; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636–639.

Tableau 3 : Hydroformylation, hydroacylation et hydroalcynylation de cyclopropènes.

Entrée	Formation d'une liaison C–C
1	**Hydroformylation** CO/H_2 (1/1, 10 bar) + **L58a-c** $Rh(acac)(CO)_2$ (0.07–1 mol %), dppf (0.14–2 mol %), toluène, 60 °C, 75–90% → **L59a-c** **L59a** (rd = 92/8) : R^3 = Me **L59b** (rd = 88/12) : R^3 = CH_2OAc **L59c** (rd = 50/50) : R^3 = CO_2Me
2	 (*R*)-C3-TunePhos $Rh(acac)(CO)_2$ (0.13 mol %), **(*R*)-C3-TunePhos** (0.13 mol %), toluène, 60 °C, 86% → **L59a** (rd = 96/4) (ee = 74%)
3	**Hydroacylation**  **L60** **L58a** +  [Rh(cod)Cl]$_2$ (2.5 mol %), **L60** (5 mol %), K_3PO_4 (10 mol %), toluène, 70 °C, 79–92% R = Me, *t*-Bu, OMe, CO_2Me, F, Cl → **L61** (rd = 91/9–93/7) (ee = 97–99%)
4	 **L62** **L58a** + **L62** (5 mol %), K_2CO_3 (1 équiv), THF, 40 °C, 44–97% R = Aryle, Hétéroaryle → **L64** (rd > 92/8)  **L63**
5	**Hydroalcynylation** **L58a** + $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), $Me_3P•HBF_4$ (10 mol %), Et_3N (1 équiv), THF, ta, 77–82% R = $(CH_2)_4CN$, $(CH_2)_8CO_2H$, $(CH_2)_8CH_2OH$ → **L65** (rd = 71/29–78/22)
6	 Palladacycle H.-B. **L58a** + **Palladacycle H.-B.** (2.5 mol %), DCE, ta, 70–98% R = Ph, $SiMe_3$, CH_2R' avec R' = OBz, OCO_2Et, SO_2Ph, NHBoc, N(Ts)Alkyl, OTs, OH, $CH(Oi\text{-}Pr)_2$, $CH(CO_2Me)_2$, CN, N_3 → **L65** (rd > 95/5)

2.2 - Hydrométallations et métallométallations de cyclopropènes

2.2.1 - Hydrométallations

Une autre classe d'additions sur la double liaison des cyclopropènes concerne les transformations qui s'accompagnent de la formation d'une liaison carbone-métal. Les hydrométallations appartiennent à cette catégorie de réactions.

L'addition du pinacolborane, de stannanes, de silanes ou de germanes ne se produit pas spontanément sur les cyclopropènes mais elle peut être catalysée par un métal de transition. Celui-ci s'insère dans la liaison hydrogène-métal du réactif et se complexe à la double liaison du cyclopropène, ce qui permet l'insertion migratoire et conduit au cyclopropyl métal correspondant après élimination réductrice (Schéma 23).

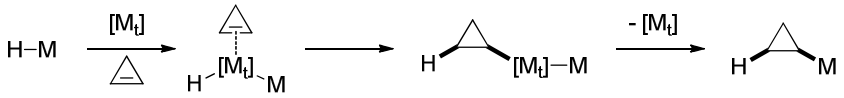


Schéma 23

L'hydroboration énantiosélective de cyclopropènes par le pinacolborane (HBpin) peut être catalysée par un complexe de rhodium(I) associé au ligand chiral (*R*)-BINAP. Le groupement carbométhoxy en C3 présent dans les substrats **L66a-c**, susceptible de complexer le métal de transition, exerce une influence considérable sur la diastéréosélectivité (effet directeur) et l'énantiosélectivité de la réaction (Tableau 4, entrée 1).[88]

L'hydrostannylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués a été décrite en utilisant une catalyse au palladium [$Pd(PPh_3)_4$] dans des conditions douces (THF, -78 °C). La diastéréosélectivité est contrôlée par la différence d'encombrement stérique des substituants en C3 (Tableau 4, entrée 2).[89] Une version énantiosélective a été développée en utilisant Me_3SnH et une catalyse par un complexe de rhodium(I) associé au ligand de Trost **L68** (Tableau 4, entrée 3).[90] Dans ce cas, à la différence de l'hydroboration, le groupement CO_2Me n'exerce aucun effet directeur.

L'hydrosilylation et l'hydrogermylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués, dont la diastéréosélectivité est uniquement contrôlée par des facteurs stériques, a été réalisée avec le dichlorure de platine comme catalyseur (Tableau 4, entrée 4).[89]

Si les alcènes non activés sont généralement inertes vis-à-vis de $LiAlH_4$, la double liaison des cyclopropénylcarbinols peut être réduite par ce réactif suite à la formation initiale d'un aluminate engendré par déprotonation de l'alcool. La réaction a été décrite pour des

[88] Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199.
[89] Trofimov, A.; Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8910–8920.
[90] Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3688–3689.

cycloprop-2-énylcarbinols tels que **L71** (Tableau 4, entrée 5) ou des cycloprop-1-énylcarbinols tels que **L74** (Tableau 4, entrée 6). La protonation de la liaison carbone-aluminium des cyclopropylaluminates engendrés après *syn*-hydroalumination intramoléculaire permet d'obtenir les cyclopropylcarbinols **L73** et **L76**, respectivement.[91] Les principaux résultats ont été rassemblés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Hydrométallations catalytiques de cyclopropènes.

Entrée	Formation d'une liaison C–M
1	**Hydroboration** (*R*)-BINAP R^3 3 CO_2Me (1, 2) **L66a-c** HBpin $[Rh(cod)Cl]_2$ (3 mol %) **(*R*)-BINAP** (6 mol %) THF, ta 94–99% R^3 = Ph, Me, $SiMe_3$ R^3 CO_2Me Bpin **L67a-c** (rd > 99/1) (ee = 92–97%)
2	**Hydrostannylation** Me CO_2Me **L66b** $HSnBu_3$ $Pd(PPh_3)_4$ (1 mol %) THF, -78 °C 85% Me CO_2Me $SnBu_3$ **L67b** (rd > 99/1)
3	 **L68** $HSnMe_3$ $[Rh(cod)Cl]_2$ (3 mol %) **L68** (6 mol %) THF, -30 °C 94% Me CO_2Me $SnMe_3$ **L67b** (rd > 99/1) (ee = 94%)
4	**Hydrosilylation / Hydrogermylation** Me Me Me OMOM **L69** "H–M" $PtCl_2$ (1 mol %) THF, ta M = $SiMe_2Ph$ (79%) M = $GeEt_3$ (42%) Me Me Me OMOM M **L70** (rd > 99/1)
5	**Hydroalumination** OH *n*-Bu *n*-Bu **L71** $LiAlH_4$ Et_2O, ta H Al H *n*-Bu *n*-Bu **L72** H^+/H_2O 70% H OH H H *n*-Bu *n*-Bu **L73** (rd > 96/4)
6	Me Et OH **L74** $LiAlH_4$ Et_2O, reflux H Al H H O Me H Me $A^{1,3}$ minimum **L75** H^+/H_2O 50% H H Me Et OH **L76** (rd = 80/20)

2.2.2 - Métallométallations

La distannylation et la silylstannylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués tels que **L58a**, catalysées par $Pd(OAc)_2$ en présence de *tert*-octylisonitrile comme ligand, a été décrite.

[91] (a)D'Yankonov, I. A.; Kostikov, R. R. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1964**, *34*, 1735–1738. (b) Breslow, R.; Lockhart, J.; Small, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2793–2800. (c) Vincens, M.; Dumont, C.; Vidal, M.; Domnin, I. N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4281–4289. (d) Zohar, E.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 341–343.

Ces réactions permettent d'accéder à des *syn*-1,2-dimétallocyclopropanes dont le potentiel synthétique a peu été exploité (Schéma 24).[89]

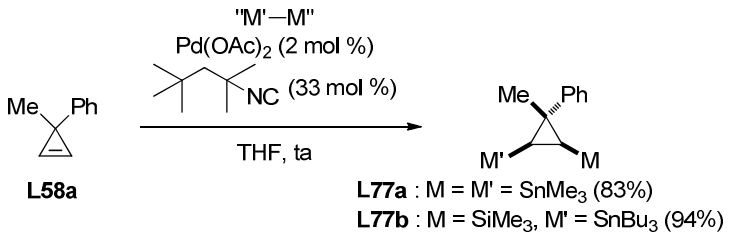


Schéma 24

2.3 - Carbométallations de cyclopropènes

Les carbométallations de cyclopropènes constituent une classe intéressante de transformations qui permettent de former simultanément une liaison carbone-carbone et une liaison carbone-métal sur le cycle à trois chaînons. Nous présenterons uniquement les principaux résultats et les réactions catalysées par des métaux de transition.

Notons que les organolithiens, relativement basiques, réalisent généralement la déprotonation des cyclopropènes dont la double liaison est substituée par un atome d'hydrogène, le pKa du couple acido-basique mis en jeu étant comparable à celui des alcynes terminaux.[92]

2.3.1 - Carbométallations catalysées par le fer

L'addition de réactifs de Grignard sur des cyclopropènes a tout d'abord été décrite par Lehmkuhl[93] et Richey[94] en version stœchiométrique. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les halogénures d'allylmagnésium qui réagissent par transposition allylique selon un mécanisme à six centres (réaction de type métallo-ène).[95]

Le premier exemple de carbomagnésiation catalytique a été décrit plus tard par Nakamura *et al.* en présence de sels de fer avec des acétals de la cyclopropénone comme substrats. Ainsi, l'addition de divers réactifs de Grignard sur **L78** peut être catalysée par $FeCl_3$ pour conduire, après addition d'un électrophile, aux acétals de la cyclopropanone *cis*-1,2-disubstitués **L80** (Schéma 25).[96]

[92] Fattahi, A.; McCarthy, R. E.; Ahmad, M. R.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11746–11750.
[93] Lehmkuhl, H.; Mehler, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *1978*, 1841–1853.
[94] Richey, H. G., Jr.; Bension, R. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5036–5042.
[95] L'addition d'allylzinciques, d'allylcuprates et d'allylindiums en version stœchiométrique a été décrite ultérieurement : (a) Stoll, A. T.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5671–5674. (b) Araki, S.; Nakano, H.; Subburaj, K.; Hirashita, T.; Shibutani, K.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6327–6330.
[96] Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978–979.

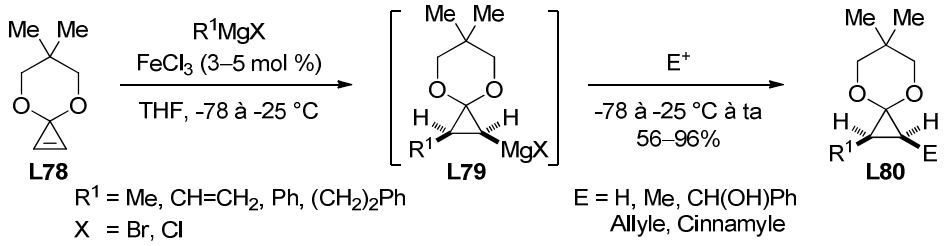


Schéma 25

Nakamura *et al.* ont aussi montré que les sels de fer catalysaient l'addition de dialkylzincs sur **L78** et ont décrit une version énantiosélective en utilisant un système catalytique ternaire associant $FeCl_3$ à une diphosphine chirale [(*R*)-Tol-BINAP] et à une diamine tertiaire racémique (TMEDA). En absence de TMEDA, les produits obtenus sont racémiques (Schéma 26).[97]

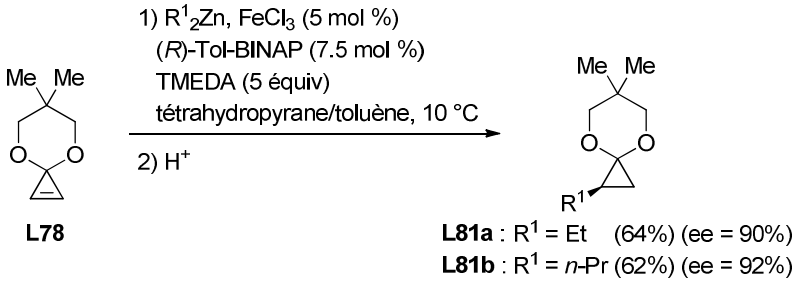


Schéma 26

Les acétals de la cyclopropénone constituent une classe de substrats dont la réactivité a été particulièrement bien étudiée par le groupe de Nakamura.[98] Il avait notamment été montré que les cuprates de Gilman (R_2CuLi) constituaient des réactifs de choix pour réaliser des additions sur la double liaison des acétals de la cyclopropénone.[99] Plus récemment les carbométallations cupro-catalysées d'autres types de cyclopropènes ont été rapportées.

2.3.2 - Carbométallations catalysées par le cuivre

En 2002, Fox *et al.* ont décrit les premiers exemples de carbomagnésiations cupro-catalysées de cyclopropènes **L82a** et **L82b** possédant un groupe hydroxyméthyle, protégé ou non, en C3. Ce dernier exerce un effet directeur et contrôle la diastéréosélectivité de l'addition (sélectivité faciale), la régiosélectivité étant gouvernée par la formation préférentielle du cyclopropyl métal le moins substitué. Les produits **L83a** et **L83b** ont été obtenus après addition d'un électrophile (Schéma 27).[100]

[97] Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978–979.
[98] Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1295–1326.
[99] Nakamura, E.; Isaka, M.; Matsuzawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1297–1298.
[100] Liao, L.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322–14323.

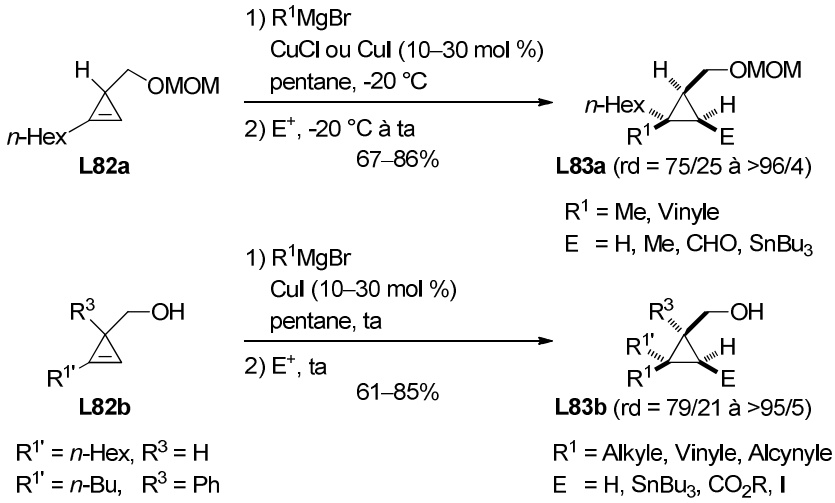


Schéma 27

Le champ d'application a pu être étendu aux réactifs de Grignard aromatiques à condition d'employer de la tributylphosphine comme additif, probablement pour solubiliser et rendre plus réactives les espèces organocuivreuses issues de la transmétallation.[101] Signalons enfin que des carbomagnésiations énantiosélectives de cyclopropènes substitués en C3 par un groupement hydroxyméthyle ont été développées en utilisant une quantité surstœchiométrique de *N*-méthylprolinol et des additifs (LiCl, MeOH).[102]

L'addition cupro-catalysée de réactifs de Grignard sur des cyclopropénylcarbinols tels que **L84** a été étudiée par Marek *et al.* La réaction conduit non pas à des cyclopropyl-carbinols, mais à des alkylidènecyclopropanes par un processus de *syn*-S_N2', mettant en réalité en jeu une *syn*-carbométallation suivie d'une β-élimination (Schéma 28).[103]

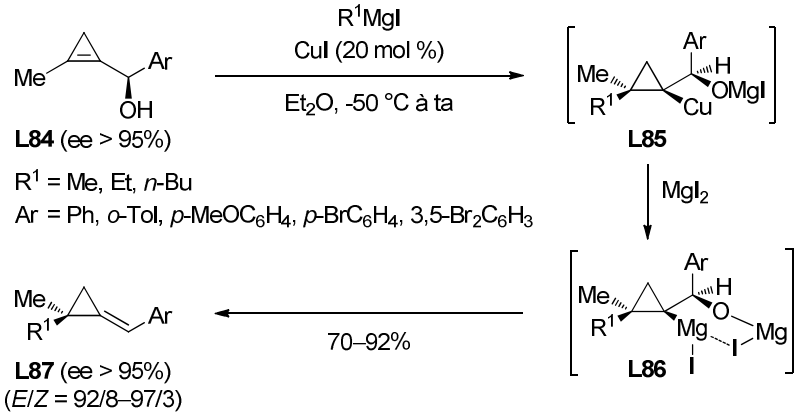


Schéma 28

[101] Yan, N.; Liu, X.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 563–568.
[102] Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600–5601.
[103] Simaan, S.; Masarwa, A.; Zohar, E.; Stanger, A.; Bertus, P.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8449–8464.

En 2009, Fox *et al.* ont montré que les sels ou les complexes de cuivre(I) (CuI, CuCN, $CuBr•SMe_2$) catalysaient la carbozincation de cyclopropènes 3,3-disubstitués comportant un groupement carboalcoxy ou carbamoyle en C3. Ces derniers, tolérés par les organozinciques, agissent comme groupements directeurs comme le montre l'addition de diorganozinciques sur les cyclopropènes **L88** qui conduit aux cyclopropanes pentasubstitués **L89** après addition d'un électrophile. Pour les cyclopropènes 3,3-disubstitués dépourvus de substituant sur la double liaison et possédant une oxazolidinone chirale, tels que **L90**, la carbozincation cupro-catalysée permet d'obtenir sélectivement l'adduit **L91** sous forme d'un unique diastéréoisomère parmi les quatre possibles (Schéma 29).[104]

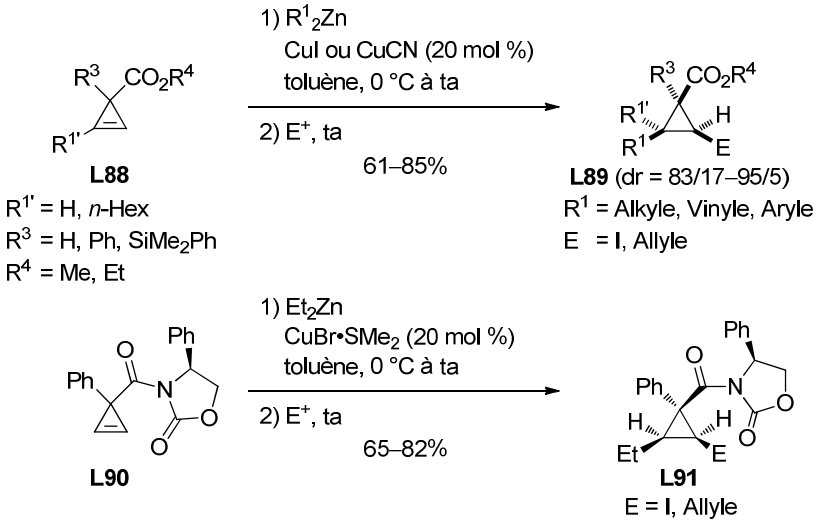


Schéma 29

Toutefois, les organomagnésiens ou organozinciques résultants des carbomagnésiations ou carbozincations de cyclopropènes n'ont jamais été engagés dans des couplages croisés catalysés par les métaux de transition (notamment par le palladium).

Les additions sur les cyclopropènes constituent une voie d'accès intéressante aux cyclopropanes polysubstitués. Cependant, ce sont souvent les cyclopropènes 3,3-disubstitués qui ont été utilisés comme substrats de référence pour la mise au point des réactions.

Une autre stratégie pour obtenir des cyclopropanes substitués consiste à réaliser des couplages croisés catalysés par les métaux de transition impliquant des partenaires cyclopropaniques (organométalliques ou halogénures) auxquels nous nous sommes plus particulièrement intéressés au cours de nos travaux.

[104] Tarwade, V.; Liu, X.; Yan, N.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382–5383.

3 - Couplages croisés impliquant des organométalliques ou des halogénures cyclopropaniques

3.1 - Généralités

Les carbones du cyclopropane possèdent un certain caractère sp^2 ce qui lui confère des propriétés physico-chimiques plus proches de celles d'un alcène que d'un alcane et notamment des cycloalcanes homologues supérieurs.[105] Bien que considérablement moins réactifs que les alcènes, les cyclopropanes sont susceptibles d'attaquer des espèces électrophiles (H^+, Br^+, Hg^{2+}, Tl^{3+}, Pb^{4+}, …)[12c,106] envers lesquelles la plupart des alcanes sont inertes. Une autre illustration est l'acidité plus importante du cyclopropane par rapport à celle des alcanes et du cyclobutane, ce qui est en accord avec un caractère s plus important pour les liaisons C–H.[107]

Cette dernière propriété est particulièrement intéressante en termes de réactivité. En effet, les bromures et iodures cyclopropaniques, par analogie avec les halogénures vinyliques, peuvent subir un échange halogène-lithium par traitement avec du *n*-butyllithium ou du *tert*-butyllithium,[108] alors que les halogénures d'alkyle secondaires sont inertes dans les mêmes conditions ou conduisent à des réactions parasites (α-élimination, β-élimination, alkylation).[109] De plus, les organolithiens cyclopropaniques résultants sont stables configurationnellement[108] et peuvent naturellement réagir avec une grande variété d'électrophiles. Par transmétallation, ils permettent d'engendrer des organométalliques cyclopropaniques plus covalents pouvant être impliqués dans des couplages croisés métallo-catalysés.[110]

Deux voies sont envisageables pour accéder à des cyclopropanes substitués **A** grâce à des couplages croisés pallado-catalysés. La première fait intervenir un organométallique cyclopropanique **B** comme nucléophile et un halogénure insaturé (ou un "pseudo-halogénure" tel qu'un triflate) (Schéma 30, voie 1). La seconde approche consiste à inverser les polarités

[105] Nguyên, T. A. *Orbitales frontières : Manuel pratique*, 2e édition; EDP Sciences / CNRS Editions: Paris, 2007.
[106] Meyer, C.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 766–772.
[107] Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, CA, 2006.
[108] Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3283–3288.
[109] Les iodures d'alkyle primaires subissent facilement un échange iode-lithium par action du *t*-BuLi mais les iodures secondaires donnent lieu à des réactions parasites, voir : Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404–5406.
[110] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998.

des réactifs et à employer un halogénure cyclopropanique **C** et un organométallique insaturé comme partenaires (Schéma 30, voie 2).

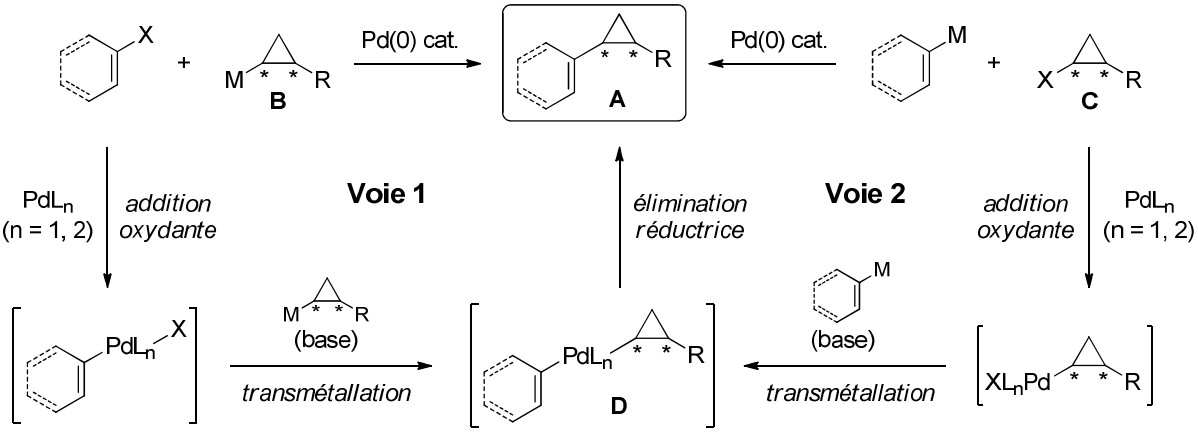


Schéma 30

La première voie (Schéma 30, voie 1) débute par l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C–X du partenaire électrophile. L'ordre de réactivité est fonction de l'énergie de dissociation de la liaison C–X et varie dans l'ordre I > Br ≈ OSO_2CF_3 > Cl et la réaction est beaucoup plus facile pour les partenaires hybridés sp^2. Cependant, les nouvelles générations de ligand, notamment les trialkylphosphines encombrées (P*t*-Bu_3, PCy_3),[111] les dialkylbiarylphosphines de Buchwald,[112] ou les diaminocarbènes,[113] permettent d'inclure les chlorures insaturés dans le champ d'application des couplages croisés pallado-catalysés. De plus, ces ligands conduisent à des espèces mono-ligandées (n = 1) ce qui est favorable pour les trois étapes-clés du cycle catalytique.[111-113] Après transmétallation, éventuellement en présence d'une base (requise pour le couplage de Suzuki-Miyaura), le complexe σ-aryl/vinyl cyclopropylpalladium **D** est obtenu. Il est bien connu que plus le caractère s des carbones liés au palladium est important, plus l'étape d'élimination réductrice, permettant de former la nouvelle liaison C–C, est rapide.[114] Le cyclopropane occupant une position intermédiaire entre un substituant alcényle et un substituant alkyle en termes de réactivité, il s'ensuit que l'élimination réductrice des complexes de type **D** est beaucoup plus lente que celle des complexes $C(sp^2)$–Pd–$C(sp^2)$ intervenant habituellement dans les couplages croisés pallado-catalysés. Signalons que la réaction secondaire de *syn*-β-élimination d'hydrogène souvent problématique dans le cas de substituants alkyles possédant des atomes d'hydrogène en β du palladium, n'est pas observée avec les complexes de type **D**. En effet, elle conduirait à un cyclopropène dont la tension de cycle est bien supérieure à celle du cyclopropane.

[111] Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
[112] Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
[113] Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449.
[114] Low, J. J.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8321–8322.

Les nombreux exemples de couplages croisés réalisés selon cette première approche, décrits dans la bibliographie, seront présentés dans la section 3.2.

La seconde voie (Schéma 30, voie 2) fait intervenir l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C–X du partenaire cyclopropanique électrophile **B**. Pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment, cette étape est beaucoup plus difficile que l'addition oxydante dans la liaison C(sp^2)–X d'un halogénure de vinyle ou d'aryle. Après transmétallation, le complexe σ-cyclopropylpalladium **D** est de nouveau obtenu. Le cycle catalytique impliqué dans la voie 2 cumule donc deux étapes difficiles : l'addition oxydante et l'élimination réductrice. Il n'est donc pas surprenant de constater que beaucoup moins d'exemples de couplages croisés impliquant des cyclopropanes électrophiles aient été décrits. Ceux-ci seront présentés dans la section 3.3.

3.2 - Formation de liaisons carbone-carbone par couplages croisés impliquant des organométalliques cyclopropaniques

Les couplages croisés ont été classés selon les différentes familles d'organométalliques utilisées : réactifs de Grignard, organozinciques, organostannanes, organoboranes et organosilanes (Schéma 31).

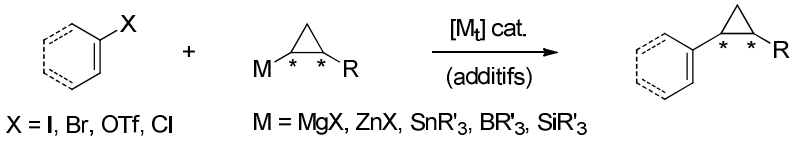


Schéma 31

Ces couplages sont le plus souvent catalysés par les complexes de palladium mais quelques exemples de réactions catalysées par des complexes de nickel et des sels de fer ont été rapportés.

3.2.1 - Couplages de Corriu-Kumada (réactifs de Grignard cyclopropaniques)

Les premiers exemples de couplages croisés impliquant le bromure de cyclopropylmagnésium **L92** ont été décrits par Kumada *et al.* en 1976, avec le bromo- et le chlorobenzène en présence de complexes de nickel(II) (réduits *in situ*) au reflux de l'éther. Le phénylcyclopropane **L93** a été isolé avec des rendements faibles de 37% et 9%, respectivement.[115] En opérant au reflux du THF, Ogle *et al.* ont montré que le bromure de

[115] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958–1969.

cyclopropylmagnésium **L92** pouvait effectuer un couplage de Corriu-Kumada avec les trois isomères du bromotoluène et conduire aux tolylcyclopropanes régioisomères **L94** avec de bons rendements (Schéma 32).[116]

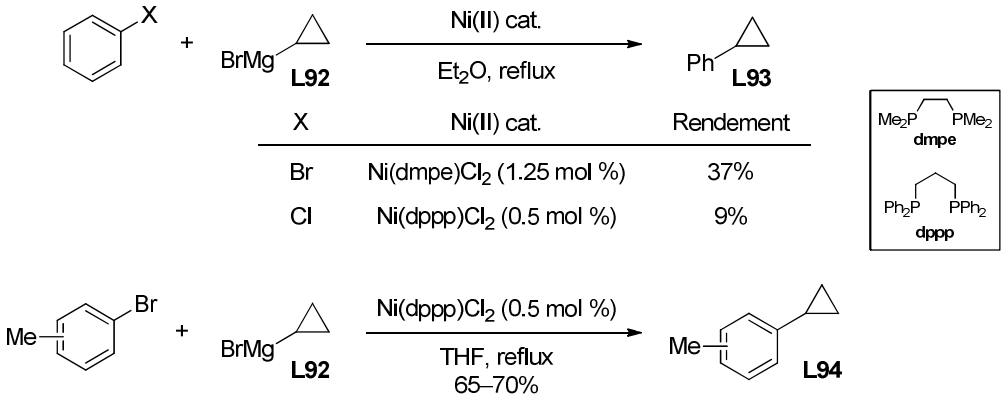


Schéma 32

Le premier exemple de couplage de Corriu-Kumada catalysé par le palladium n'a été décrit qu'en 1998 lorsqu'Ornstein *et al.* ont rapporté la formation de l'arylcyclopropane **L96** par réaction entre le réactif de Grignard **L92** et le bromure aromatique **L95** en présence de $Pd(PPh_3)_4$.[117] Cette méthode a par exemple été employée pour introduire un groupe cyclopropyle sur le composé **L97** et synthétiser l'aminoalcool **L98**, inhibiteur potentiel de la protéine de transfert des esters du cholestérol (Schéma 33).[118]

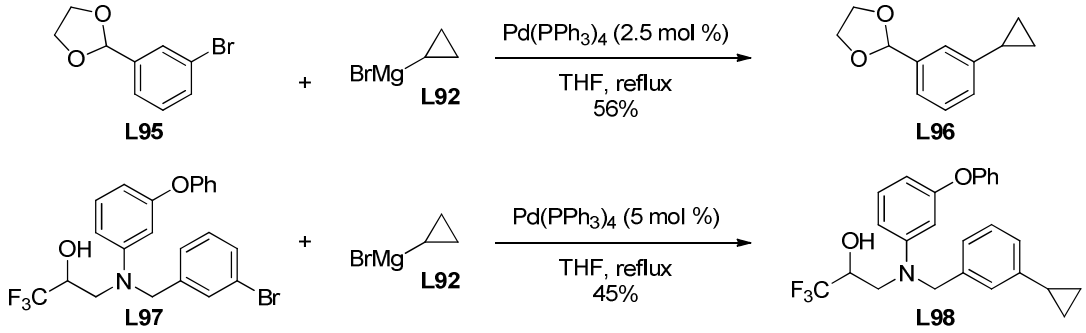


Schéma 33

Hartwig *et al.* ont pour leur part décrit un exemple de couplage de Corriu-Kumada impliquant le réactif de Grignard **L92** et le tosylate d'aryle **L99**. L'utilisation d'un ligand de type JosiPhos **L100**, comportant des alkylphosphines riches en électrons et encombrées, favorise l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C–OTs et l'élimination

[116] Ogle, C. A.; Black, K. C.; Sims, P. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3499–3503.
[117] Ornstein, P. L.; Bleisch, T. J.; Arnold, M. B.; Kennedy, J. H.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Tizzano, J. P.; Helton, D. R.; Kallman, M. J.; Schoepp, D. D.; Hérin, M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 358–378.
[118] 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*, 3891–3904.

réductrice (Schéma 34).[119]

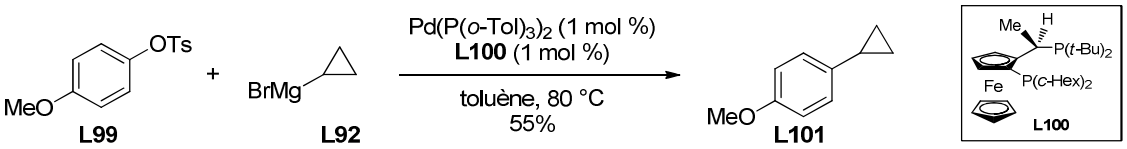
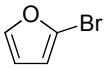
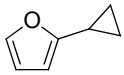
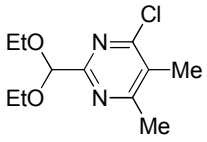
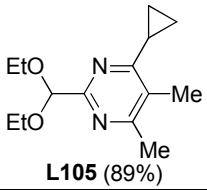
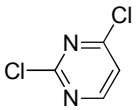
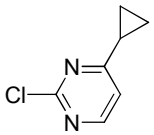
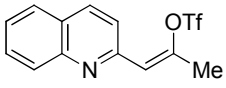
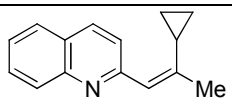


Schéma 34

Ces dernières années, le développement des couplages croisés catalysés par les sels de fer,[120] moins onéreux et plus éco-compatibles que les complexes de nickel ou de palladium, a connu un essor considérable. Quelques exemples de couplages de Corriu-Kumada catalysés par $Fe(acac)_3$, impliquant le bromure de cyclopropylmagnésium **L92** et le 2-bromofurane **L102**,[121] les chloropyrimidines **L104**[122] et **L106**[123] ou encore le triflate d'énol **L108**,[124] ont été rapportés récemment (Tableau 5).

Tableau 5 : Couplages de Corriu-Kumada catalysés par $Fe(acac)_3$.

Partenaire électrophile	Conditions	Produit (rdt)
 **L102**	$Fe(acac)_3$ (20 mol %) DMPU, -25 °C	 **L103** (35%)
 **L104**	$Fe(acac)_3$ (5 mol %) THF/NMP (11/1), 0 °C	 **L105** (89%)
 **L106**	$Fe(acac)_3$ (20 mol %) THF/NMP (26/1), ta	 **L107** (77%)
 **L108**	$Fe(acac)_3$ (10 mol %) THF, -30 °C	 **L109** (82%)

L'examen de la bibliographie indique que seul le bromure de cyclopropylmagnésium a été utilisé comme nucléophile dans des couplages croisés de Corriu-Kumada. Le problème lié à l'utilisation des réactifs de Grignard est leur tolérance fonctionnelle relativement faible, en

[119] Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364–9370.
[120] (a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254. (b) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624–629.
[121] Haner, J.; Jack, K.; Nagireddy, J.; Raheem, M.; Durham, R.; Tam, W. *Synthesis* **2011**, 731–738.
[122] Morimoto, H.; Sakamoto, T.; Himiyama, T.; Kawanishi, E.; Matsumura, T. WO 2010030027 A1, 2010.
[123] Jorgensen, W. L.; Bollini, M.; Thakur, V. V.; Domaoal, R. A.; Spasov, K. A.; Anderson, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15686–15696.
[124] Rupnicki, L.; Saxena, A.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10386–10387.

particulier lorsque les couplages doivent être réalisés à des températures élevées. Les organozinciques, aisément engendrés par transmétallation d'organométalliques plus réactifs (organolithiens ou organomagnésiens) par traitement avec un sel de zinc, sont plus chimiosélectifs que les réactifs de Grignard et constituent donc des réactifs de choix.

3.2.2 - Couplages de Negishi (organozinciques cyclopropaniques)

Les organozinciques sont plus covalents que les réactifs de Grignard et tolèrent ainsi de nombreux groupes fonctionnels, du moins sur le partenaire électrophile de couplage. En revanche, l'accès à des organozinciques fonctionnalisés n'est possible qu'à condition d'utiliser une méthode de préparation appropriée.

Les premiers exemples de couplages de Negishi impliquant des organozinciques ont été décrits par Piers *et al.* en 1987. Ainsi, les organozinciques **L111** et **L114**, engendrés à partir des organostannanes **L110** et **L113** par échange étain-lithium suivi d'une transmétallation par $ZnCl_2$, ont été couplés à divers iodures vinyliques en présence de $Pd(PPh_3)_4$ pour obtenir les vinylcyclopropanes **L112** et les divinylcyclopropanes **L115**, respectivement, avec rétention de configuration (Schéma 35).[125]

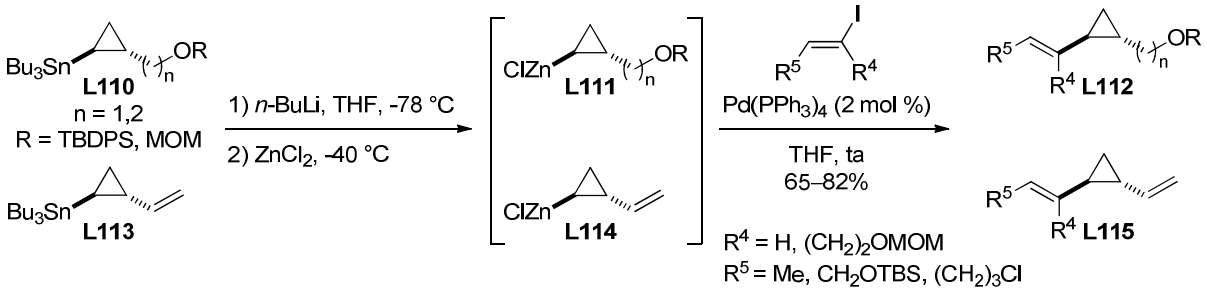


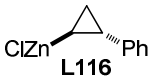
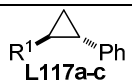
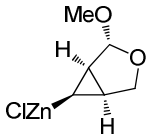
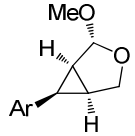
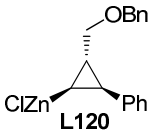
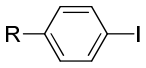
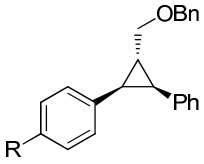
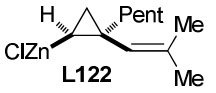
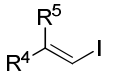
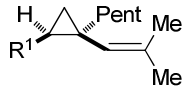
Schéma 35

Des organozinciques cyclopropaniques ont été également engendrés à partir de bromures ou d'iodures cyclopropaniques, par échange halogène-lithium (*n*-BuLi ou *t*-BuLi) suivi d'une transmétallation par un sel de zinc, puis utilisés comme nucléophiles dans des couplages pallado-catalysés. Des résultats représentatifs ont été rassemblés dans le Tableau 6. Des iodures et bromures aromatiques, ainsi que le bromure de benzyle, ont été employés comme partenaires électrophiles (Tableau 6, entrée 1).[126] Notons que des organozinciques encombrés possédant une unité cyclopropanique 1,2,3-trisubstituée **L118** et **L120** (Tableau 6, entrées 2 et 3),[127] 1,2,2-trisubstituée **L122** (Tableau 6, entrée 4)[128] voire 1,1,2-trisubstituée

[125] Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075–5078.
[126] de Lang, R.-J.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 225–232.
[127] Entrée 2 : (a) Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521–1524. Entrée 3 : (b) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829–11832.
[128] Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251–261.

L124 (Tableau 6, entrée 5)[128] ont été engagés avec succès dans des couplages de Negishi avec des iodures aromatiques ou vinyliques.

Tableau 6 : Couplages de Negishi impliquant divers organozinciques engendrés à partir d'halogénures cyclopropaniques.

Entrée	Organozincique[a]	Partenaires	Conditions	Produits (rdt)
1	 **L116**	R^1—I ou R^1—Br R^1 = Aryle, Benzyle Cyclohexén-1-yle	$Pd(PPh_3)_4$ (1 mol %) THF, reflux	 **L117a-c** R^1 = Aryle (49–93%) R^1 = Benzyle (51%) R^1 = Cyclohexén-1-yle (79%)
2	 **L118**	Ar—I	$Pd(PPh_3)_4$ (2 mol %) THF, ta	 **L119** (60–72%)
3	 **L120**	 R = CO_2Et ou F	$Pd(dba)_2$ (5 mol %) $P(o\text{-Tol})_3$ (10 mol %) THF, µW, 120 °C	 **L121a** : R = CO_2Et (65%) **L121b** : R = F (80%)
4	 **L122**	 R^4 = H, R^5 = $(CH_2)_4OTBS$ ou R^4 = $(CH_2)_4OTBS$, R^5 = H	$Pd(PPh_3)_4$ (10 mol %) THF/DMF (2/3), reflux	 **L123** (40–63%)
5	**L124**	Ph—I		**L125** (43–57%)

[a] Les organozinciques ont été engendrés à partir des bromures (entrée 1) ou des iodures correspondants (entrées 2–5) par échange halogène-métal (*n*-BuLi ou *t*-BuLi) suivi d'une transmétallation ($ZnCl_2$).

Une autre voie d'accès aux cyclopropylzinciques à partir d'organolithiens, repose sur le réarrangement d'organozincates α-halogénés. Ainsi, un échange brome-lithium stéréosélectif (atome de brome le moins encombré stériquement) a été effectué par traitement du *gem*-dibromocyclopropane **L126** avec *n*-BuLi (THF, -85 °C). Après addition successive de $ZnCl_2$ et de deux équivalents de *n*-BuLi sur le carbénoïde lithié **L127**, l'organozincate **L128** est obtenu puis se réarrange par migration-1,2 du groupement butyle, avec inversion de configuration, pour conduire au zincique mixte **L129**. Un couplage de Negishi avec le 2-bromopropène, catalysé par "$Pd(PPh_3)_2$" (engendré *in situ*), fournit alors le cyclopropane 1,1,2-trisubstitué **L130** avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 90/10) reflétant celle du carbénoïde lithié **L127** initialement formé (Schéma 36).[129]

[129] Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958–2965.

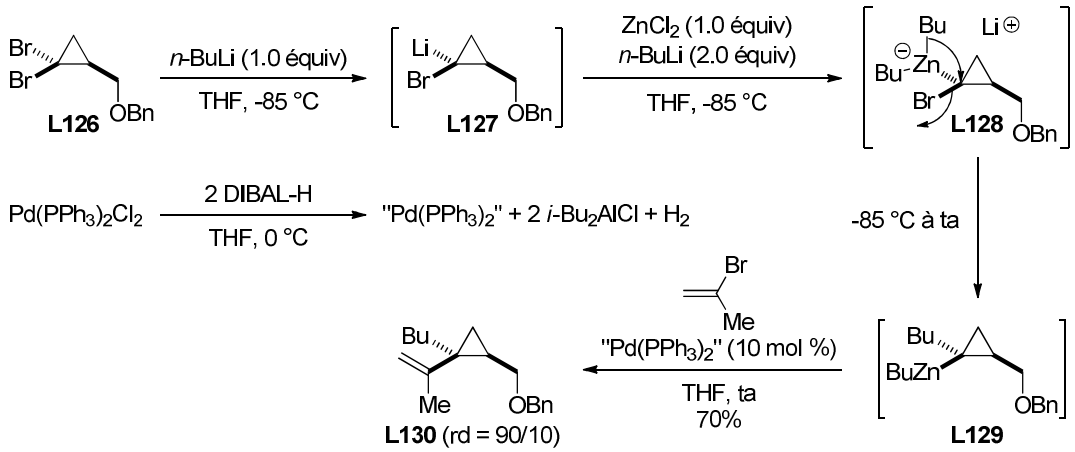


Schéma 36

La transmétallation des réactifs de Grignard constitue une alternative intéressante à l'emploi d'organolithiens comme précurseurs d'organozinciques cyclopropaniques.[130] Alors que les couplages de Corriu-Kumada réalisés avec le bromure de cyclopropylmagnésium **L92** ne sont pas compatibles avec des partenaires électrophiles très fonctionnalisés, une équipe de chercheurs de Boeringher Ingelheim a montré qu'il était possible de s'affranchir de cette limite en ajoutant du bromure de zinc (30 mol %).[131] Dans ces conditions, un triorganozincate **L131** est probablement initialement formé[132] et ses trois groupements cyclopropyles sont ensuite successivement transférés lors du couplage pallado-catalysé. La réaction tolère la présence d'une fonction ester ou nitrile comme l'illustrent les couplages avec un bromure aromatique et un triflate menant aux arylcyclopropanes **L132** et **L133**, respectivement, avec de bons rendements dans des conditions douces (THF, ta) (Schéma 37). Rappelons que l'utilisation du ligand P(*t*-Bu)$_3$, phosphine riche en électrons et stériquement encombrée, conduit à des espèces de palladium mono-ligandées ce qui est favorable pour les trois étapes-clés du cycle catalytique.

[130] Pour des exemples de couplages de Negishi impliquant le bromure de cyclopropylzinc, voir : (a) Weichert, A.; Bauer, M.; Wirsig, P. *Synlett* **1996**, 473–474. (b) 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*, 4437–4441.

[131] Shu, C.; Sidhu, K.; Zhang, L.; Wang, X.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6677–6680.

[132] Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.

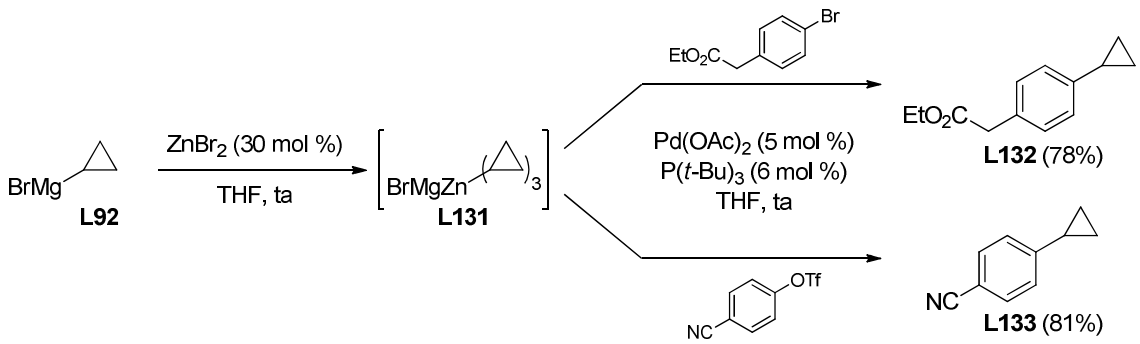


Schéma 37

Knochel *et al.* ont décrit un exemple de couplage de Negishi impliquant un organozincique cyclopropanique substitué par une fonction ester, préparé à partir d'un réactif de Grignard. Ainsi le traitement de l'iodure cyclopropanique **L134** par *i*-PrMgCl (THF, -40 °C) conduit facilement au réactif de Grignard **L135** coordiné par le groupement carbonyle. A la différence de **L135**, l'organozincique **L136**, engendré par transmétallation avec $ZnBr_2$, tolère la fonction ester à température ambiante et peut participer à un couplage de Negishi avec le 4-iodobenzoate d'éthyle pour conduire au cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **L137** (Schéma 38).[133] La trifurylphosphine a été utilisée comme ligand car son caractère π-acide contribue à rendre les complexes de palladium(II) plus électrophiles ce qui accélère la transmétallation et l'élimination réductrice.

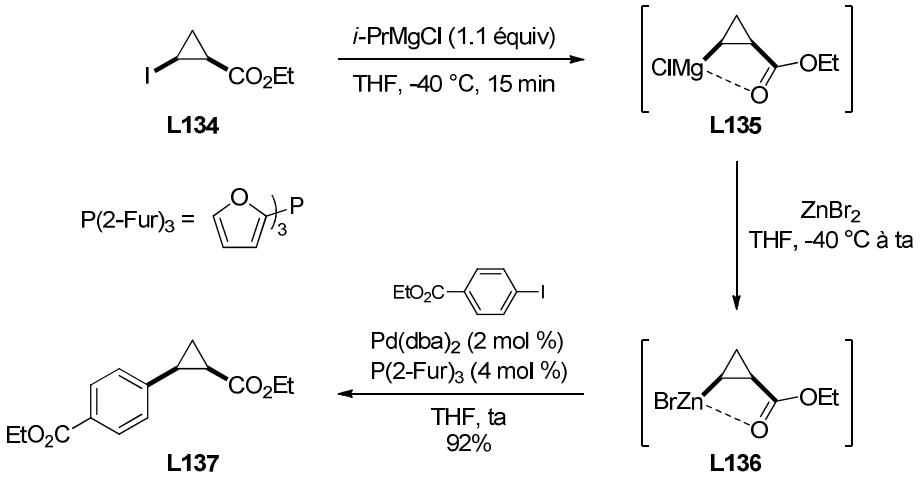


Schéma 38

La présence de la fonction ester n'est pas requise pour que l'échange iode-magnésium se produise mais l'effet inductif attracteur (-I) du groupement CO_2Et accélère cette réaction. Récemment, Knochel *et al.* ont montré que les bromures cyclopropaniques pouvaient subir un échange brome-magnésium par action du complexe *i*-PrMgCl•LiCl ("Turbo Grignard"). Cependant, l'échange est lent et généralement réalisé à température ambiante, ce qui semble

[133] Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351–352.

difficilement compatible avec la présence de groupements sensibles aux attaques nucléophiles des réactifs de Grignard.[134]

Les organozinciques peuvent aussi être directement formés par insertion du zinc métallique dans la liaison carbone-halogène de composés halogénés (le plus souvent des iodures).[135] Bien que cette méthode de formation des zinciques tolère en principe la présence de nombreux groupes fonctionnels, seuls des exemples de couplages impliquant le bromure de cyclopropylzinc **L139**, préparé selon cette stratégie, ont été décrits à ce jour. Ainsi le traitement du bromure de cyclopropyle **L138** par du zinc activé de Rieke mène facilement à l'organozincique **L139**. Ce dernier peut être directement utilisé comme nucléophile dans des couplages de Negishi avec des halogénures aromatiques, ou hétéroaromatiques, éventuellement fonctionnalisés par un nitrile, un ester ou une cétone, comme l'illustre la préparation des composés **L140**, **L141** et **L142**, respectivement. L'emploi du complexe de palladium PEPPSI, possédant un ligand diaminocarbène, permet d'opérer dans des conditions douces avec les bromures aromatiques ou d'utiliser des chlorures aromatiques comme partenaires (Schéma 39).[136]

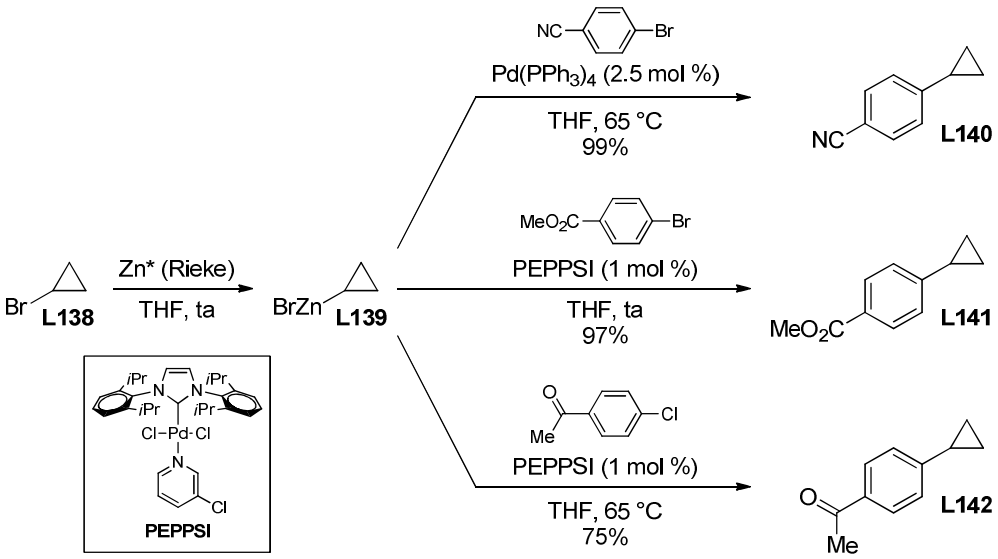


Schéma 39

Les organomagnésiens et organozinciques cyclopropaniques utilisés comme partenaires dans les couplages pallado-catalysés ont été invariablement engendrés à partir de précurseurs contenant déjà un cyclopropane. En revanche, les organométalliques plus

[134] Rauhut, C.; Cervino, C.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synlett* **2009**, 67–70.
[135] Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
[136] Coleridge, B. M.; Bello, C. S.; Leitner, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4475–4477.

covalents, tels que les cyclopropylstannanes, -boranes ou -silanes, peuvent être synthétisés par d'autres stratégies telles que l'hydrométallation de cyclopropènes ou la cyclopropanation des alcénylstannanes, -boranes ou -silanes correspondants.

3.2.3 - Couplages de Stille (cyclopropylstannanes)

Peu d'exemples de couplages de Stille impliquant des cyclopropylstannanes ont été décrits. Ces organométalliques peu nucléophiles conduisent généralement à une étape de transmétallation lente et à des rendements assez faibles. C'est aussi la toxicité des dérivés de l'étain et les difficultés liées à l'élimination des sous-produits engendrés lors des couplages qui rendent cette classe d'organométalliques moins attractive en synthèse.

En 1991, Gronowitz *et al.* ont décrit le premier exemple de couplage de Stille impliquant le cyclopropylstannane **L144**. Les bromopyrimidines **L143a** et **L143b** ont été utilisées comme partenaires mais les produits de couplage correspondants **L145a** et **L145b** ont été obtenus avec des rendements faibles (Schéma 40).[137]

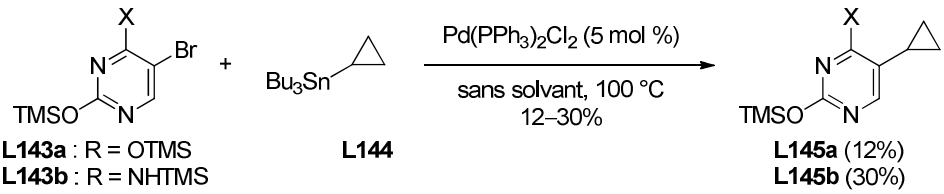


Schéma 40

L'un des avantages des organostannanes est leur grande tolérance fonctionnelle comme l'illustre le couplage de Stille chimiosélectif du triflate **L146** qui possède une lactone, un ester méthylique et un tosylate aromatique. Cependant, le composé **L147** a été isolé avec un rendement faible de 14% (Schéma 41).[138]

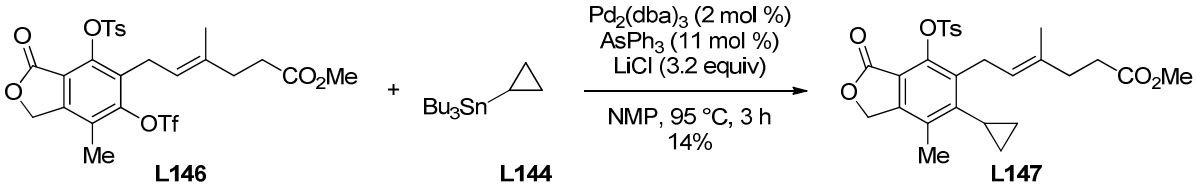


Schéma 41

Des organostannanes plus substitués peuvent être utilisés comme partenaires. Hodgson *et al.* ont décrit la synthèse du cyclopropylstannane bicyclique **L149** par cyclopropanation intramoléculaire du vinylstannane **L148** avec un carbénoïde engendré par déprotonation de l'époxyde. Après protection de la fonction alcool, le composé **L150** a été engagé dans un

[137] Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1629–1631.
[138] Nelson, P. H.; Carr, S. F.; Devens, B. H.; Eugui, E. M.; Franco, F.; Gonzalez, C.; Hawley, R. C.; Loughhead, D. G.; Milan, D. J.; Papp, E.; Patterson, J. W.; Rouhafza, S.; Sjogren, E. B.; Smith, D. B.; Stephenson, R. A.; Talamas, F. X.; Waltos, A.-M.; Weikert, R. J.; Wu, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4181–4196.

couplage de Stille avec le *p*-chloroanisole, dans les conditions décrites par Fu, permettant d'obtenir le composé bicyclique substitué **L151** avec un rendement acceptable de 48% (Schéma 42).[139]

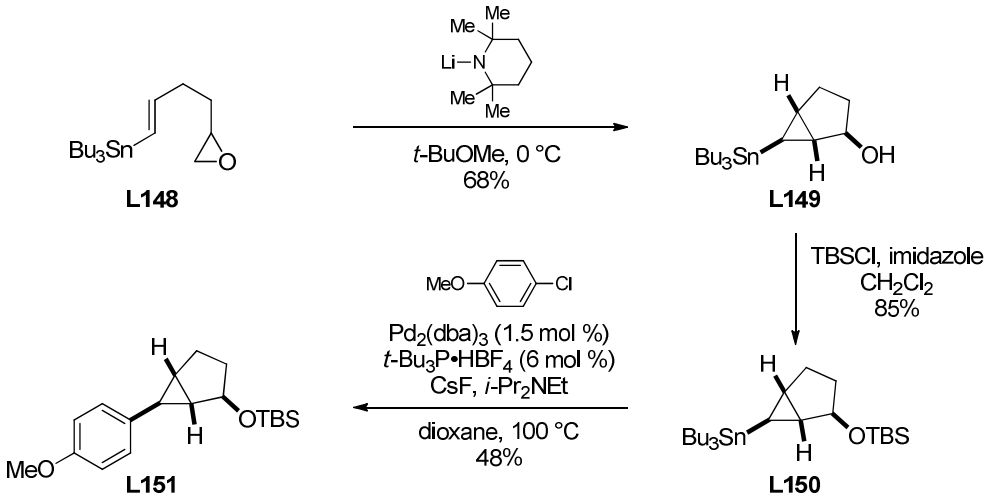


Schéma 42

Les aminocyclopropylstannanes **L153a** et **L153b**, facilement accessibles par réaction de Kulinkovich–de Meijere entre le vinyltributylstannane et les formamides correspondants, peuvent participer à des couplages de Stille, co-catalysés par le cuivre, avec des iodures aromatiques substitués en *méta* ou *para* (mais pas en *ortho*) et conduire à des *trans*-2-arylaminocyclopropanes avec des rendements corrects (45–67%) (Schéma 43).[140]

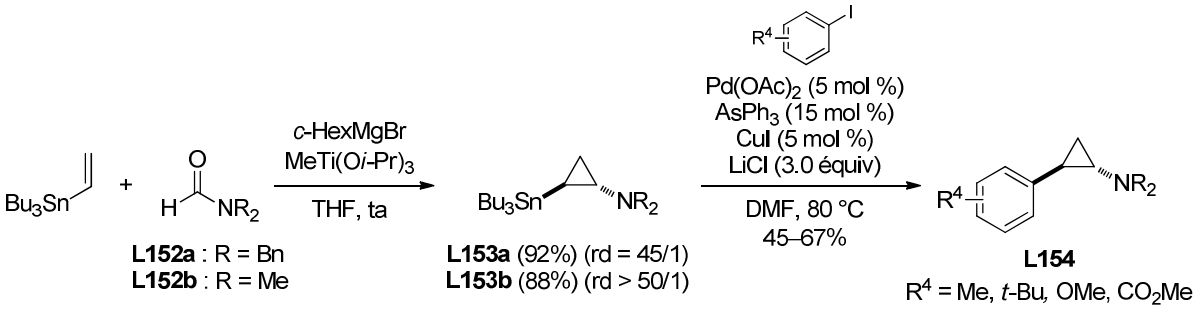


Schéma 43

Remarquons qu'il s'agit d'un des deux seuls couplages pallado-catalysés décrits dans la bibliographie impliquant des 2-aminocyclopropyl métaux. Le second exemple sera présenté dans la section suivante consacrée aux couplages de Suzuki-Miyaura.

[139] Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Nuzzo, I.; Freixas, G.; Kulikiewicz, K. K.; Cleator, E.; Paris, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456–4462.
[140] Wiedemann, S.; Rauch, K.; Savchenko, A.; Marek, I.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 631–635.

3.2.4 - Couplages de Suzuki-Miyaura (cyclopropylboranes)

Les réactions de Suzuki-Miyaura impliquant des organoboranes cyclopropaniques constituent les couplages pallado-catalysés les plus étudiés pour réaliser l'introduction d'un groupement cyclopropyle, substitué ou non, sur un halogénure insaturé.[141] En effet, les organoboranes cyclopropaniques peuvent être facilement préparés par cyclopropanation des acides alcénylboroniques ou des alcénylboronates correspondants, dans les conditions de Simmons-Smith ou de Simmons-Smith-Furukawa [ICH_2X / Zn(Cu) ou Et_2Zn] ou par action de composés diazo en présence d'une quantité catalytique de $Pd(OAc)_2$.[142] De plus, les couplages de Suzuki-Miyaura ont généralement lieu dans des conditions douces, tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels et conduisent à des sous-produits non toxiques faciles à séparer.

La présentation des réactions décrites dans la bibliographie a été organisée selon la nature des dérivés organoborés impliqués : acides cyclopropylboroniques, cyclopropylboronates et cyclopropyltrifluoroborates de potassium.

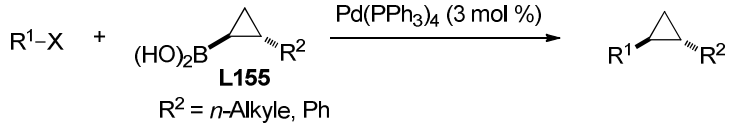
3.2.4.1 - Acides cyclopropylboroniques

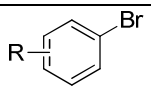
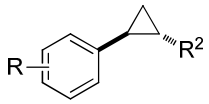
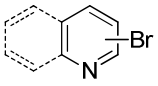
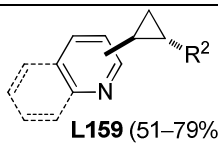
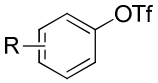
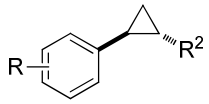
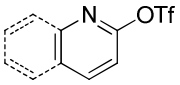
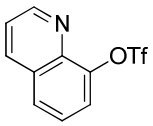
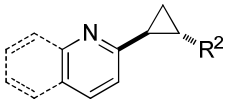
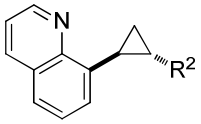
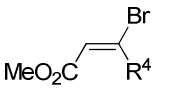
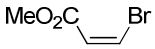
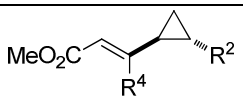
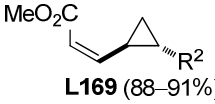
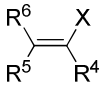
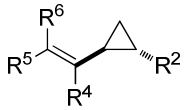
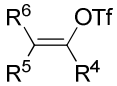
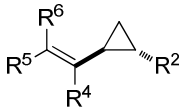
Le groupe de Deng a été l'un des premiers contributeurs au développement des couplages de Suzuki-Miyaura impliquant les acides cyclopropylboroniques. Ainsi, il a été montré que les acides cyclopropylboroniques *trans*-1,2-disubstitués **L155**, portant un groupement *n*-alkyle ou phényle, pouvaient être couplés avec une grande variété de partenaires électrophiles : des bromures aromatiques diversement substitués (Tableau 7, entrée 1)[143] ou hétéroaromatiques (Tableau 7, entrée 2),[144] des triflates aromatiques (Tableau 7, entrée 3),[145] la pyridine ou la quinoléine substituées en C2 par un groupement OTf (Tableau 7, entrée 4),[146] des β-bromoacrylates (Tableau 7, entrée 5),[147] des halogénures vinyliques (Tableau 7, entrée 6)[148] ou des triflates d'énols (Tableau 7, entrée 7).[149] Notons qu'une rétention de configuration de la double liaison est observée dans ces derniers cas.

---

[141] Pour une revue sur les couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des dérivés alkylboroniques (incluant les dérivés cyclopropaniques), voir : Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030.
[142] Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Maas, G. *Synthesis* **1991**, 605–609.
[143] (a) Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2663–2664. (b) Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845–2847.
[144] Ma, H.-R.; Wang, X.-H.; Deng, M.-Z. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2477–2485.
[145] Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *Synthesis* **2000**, 1095–1100.
[146] Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 425–428.
[147] Zhou, S.-M.; Yan, Y.-L.; Deng, M.-Z. *Synlett* **1998**, 198–200.
[148] Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3951–3954.
[149] Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9083–9087.

Tableau 7 : Couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des acides cyclopropylboroniques *trans*-1,2-disubstitués.



Entrée	Partenaire (R^1–X)	Conditions	Produit (rdt)
1	**L156**  R = H, Me, Ph, OMe, CHO, NO_2, CO_2Me	K_3PO_4•3H_2O (3.3 équiv) toluène, 100 °C	 **L157** (73–98%)
2	**L158** 	K_3PO_4•3H_2O (3.3 équiv) toluène, 100 °C	 **L159** (51–79%)
3	**L160**  R = H, *t*-Bu, OMe, COPh, CHO, NO_2	KF•2H_2O (3.3 équiv) ou K_3PO_4•3H_2O (3.3 équiv) NaBr (1 équiv) toluène, 100 °C	 **L161** (71–93%)
4	**L162**  **L164** 	KF•2H_2O (3.3 équiv) NaBr (1 équiv) toluène, 100 °C	 **L163** (67–85%)  **L165** (72–73%)
5	**L166**  R^4 = H, Me **L168** 	K_3PO_4•3H_2O (3.3 équiv) toluène, 100 °C	 **L167** (81–94%)  **L169** (88–91%)
6	**L170**  X = I, Br R^4 = H ou Et R^5 = H, Et, *n*-Pent, Ph R^6 = H ou Ph	Tl_2CO_3 (1.5 équiv) NaOH (3.3 équiv) dioxane, 80 °C ou Ag_2O (1.5 équiv) KOH (3.3 équiv) dioxane, 80 °C	 **L171** (71–83%)
7	**L172**  R^4 = Alkyle, Aryle R^5 = H, CO_2Et, Alkyle, Aryle R^6 = H, Bn, CO_2Et	K_3PO_4•3H_2O (3.3 équiv) toluène, 100 °C ou Cs_2CO_3 (0.8 équiv) KF•2H_2O (2.4 équiv) NaBr (1.0 équiv) toluène, 100 °C	 **L173** (63–79%)

Le complexe de $Pd(PPh_3)_4$ a invariablement été employé comme catalyseur et, par conséquent, il n'est pas surprenant de constater qu'aucun exemple de couplage avec un chlorure aromatique n'a été rapporté. Les bases les plus couramment utilisées sont K_3PO_4,

pour les halogénures, et KF pour les triflates. Dans ce dernier cas, NaBr a souvent été employé comme additif pour éviter la dissociation du complexe $R^1Pd(PPh_3)_2(OTf)$, et la précipitation de palladium métallique, en transformant ce dernier en $R^1Pd(PPh_3)_2Br$ (Schéma 44).

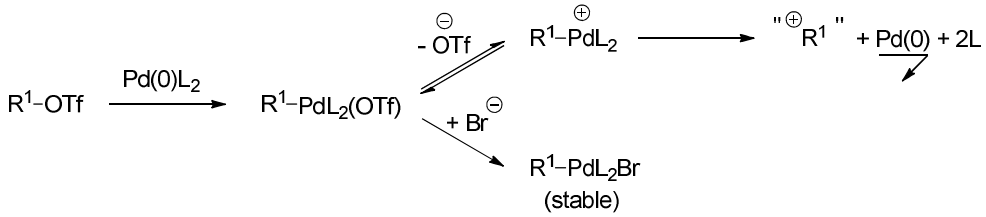
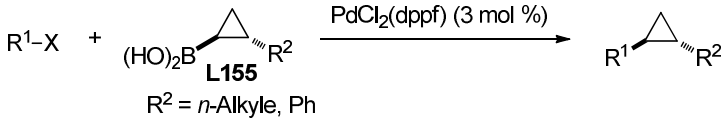


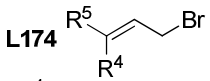
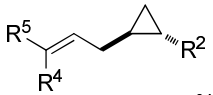
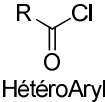
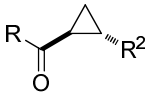
Schéma 44

Ces protocoles ont été appliqués à des acides cyclopropylboroniques *trans*-1,2-disubstitués optiquement enrichis, notamment substitués par un groupement phényle, et aucune épimérisation n'est observée dans les conditions de couplage.[143b]

Deng *et al.* ont également étendu le champ d'application des couplages pallado-catalysés impliquant des acides cyclopropylboroniques *trans*-1,2-disubstitués aux bromures allyliques (Tableau 8, entrée 1)[150] et aux chlorures d'acyles (Tableau 8, entrée 2).[151] Dans ces deux cas, à la suite des études de criblage, $PdCl_2$(dppf) s'est révélé être le catalyseur le plus efficace et il est nécessaire d'utiliser Ag_2O comme additif.

Tableau 8 : Couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des acides cyclopropylboroniques *trans*-1,2-disubstitués.



Entrée	Partenaire (R^1–X)	Conditions	Produit (rdt)
1	**L174**  R^4 = H ou Me; R^5 = H, Me ou Ph	Ag_2O (2.0 équiv) KOH (2.0 équiv) dioxane, 80 °C	 **L175** (62–89%)
2	**L176**  R = Aryle, HétéroAryle	Ag_2O (2.0 équiv) K_2CO_3 (2.0 équiv) toluène, 80 °C	 **L177** (44–78%)

D'autres systèmes catalytiques ont été développés pour améliorer les performances des couplages impliquant l'acide cyclopropylboronique **L178**. Des chercheurs de Merck ont

[150] Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444–4446.
[151] Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1649–1651.

montré que l'utilisation de la tricyclohexylphosphine (PCy_3), ligand encombré et riche en électrons, ainsi que l'addition d'eau conduisaient à d'excellents résultats pour les couplages de Suzuki-Miyaura avec des bromures aromatiques, hétéroaromatiques ou vinyliques.[152] Enfin, le ligand Tedicyp, développé par Santelli et Doucet, permet d'opérer à haute température (xylène, 130 °C) avec de faibles charges catalytiques et d'impliquer des chlorures aromatiques pauvres en électrons comme électrophiles (Schéma 45).[153]

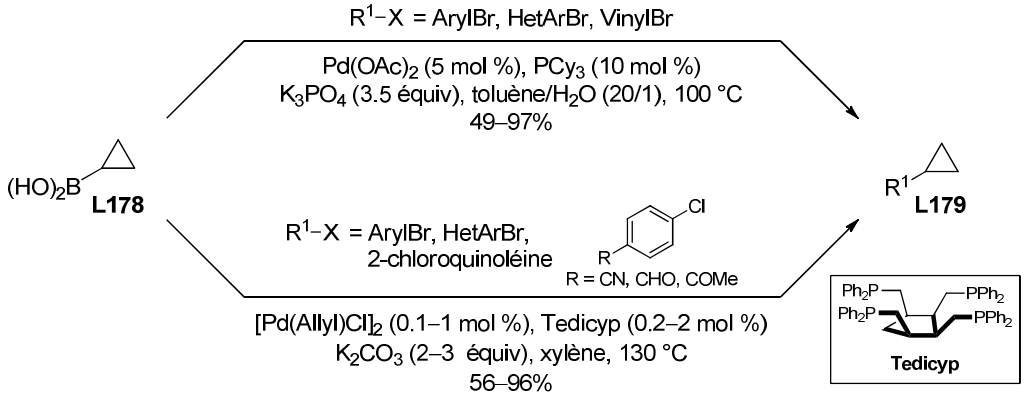


Schéma 45

Le comportement d'acides cyclopropylboroniques possédant un substituant en *cis* de l'atome de bore dans les couplages de Suzuki-Miyaura a très rarement été examiné. Gevorgyan *et al.* ont montré que le couplage de Suzuki-Miyaura de l'acide cyclopropylboronique **L180**, issu de l'hydroboration énantiosélective et diastéréosélective du cyclopropène 3,3-disubstitué correspondant, pouvait être réalisé avec des iodures aromatiques ou vinyliques à condition d'employer le catalyseur de Fu [Pd(P*t*-$Bu_3)_2$] (Schéma 46).[88]

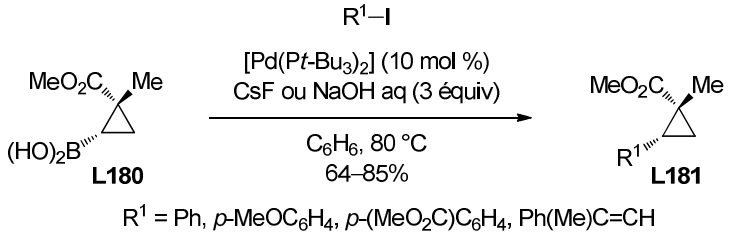


Schéma 46

Si l'utilisation d'acides cyclopropylboroniques comme partenaires dans des couplages de Suzuki-Miyaura offre de nombreuses possibilités en synthèse, ces composés sont parfois difficiles à purifier et/ou à cristalliser. Ils peuvent conduire à des boroxines (anhydrides trimériques cycliques) et subir une protodéboration par stockage prolongé. L'emploi d'autres dérivés du bore a donc été logiquement considéré.

[152] Wallace, D. J.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987–6990.
[153] Lemhadri, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 121–128.

3.2.4.2 - Cyclopropylboronates

Les couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des cyclopropylboronates *trans*-1,2-disubstitués **L183**, préparés par cyclopropanation [CH_2N_2, $Pd(OAc)_2$ cat.] des (*E*)-alcénylboronates correspondants, ont été décrits pour la première fois par Marsden et Hildebrand en 1996.[154] L'iodobenzène et divers bromures aromatiques substitués en *para* ont été utilisés comme partenaires en présence de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur et d'une solution de *t*-BuOK (1M dans *t*-BuOH) comme base (DME, reflux). Les cyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués **L157** ont été isolés avec des rendements compris entre 22% et 80%, les moins bons résultats étant observés avec le *p*-bromobenzaldéhyde et la *p*-bromoacétophénone (Schéma 47). L'utilisation d'autres bases minérales plus faibles telles que K_3PO_4 ou Cs_2CO_3, habituellement employées dans les couplages de Suzuki-Miyaura, n'a pas permis d'obtenir les cyclopropanes disubstitués **L157** (DMF, 100 °C).

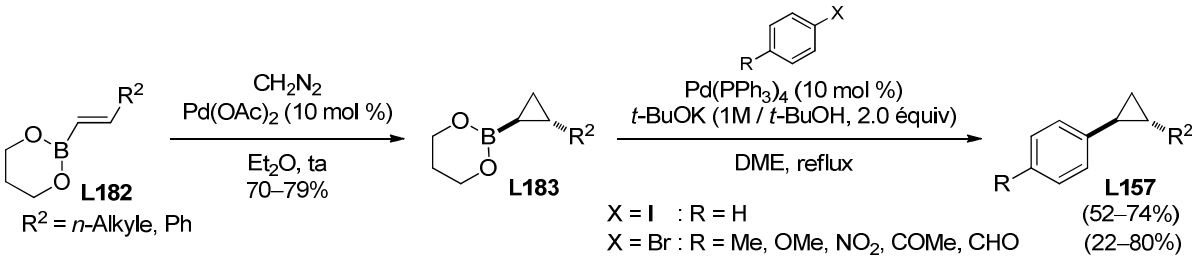


Schéma 47

Ce système catalytique a servi de référence pour réaliser des couplages avec d'autres cyclopropylboronates plus encombrés tels que **L184** et **L186** dérivés du pinacol. Les cyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués **L185** et **L187** ont été obtenus avec des rendements variables souvent inférieurs dans le second cas en raison de l'encombrement stérique en α de l'atome de bore (Schéma 48).[155]

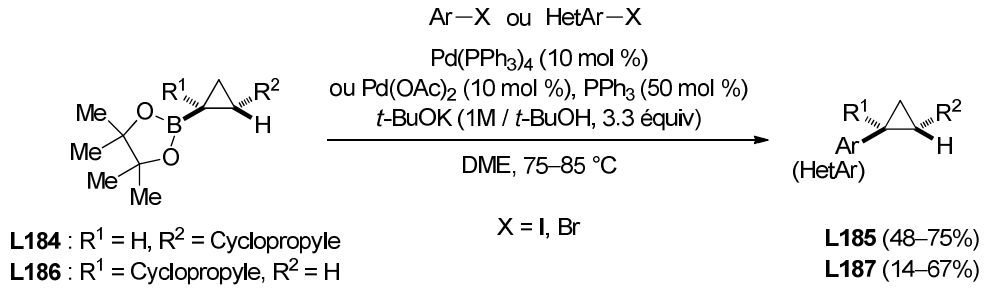
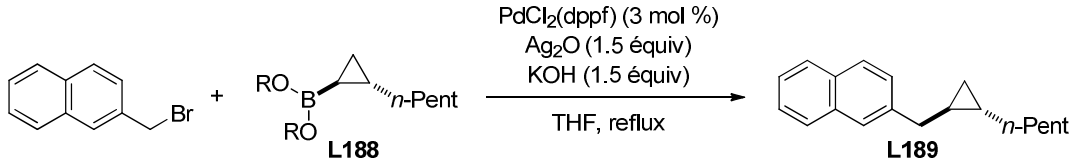


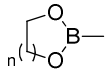
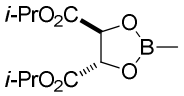
Schéma 48

Deng *et al.* ont étudié l'influence des substituants de l'atome de bore sur l'efficacité des couplages de Suzuki-Miyaura des dérivés de l'acide cyclopropylboronique **L188** avec le

[154] Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. *Synlett* **1996**, 893–894.
[155] (a) Löhr, S.; de Meijere, A. *Synlett* **2001**, 489–492. (b) de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Sünnemann, H. W.; Frank, D.; Rauch, K.; Yufit, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3295–3301.

(2-bromométhyl)naphtalène. Si le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **L189** a été obtenu avec un rendement correct (71%) lorsque l'acide cyclopropylboronique **L190** est utilisé comme partenaire de couplage, une nette amélioration a été observée avec les boronates **L191** et **L192** dérivés de l'éthylèneglycol ou du propane-1,3-diol, respectivement. Il est probable que l'utilisation de ces boronates conduise à une libération progressive de l'acide boronique *in situ* évitant ainsi une protodéboration trop rapide lorsqu'un partenaire électrophile peu réactif est utilisé. En revanche, l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'atome de bore a un effet inverse sur le rendement en produit de couplage **L189** (21–23%) dans le cas des boronates **L193** et **L194**, dérivés du tartrate de diisopropyle ou du pinacol, respectivement. Le boronate **L195**, dérivé du pinanediol, ne conduit qu'à des traces de **L189** et le produit d'homocouplage est alors majoritairement formé ce qui confirme que la transmétallation est inefficace (Schéma 49).[156]



Borane	$(RO)_2B$—		Rendement en **L189**
L190	$(HO)_2B$—		71%
L191		n = 1	82%
L192		n = 2	84%
L193			23%

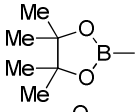
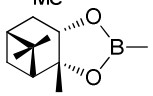
Borane	$(RO)_2B$—	Rendement en **L189**
L194		21%
L195		trace

Schéma 49

Si l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'atome de bore confère une stabilité accrue aux boronates correspondants, qui peuvent alors être plus facilement manipulés, stockés et purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, ceux-ci sont beaucoup moins réactifs que les acides boroniques dans les couplages de Suzuki-Miyaura. Une solution est d'utiliser des dérivés stables dans lesquels l'atome de bore possède une hybridation sp^3 et susceptibles d'engendrer l'acide boronique *in situ* lors du couplage. En effet, des études récentes montrent que l'acide boronique, et non pas un complexe-ate du bore, est l'espèce active dans la transmétallation.[157]

[156] (a) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1609–1613. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287–8297.

[157] (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503. (b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119. (c) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.

3.2.4.3 - Cyclopropyl-MIDA-boronates

Burke *et al.* ont montré que les boronates dérivés de l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) étaient extrêmement stables. En effet, la complexation du bore par l'atome d'azote lui confère une hybridation de type sp^3 mais les liaisons bore-hétéroatome de ces dérivés sont facilement rompues par chauffage en présence d'une base faible en milieu organo-aqueux, ce qui permet la libération de l'acide boronique.[158]

La cyclopropanation du vinyl-MIDA-boronate **L196** [CH_2N_2, $Pd(OAc)_2$ cat.] permet d'obtenir facilement le cyclopropyl-MIDA-boronate **L197** (93%).[159] Ce composé cristallin stable a été engagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec des chlorures aromatiques, en utilisant le ligand SPhos de Buchwald, pour conduire aux cyclopropylarènes correspondants **L198** (96%) et **L199** (79%) avec de bons rendements (Schéma 50). Signalons que l'utilisation de l'acide cyclopropylboronique **L178** mène également au produit à **L198** avec un rendement similaire (95%). Cependant, à partir d'un lot initialement pur d'acide cyclopropylboronique **L178**, Burke *et al.* ont montré qu'il ne restait plus qu'environ 30% du composé initial après 15 jours de stockage à l'air à température ambiante alors que le MIDA-boronate **L197** est parfaitement stable dans les mêmes conditions de stockage pendant au moins 60 jours.[160]

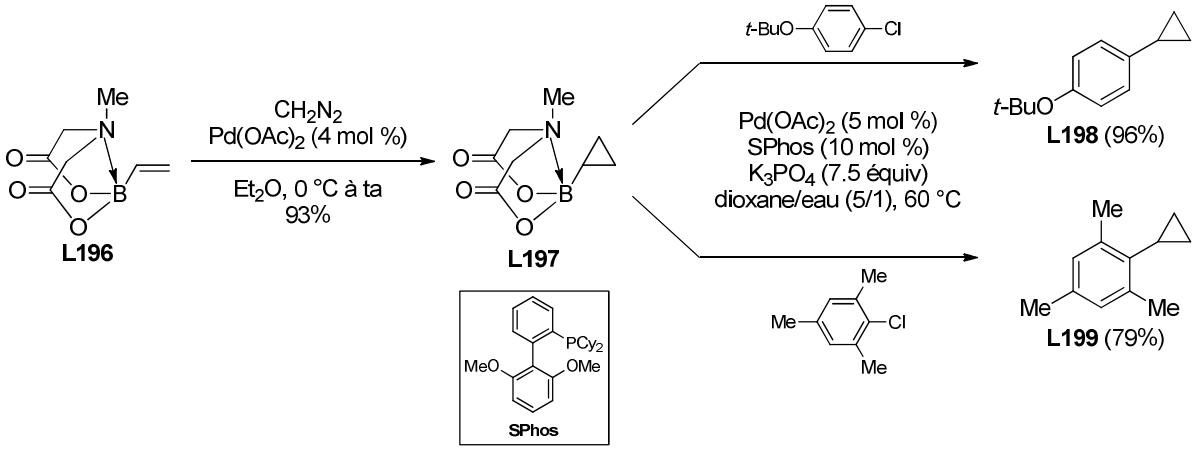


Schéma 50

Les cyclopropyltrifluoroborates de potassium, qui possèdent un atome de bore hybridé sp^3, ont été beaucoup plus impliqués dans les couplages pallado-catalysés.

3.2.4.4 - Cyclopropyltrifluoroborates de potassium

Les cyclopropyltrifluoroborates de potassium sont des composés cristallins stables facilement obtenus à partir des acides boroniques (ou des boronates) correspondants par

[158] (a) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717. (b) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468.
[159] Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130–3138.
[160] Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.

traitement avec KHF_2 ($MeOH/H_2O$).[161] Ils peuvent participer à des couplages de Suzuki-Miyaura au cours desquels ils libèrent l'acide boronique correspondant par hydrolyse.[157c]

Les premiers exemples ont été rapportés par Deng *et al.*. Les cyclopropyltrifluoroborates *trans*- et *cis*-1,2-disubstitués **L200** et **L201**, respectivement, peuvent être couplés avec des bromures aromatiques en utilisant des conditions similaires à celles employées pour les acides boroniques [$Pd(PPh_3)_4$ cat., K_3PO_4] mais en opérant dans un mélange toluène/H_2O (3/1) au reflux. Les cyclopropanes *trans*- et *cis*-1,2-disubstitués **L157** et **L202** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements (Schéma 51).[162] Rappelons que le même groupe de recherche avait précédemment décrit des couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des acides cyclopropylboroniques uniquement *trans*-1,2-disubstitués (voir section 3.2.4.1).

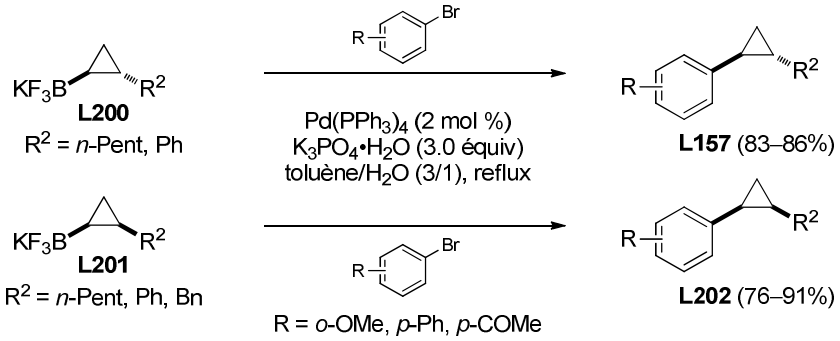


Schéma 51

Dans le contexte de nos travaux, il convient de signaler que Pietruszka *et al.* ont décrit un exemple de préparation d'un *trans*-2-aminocyclopropyltrifluoroborate de potassium. L'acide cyclopropanecarboxylique **L203** a tout d'abord été engagé dans une réaction de Schmidt suivie, après réarrangement de Curtius, de l'hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire. L'aminocyclopropane résultant a été acylé par l'anhydride phtalique pour conduire au 2-aminocyclopropylboronate **L204** qui a ensuite été converti en trifluoroborate **L205**. Ce composé n'a pas pu être engagé avec succès dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'iodobenzène, mais toutes les conditions tentées n'ont pas été précisées dans la publication correspondante.[163] En revanche, le 1,3,2-dioxaborinane **L206**, engendré à partir de **L205** par formation d'un dichloroborane suivie de méthanolyse et de transestérification avec le propane-1,3-diol, a pu être couplé avec l'iodobenzène dans les conditions décrites par Marsden et Hildebrand. Le 2-(*N*-phtaloyl)aminocyclopropane **L207** a été isolé avec un

[161] (a) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327. (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
[162] Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357–360.
[163] (a) Hohn, E.; Pietruszka, J.; Solduga, G. *Synlett* **2006**, 1531–1534. (b) Pietruszka, J.; Solduga, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5998–6008.

rendement de 40% (Schéma 52). Un seul exemple a cependant été décrit et l'implication d'autres cyclopropyltrifluoroborates de potassium substitués par un hétéroatome dans des couplages de Suzuki-Miyaura n'a pas été rapportée, à notre connaissance.

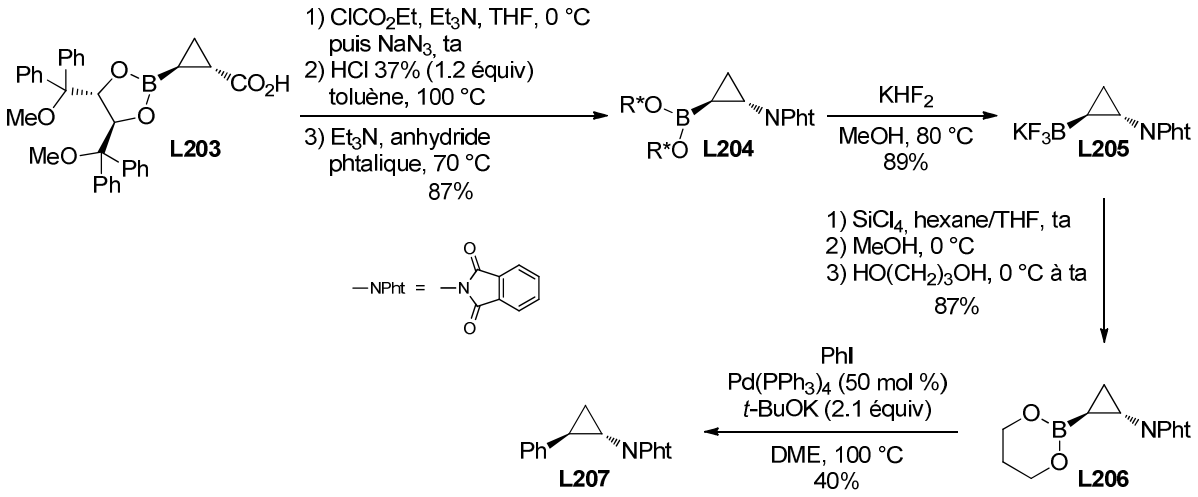


Schéma 52

Des exemples impliquant des cyclopropyltrifluoroborates de potassium *cis*-1,2,3-trisubstitués **L208** ont été décrits par Charette *et al.* Un ligand de Buchwald (CyJohnPhos) a été utilisé pour améliorer l'efficacité des couplages mais les conditions opératoires sont similaires à celles décrites par Deng *et al.* (Schéma 53).[30b]

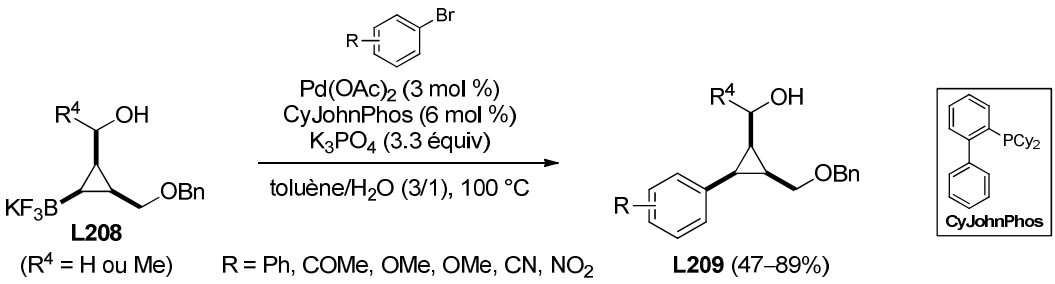
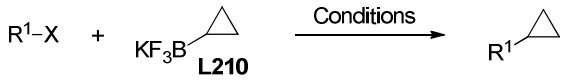


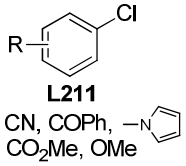
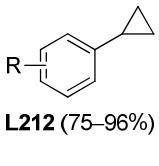
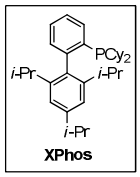
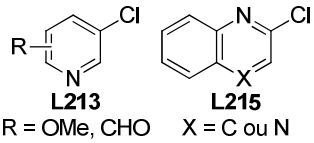
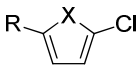
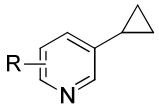
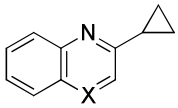
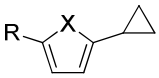
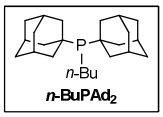
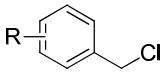
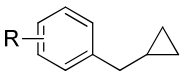
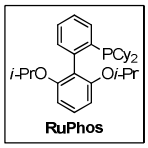
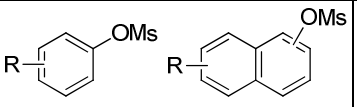
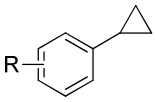
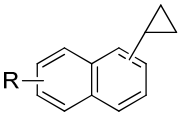
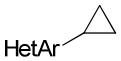
Schéma 53

Les travaux de Molander *et al*. ont largement contribué à étendre le champ d'application des couplages impliquant le cyclopropyltrifluoroborate de potassium **L210** (commercial). En utilisant des ligands appropriés, encombrés et riches en électrons, il est possible d'utiliser des chlorures aromatiques (Tableau 9, entrée 1), hétéroaromatiques (Tableau 9, entrée 2),[164] benzyliques (Tableau 9, entrée 3),[165] ou encore des mésylates aromatiques (Tableau 9, entrée 4) ou hétéroaromatiques (Tableau 9, entrée 5) comme partenaires électrophiles.[166]

[164] Molander, G. A.; Gormisky, P. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481–7485.
[165] Colombel, V.; Rombouts, F.; Oehlrich, D.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2966–2970.
[166] Molander, G. A.; Beaumard, F.; Niethamer, T. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8126–8130.

Tableau 9 : Couplages impliquant le cyclopropyltrifluoroborate de potassium.



Entrée	Partenaire (R^1–X)	Conditions	Produit (rdt)
1	 **L211** R = CN, COPh, CO_2Me, OMe	$Pd(OAc)_2$ (3 mol %) XPhos (6 mol %) K_2CO_3 (3.0 équiv) CPME/H_2O (10/1), 100 °C ou THF/H_2O (10/1), 80 °C	 **L212** (75–96%) CPME :  XPhos
2	 **L213** R = OMe, CHO **L215** X = C ou N  **L217** X = S ou O R = CHO, COMe	$Pd(OAc)_2$ (2 mol %) *n*-$BuPAd_2$ (3 mol %) Cs_2CO_3 (3.0 équiv) toluène/H_2O (10/1), 100 °C	 **L214** (52–85%)  **L216** (70–79%)  **L218** (78–99%)  *n*-$BuPAd_2$
3	 **L219** R = *i*-Pr, Cl, Ph, OPh, OMe, NO_2, CO_2Me, CN	$Pd_2(dba)_3$ (5 mol %) RuPhos (10 mol %) K_2CO_3 (2.0 équiv) toluène/H_2O (19/1), 120 °C	 **L220** (34–80%)  RuPhos
4	 **L221** R = Ph, COPh, CN, OMe **L223** R = H, OMe, CN, CO_2Me	$Pd(OAc)_2$ (5 mol %) RuPhos (10 mol %) K_3PO_4 (7.2 équiv) *t*-BuOH/H_2O (1/1), 110 °C	 **L222** (49–96%)  **L224** (44–91%)
5	HetAr–OMs **L225**	$PdCl_2$(cod) (2 mol %) RuPhos (4 mol %) K_3PO_4 (7.2 équiv) *t*-BuOH/H_2O (1/1), 110 °C	 **L226** (46–94%)

D'autres cyclopropyl métaux ont été engagés dans des couplages pallado-catalysés tels que le tricyclopropylindium[167] ou le tricyclopropylbismuth.[168] Cependant, ces organométalliques sont beaucoup moins stables que le cyclopropyltrifluoroborate de potassium **L210** et, par conséquent, beaucoup moins attractifs pour introduire un groupement cyclopropyle.

3.2.5 - Couplages d'Hiyama-Denmark

Les organosilanes constituent une autre classe de composés organométalliques stables pouvant participer à des couplages croisés pallado-catalysés.[169] En 2010, Charette *et al.* ont

[167] (a) Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267–1269. (b) Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.
[168] Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3604–3607.
[169] Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486–1499.

rapporté le premier exemple de couplage d'Hiyama-Denmark impliquant des cyclopropylsilanols **L229**. Ces composés ont été préparés à partir des vinyltrichlorosilanes correspondants **L227** par alcoolyse avec du *t*-BuOH suivie d'une hydrolyse et d'une cyclopropanation du composé **L228** résultant. Contrairement aux vinylsilanols,[169] les cyclopropylsilanols se sont révélés peu réactifs dans les couplages pallado-catalysés en présence d'ions fluorures comme promoteurs. Toutefois, la transformation des silanols **L229** en trifluorosilanes **L230** par action de BF_3•OEt_2, suivie d'un couplage d'Hiyama-Denmark avec divers bromures aromatiques, de manière monotope, a permis d'obtenir les cyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués correspondants **L231** avec de bons rendements (Schéma 54).[170] Il est probable que les trifluorosilanes **L230**, dont l'atome de silicium est très électrophile, conduisent facilement, en présence d'ions fluorures, à des cyclopropyltrifluorosilicates plus nucléophiles et donc plus réactifs lors de l'étape de transmétallation.[171]

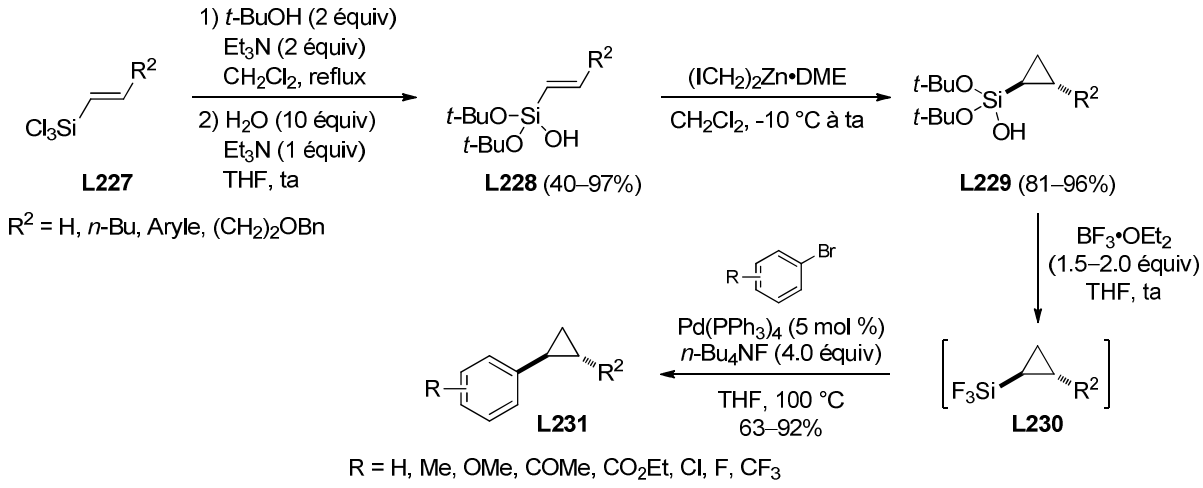


Schéma 54

Ainsi, de nombreux organométalliques cyclopropaniques (organomagnésiens, zinciques, stannanes, boranes, silanes, …) peuvent être utilisés comme partenaires pour réaliser la formation de liaisons carbone-carbone entre le cycle à trois chaînons et des halogénures (ou pseudo-halogénures insaturés). La majorité des exemples fait intervenir des organométalliques cyclopropaniques dépourvus de substituants (introduction du seul groupement cyclopropyle), ou porteurs d'une chaîne alkyle (généralement peu ramifiée) ou d'un groupement aryle. Quelques exemples de couplage impliquant des 2-aminocyclopropylstannanes ou un 2-aminocyclopropylboronate ont été rapportés.

[170] Beaulieu, L.-P. B.; Delvos, L. B.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1348–1351.
[171] Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201–12225.

Nous allons à présent nous intéresser aux couplages faisant intervenir des halogénures cyclopropaniques.

3.3 - Formation de liaisons carbone-carbone par couplages croisés impliquant des halogénures cyclopropaniques

3.3.1 - Cas particulier des *gem*-dihalogénocyclopropanes

Les premiers exemples de couplages non catalysés ont été rapportés en utilisant des *gem*-dihalogénocyclopropanes et des organocuprates de Gilman. En 1967, Corey et Posner ont montré que le traitement du 7,7-dibromonorcarane **L232** par un excès de Me_2CuLi dans l'éther menait au produit diméthylé **L233a** (65%) et au 7-*exo*-méthylnorcarane **L234a** (25%).[172] Lorsque Et_2CuLi est employé comme nucléophile, le produit dialkylé **L233b** est isolé avec un rendement faible de 10% alors que le produit **L234b**, possédant un seul groupement éthyle, est majoritaire (20%). Si de l'iodoéthane est ajouté au milieu réactionnel avant l'hydrolyse, il est alors possible d'isoler le produit diéthylé **L233b** avec un bon rendement de 60% (Schéma 55).[173]

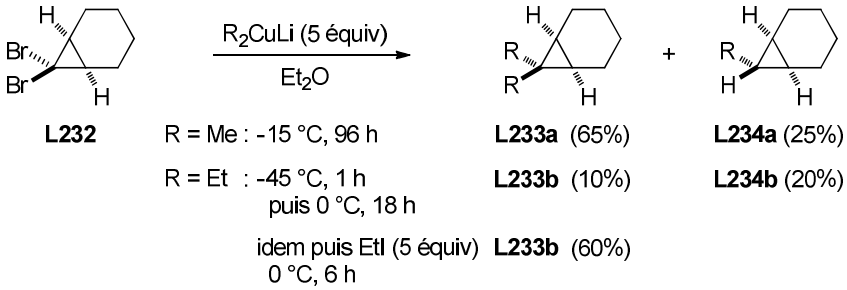


Schéma 55

Corey et Posner ont également observé que d'autres complexes-ate organométalliques (Me_3FeLi, Me_3MnLi) pouvaient transformer **L232** en **L233a**.[174]

Quelques années plus tard, Hiyama *et al.* ont étudié de manière plus approfondie la réactivité des *gem*-dihalogénocyclopropanes avec les organocuprates. Ils ont montré que la réaction débutait par un échange halogène-cuivre stéréosélectif impliquant la liaison carbone-halogène la moins encombrée stériquement. Le cuprate résultant (carbénoïde) **L236** évolue alors par migration-1,2 du groupement R^1, avec inversion de configuration, et mène à un cyclopropylcuivre **L237**. Ce dernier peut être alkylé par l'halogénure (R^1–X) engendré lors du premier échange, à condition que celui-ci soit suffisamment réactif (MeBr), ou par un autre

[172] Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911–3912.
[173] Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5615–5616.
[174] Corey, E. J.; Posner, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 315–318.

électrophile utilisé en excès (Schéma 56).[175]

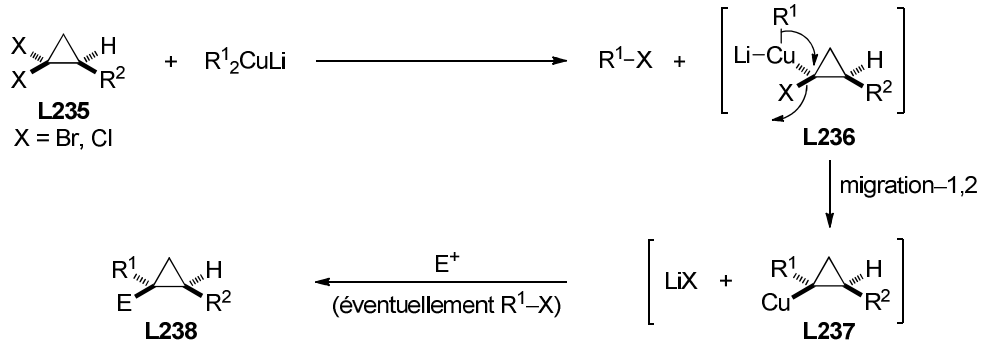


Schéma 56

La double alkylation du *gem*-dichlorocyclopropane **L239** par un cuprate homoallylique puis par l'iodométhane, menant à l'intermédiaire **L240**, a été utilisée comme étape-clé dans la synthèse du (±)–sesquicarène (Schéma 57).[176]

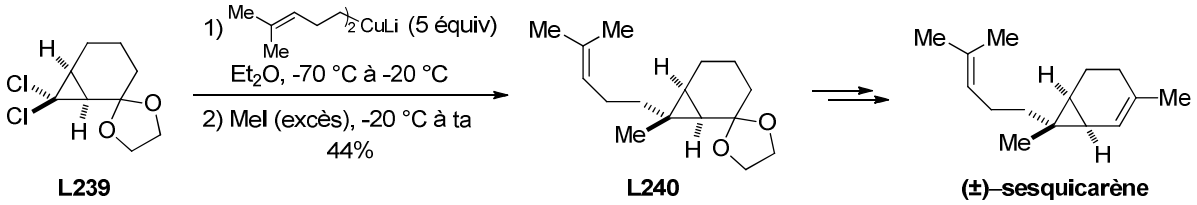


Schéma 57

Cette méthode de fonctionnalisation de *gem*-dihalogénocyclopropanes a été étendue à divers complexes-ates organométalliques tels que les organoborates,[177] les organozincates,[129] les organomagnésiates[178] ou les organomanganates.[179] Cependant, ces substrats ont été peu utilisés dans des couplages impliquant des quantités catalytiques de métaux de transition.

Tanabe *et al.* ont montré que la diméthylation de *gem*-dichlorocyclopropanes pouvait être réalisée par traitement avec un excès de MeMgBr en présence d'une quantité catalytique du complexe (dibenzoylméthanato)fer(III) et de 4-méthoxytoluène. La transformation de **L241** en *gem*-diméthylcyclopropane **L242** illustre l'intérêt de la méthode développée (Schéma 58). Dans cette transformation divers complexes de nickel et de cobalt ont été également testés mais se sont révélés inactifs. Le mécanisme de la réaction n'a pas été étudié

[175] (a) Yamamoto, H.; Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5816–5817. (b) Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1600–1607. (c) Hiyama, T.; Yamamoto, H.; Nishio, K.; Kitatani, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3632–3637.
[176] Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2362–2364.
[177] Danheiser, R. L.; Savoca, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2401–2403.
[178] Inoue, A.; Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1730–1740.
[179] (a) Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5377–5380. (b) Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2131–2137.

par les auteurs.[180]

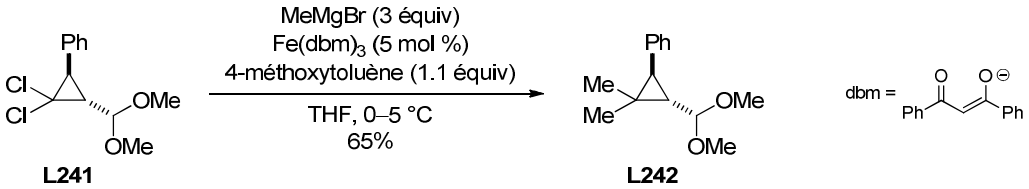


Schéma 58

3.3.2 - Cas des monohalogénocyclopropanes

Si les organométalliques cyclopropaniques ont été abondamment utilisés comme partenaires dans les couplages croisés pallado-catalysés, on recense au contraire peu d'exemples de réactions impliquant des monohalogénures cyclopropaniques. En effet, l'addition oxydante des complexes de palladium(0) dans la liaison carbone-halogène des halogénures de cyclopropyle est beaucoup plus difficile que dans celle des halogénures vinyliques pour lesquels une précomplexation du catalyseur à la double liaison est possible. Aussi, il n'est pas surprenant de constater que seuls les iodures cyclopropaniques ont été utilisés comme partenaires électrophiles. Ces substrats sont facilement accessibles par une grande variété de méthodes incluant :

- la cyclopropanation stéréosélective d'iodures vinyliques dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa ou par des composés α-diazocarbonylés en présence de métaux de transition [Schéma 59, voie (a)],[35,181]
- l'iodocyclopropanation d'oléfines par des carbénoïdes α-iodés engendrés à partir de l'iodoforme ou de composés diazo α-iodés stabilisés [Schéma 59, voie (b)],[127b,182]
- la cyclopropanation d'oléfines par un carbénoïde *gem*-dizincique, engendré à partir de l'iodoforme, suivie de l'iodolyse de la liaison carbone-zinc [Schéma 59, voie (c)],[183]
- l'iodolyse de cyclopropyl métaux engendrés par hydro-, métallo- ou carbométallation de cyclopropènes [Schéma 59, voie (d)][184] ou encore par d'autres processus tels qu'une métallation d'une liaison C–H de cycle à trois chaînons dirigée par un groupement en β

[180] Nishii, Y.; Wakasugi, K.; Tanabe, Y. *Synlett* **1998**, 67–69. Avec $CoCl_2$(dppe)/MeMgBr ou *t*-BuMgCl, l'hydrodéchloration des *gem*-dichlorocyclopropanes est observée.

[181] (a) Piers, E.; Coish, P. D. *Synthesis* **1995**, 47–55. (b) Smith, A. B.; Xian, M.; Liu, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4613–4616. (c) Martin, S. F.; Spaller, M. R.; Liras, S.; Hartmann, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4493–4494. (d) Kim, C. H.; Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4009–4011.

[182] (a) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12990–12991. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, R. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 49–52.

[183] (a) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140–13141. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954–962. (c) Schnaars, C.; Hansen, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2794–2797.

[184] Voir sections 2.2 et 2.3.

[Schéma 59, voie (e)].[185] Signalons que l'iodation directe du cyclopropane par activation régio- et stéréosélective d'une liaison C–H, assistée en β par un groupement directeur (oxazoline, pyridine) a été décrite dans des conditions pallado-catalysées [Schéma 59, voie (e')].[186]

- la décarboxylation d'acides cyclopropanecarboxyliques en présence d'un agent permettant le transfert d'un atome d'iode (réaction de type Hunsdiecker) [Schéma 59, voie (f)].[187] Cette réaction n'est généralement pas stéréosélective compte tenu de la formation intermédiaire d'un radical cyclopropyle (instable configurationnellement).
- les iodocyclisations impliquant les alkylidènecyclopropanes [Schéma 59, voie (g)].[188]

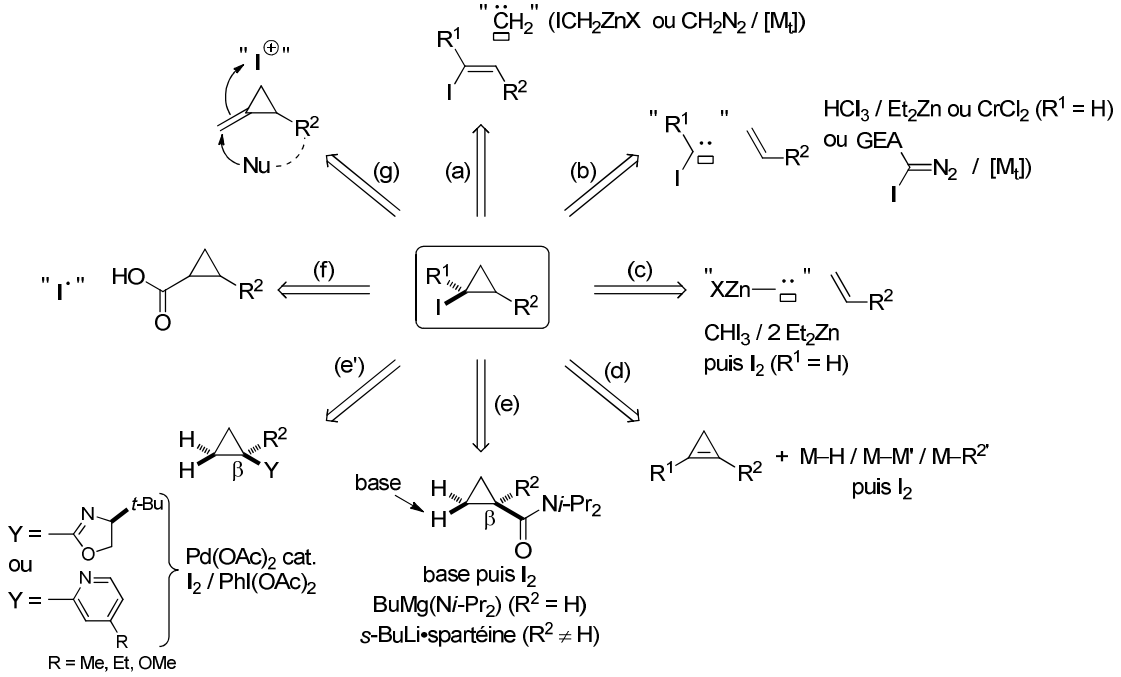


Schéma 59

Ces différentes stratégies ne seront pas détaillées par souci de concision, mais elles montrent que l'implication d'iodures cyclopropaniques dans des couplages croisés peut être intéressante car elle évite d'avoir recours, à partir de ces mêmes substrats, à la formation d'organométalliques (par échange iode-lithium ou iode-magnésium).

[185] (a) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169–2171. (b) Lauru, S.; Simpkins, N. S.; Gethin, D.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5390–5392.

[186] (a) Giri, R.; Chen, X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115. (b) Kubota, A.; Sanford, M. *Synthesis* **2011**, 2579–2589.

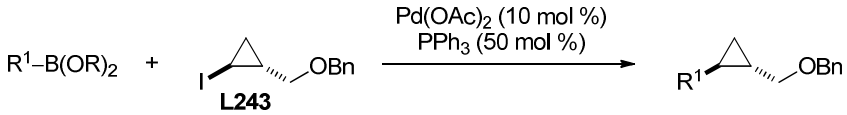
[187] (a) Aratani, T.; Nakanisi, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1675–1684. (b) Hohn, E.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 863–866. (c) Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1438–1442.

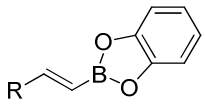
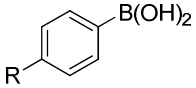
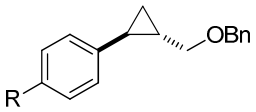
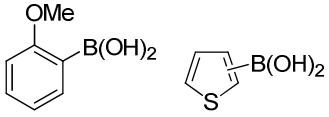
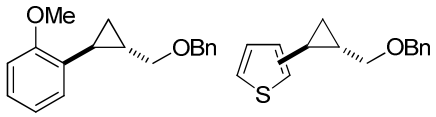
[188] (a) Kirschning, A.; Monenschein, H.; Schmeck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594–2596. (b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482–1491. (c) Yang, Y.; Su, C.; Huang, X.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5754–5756. (d) Fu, W.; Huang, X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 562–565. (e) Chen, J.; Lu, L.; Ma, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8899–8906. (f) Wang, B.-Y.; Huang, J.-W.; Liu, L.-P.; Shi, M. *Synlett* **2005**, 421–424.

3.3.2.1 - Couplages de Suzuki-Miyaura

En 1996, Charette et Giroux ont décrit les premiers exemples de couplages pallado-catalysés impliquant des iodures cyclopropaniques. Ainsi, l'éther benzylique du *trans*-2-iodocyclopropaneméthanol **L243** a été engagé avec succès dans des couplages de Suzuki-Miyaura avec divers alcénylcatécholboronates **L244** en présence de $Pd(OAc)_2$ (10 mol %), de PPh_3 (50 mol %), de K_2CO_3 (3.0 équiv) et de *n*-Bu_4NCl (2.0 équiv) comme additif, dans un mélange DMF/H_2O (4/1). Les vinylcyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués **L245** correspondants ont été isolés avec des rendements compris entre 35% et 86% (Tableau 10, entrée 1). Des acides arylboroniques peuvent également être utilisés comme partenaires dans les mêmes conditions (Tableau 10, entrée 2). Cependant, si ces derniers sont substitués en position *ortho* ou dans le cas d'acides boroniques hétéroaromatiques, pour lesquels la protodéboration est rapide, les couplages sont plus difficiles. L'emploi de CsF dans le DMF anhydre permet alors d'améliorer très nettement les rendements en produits de couplage (Tableau 10, entrée 3).[189]

Tableau 10 : Couplages de Suzuki-Miyaura impliquant un iodure cyclopropanique *trans*-1,2-disubstitué.



Entrée	Partenaire [R^1–$B(OR)_2$]	Conditions	Produit (rdt)
1	 **L244** R = $BnOCH_2$, $TBSOCH_2$, *n*-Hex ou R =	K_2CO_3 (3.0 équiv) *n*-Bu_4NCl (2.0 équiv) DMF/H_2O (4/1), 90 °C	**L245** (35–86%)
2	 **L246** R = H, OMe, Cl	K_2CO_3 (3.0 équiv) *n*-Bu_4NCl (2.0 équiv) DMF/H_2O (4/1), 90 °C	 **L247** (80–85%)
3	 **L248** **L250**	CsF (4.5 équiv) DMF, 90 °C	 **L249** (80%) **L251** (70–78%)

Deux exemples de couplages de Suzuki-Miyaura impliquant l'iodure cyclopropanique *cis*-1,2-disubstitué **L252** ont été également décrits, mettant clairement en évidence le caractère stéréospécifique de la transformation (Schéma 60).[189]

[189] Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718–8719.

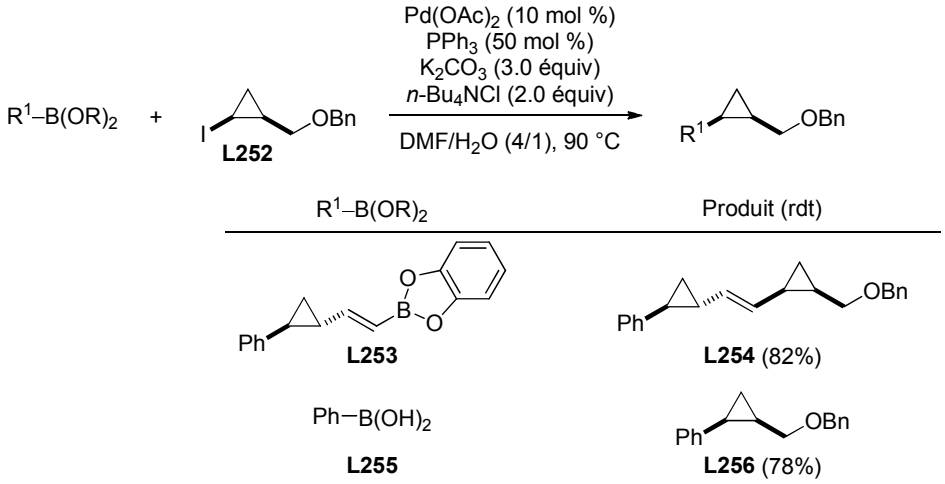


Schéma 60

Un exemple de couplage de Suzuki-Miyaura faisant intervenir l'iodure cyclopropanique trisubstitué **L257** a été décrit par Martin et Dwyer. Cette méthode de fonctionnalisation de **L257** est complémentaire de l'approche plus classique consistant à transformer l'iodure cyclopropanique en organozincique et à réaliser un couplage de Negishi. Elle conduit d'ailleurs à un rendement supérieur (88% contre 60% en produit de couplage **L119**) (Schéma 61).[127a]

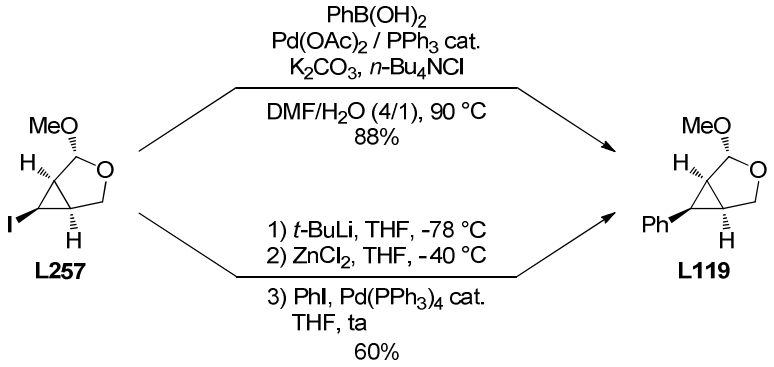


Schéma 61

Le champ d'application des couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des iodures cyclopropaniques a été étendu à des cyclopropylboronates dans le but de préparer des composés possédant un enchaînement de plusieurs cyclopropanes adjacents tels que l'inhibiteur naturel de protéine U-106305 (Figure 2). Les conditions développées par Marsden et Hildebrand pour les couplages de Suzuki-Miyaura des cyclopropylboronates ont permis, à partir du *trans*-2-iodocyclopropaneméthanol **L259a** ou de son éther de benzyle **L259b**, d'obtenir les bi- ou tricyclopropanes **L260** avec des rendements satisfaisants (Schéma 62).[190]

[190] Charette, A.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809–2812.

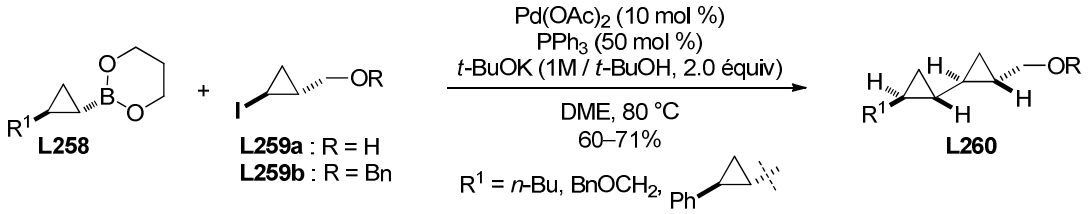


Schéma 62

Ces conditions ont été utilisées par Pietruszka *et al.* pour réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura entre le 2-iodocyclopropylboronate optiquement actif **L261** et divers acides boroniques ou un cyclopropylboronate dérivé du 1,3-propanediol. Les mono- ou bicyclopropylboronates **L262** ont été obtenus avec des rendements compris entre 65% et 87% (Schéma 63).[187b] Notons que le boronate encombré (dérivé de l'acide tartrique) est parfaitement stable dans ces conditions et qu'il offre la possibilité de fonctionnaliser ultérieurement les composés **L262** par un nouveau couplage de Suzuki-Miyaura.

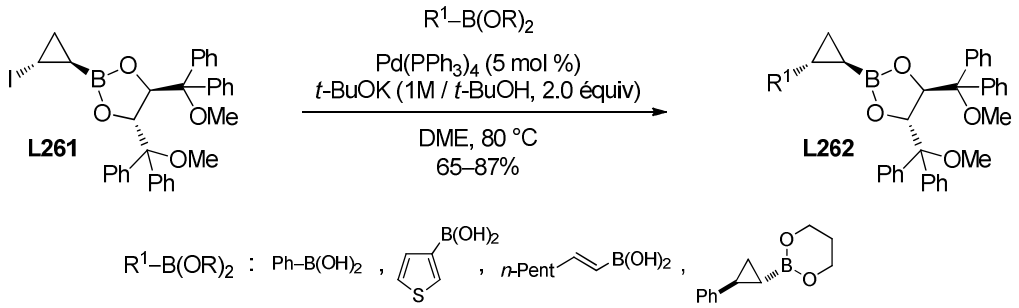


Schéma 63

3.3.2.2 - Couplage de Negishi

A part les couplages de Suzuki-Miyaura, seul un autre exemple (unique) de couplage de Negishi impliquant un iodure cyclopropanique a été rapporté, lors de la synthèse du MIV–150 un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus VIH–1. Ainsi l'organozincique **L264**, préparé à partir de **L263** par lithiation dirigée du noyau aromatique suivie d'une transmétallation par $ZnBr_2$, a été couplé avec le *cis*-2-iodocyclopropane-carboxylate d'éthyle optiquement pur **L265** en présence de $Pd(OAc)_2$ (1 mol %) et d'un ligand phosphite encombré. Le cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **L266** a été obtenu avec un rendement de 85% (Schéma 64). Le choix particulier du ligand, résultant manifestement d'un criblage, n'a cependant pas été discuté par les auteurs de la publication.[191]

[191] Cai, S.; Dimitroff, M.; McKennon, T.; Reider, M.; Robarge, L.; Ryckman, D.; Shang, X.; Therrien, J. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 353–359.

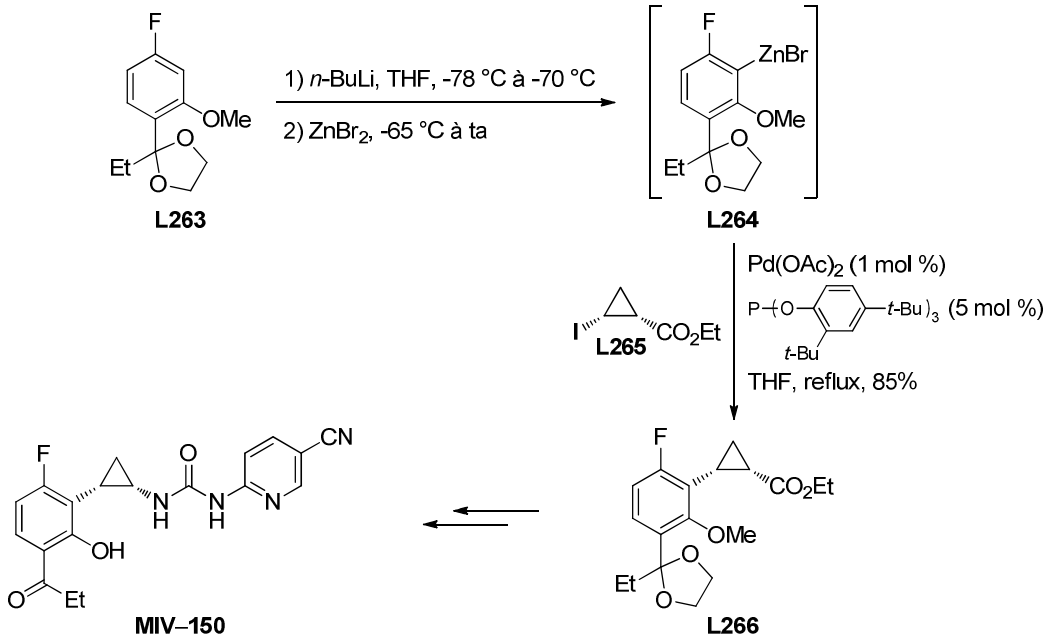


Schéma 64

Avant de clore l'étude bibliographique, une dernière section est consacrée à la formation de liaisons carbone-hétéroatome à partir de cyclopropyl métaux ou d'halogénures cyclopropaniques.

3.4 - Formation de liaisons carbone-hétéroatome à partir d'organométalliques ou d'halogénures cyclopropaniques

3.4.1 - A partir d'organométalliques cyclopropaniques

La formation de liaisons C–N directement à partir d'organométalliques cyclopropaniques a été peu étudiée. Pietruszka et Solduga ont décrit la transformation de cyclopropyltrifluoroborates de potassium énantioenrichis **L267** en aminocyclopropanes *N*-substitués **L270**. La stratégie utilisée repose sur la formation initiale de cyclopropyldichloroboranes et leur réaction avec des azotures. Après formation du complexe-ate **L268**, la migration-1,2 du cyclopropane et le départ de diazote mène aux composés **L269** dont l'hydrolyse fournit les aminocyclopropanes **L270** (Schéma 65).[192]

[192] Pietruszka, J.; Solduga, G. *Synlett* **2008**, 1349–1352.

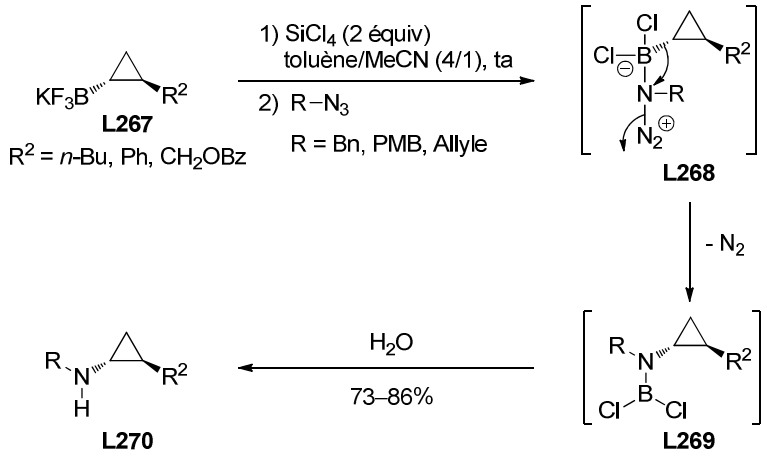


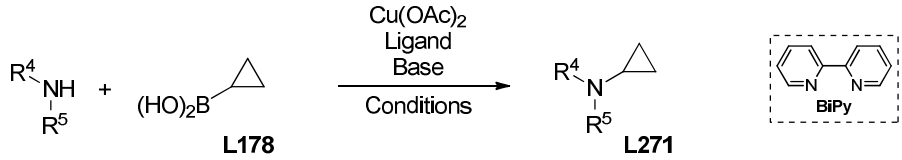
Schéma 65

Malheureusement cette méthode ne s'applique pas aux boronates[193] et requiert la préparation de dichloroboranes. De plus, les azotures sont des composés potentiellement explosifs.

En 2008, plusieurs groupes ont montré que l'acide cyclopropylboronique **L178** pouvait participer à des couplages de type Lam-Chan-Evans [$Cu(OAc)_2$, ligand, base] avec des nucléophiles azotés. Les conditions développées par Tsuritani *et al.* impliquent l'utilisation d'une base forte (NaHMDS), de DMAP comme ligand et d'une quantité catalytique (10 mol %) ou stœchiométrique de $Cu(OAc)_2$. La réaction est applicable aux indoles, au pyrrole et aux amides, carbamates ou imides cycliques (Tableau 11, entrée 1).[194] Zhu *et al.* ont considérablement simplifié les conditions opératoires en utilisant une base minérale faible (Na_2CO_3) et une quantité stœchiométrique de $Cu(OAc)_2$ associé au ligand 2,2'-bipyridine (BiPy). Le champ d'application du couplage a été étendu à d'autres classes d'azoles, aux sulfonamides (Tableau 11, entrée 2)[195] puis, ultérieurement, aux anilines, aux amines secondaires cycliques et aux amines primaires (Tableau 11, entrée 3).[196]

[193] Récemment l'amination d'alkylpinacolboronates par l'amidure de lithium de la *o*-méthoxyhydroxylamine a été décrite mais aucun exemple de cyclopropylboronate n'a été inclus dans le champ d'application, voir : Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451.
[194] Tsuritani, T.; Strotman, N. A.; Yamamoto, Y.; Kawasaki, M.; Yasuda, N.; Mase, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1653–1655.
[195] Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441–6444.
[196] Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3393–3395.

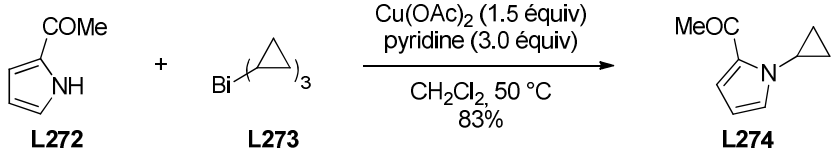
Tableau 11 : Couplages de type Lam-Chan-Evans sur l'acide cyclopropylboronique.



Entrée	Nucléophile azoté	Système catalytique	Base	Conditions	Rendement
1	Indoles, pyrrole, amides, carbamates ou imides cycliques	$Cu(OAc)_2$ (10 mol % ou 1.0 équiv) DMAP (3.0 équiv)	NaHMDS (1.0 équiv)	air (sec) toluène, 95 °C	40–93%
2	Benzimidazole, benzotriazole, imidazole, indazole, pyrrole, indole, pyrimidinones, sulfonamides	$Cu(OAc)_2$ (1.0 équiv) BiPy (1.0 équiv)	Na_2CO_3 (1.0 équiv)	air DCE, 70 °C	36–87%
3	Anilines, amines secondaires cycliques, amines primaires acycliques	$Cu(OAc)_2$ (1.0 équiv) BiPy (1.0 équiv)	Na_2CO_3 (1.0 équiv)	air DCE, 70 °C	40–99%

Deux exemples de *N*-cyclopropylation d'un pyrrazole réalisée dans ces conditions, mais en remplaçant l'acide cyclopropylboronique par le cyclopropyltrifluoroborate de potassium, ont été décrits.[197]

Gagnon *et al.* ont montré que le tricyclopropylbismuth **L273** permettait de réaliser la *N*-cyclopropylation d'amides, de carbamates cycliques ou d'azoles en présence de $Cu(OAc)_2$ et de pyridine. Les produits correspondants sont obtenus avec de bons rendements et les conditions sont suffisamment douces pour tolérer plusieurs groupes fonctionnels (ester, cétone), comme l'illustre la synthèse du composé **L274** à partir du 2-acétylpyrrole **L272** (Schéma 66).[198] Cependant, le tricyclopropylbismuth est un réactif non commercial et difficilement stockable.



L272 L273 L274

Schéma 66

Signalons qu'aucun exemple de couplage impliquant un nucléophile azoté et un organométallique cyclopropanique substitué n'a été rapporté à notre connaissance. En outre, aucun nucléophile oxygéné n'a été utilisé dans ces couplages catalysés ou promus par le cuivre.

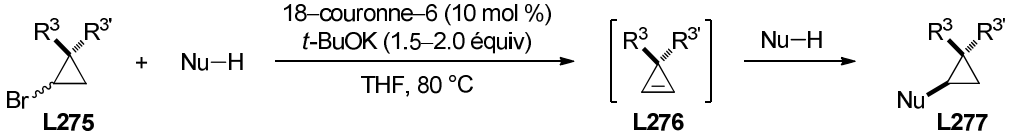
[197] Ji, N.; Meredith, E.; Liu, D.; Adams, C. M.; Artman III, G. D.; Jendza, K. C.; Ma, F.; Mainolfi, N.; Powers, J. J.; Zhang, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6799–6801.
[198] Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 44–45.

3.4.2 - A partir d'halogénures cyclopropaniques

Plusieurs exemples d'alkylation de nucléophiles oxygénés (alcools, phénols)[199] ou azotés (azoles, amines, sulfonamides)[200] par le bromure de cyclopropyle, en présence de base, ont été décrits notamment dans des brevets et des articles de chimie médicinale. En réalité, ces substitutions formelles impliquent des réactions d'élimination et d'addition successives et font intervenir un cyclopropène intermédiaire (Schéma 67). Les rendements de ces transformations ne sont pas toujours clairement indiqués dans les articles correspondants.

Schéma 67

Récemment, Rubin *et al.* ont montré que l'utilisation de *t*-BuOK, en présence d'une quantité catalytique d'éther 18–couronne–6, permettait d'additionner des alcools, des phénols, des amides ou des azoles sur des cyclopropènes 3,3-disubstitués **L276** engendrés *in situ* par déshydrobromation des bromocyclopropanes **L275** correspondants. Le nucléophile s'additionne sur la face la plus dégagé de **L276**, en *anti* du groupement le plus volumineux présent en C3 (Schéma 68).[201]



R^3	$R^{3'}$	Nu–H	Nu	Rendement (rd)
Me	Ph	*i*-PrOH	*i*-PrO	96% (18/1)
Me	Ph	CH_3CONH_2	CH_3CONH	85% (13/1)
$CONEt_2$	Me	*n*-BuOH	*n*-BuO	91% (14/1)
$CON(CH_2CH_2)_2$	Me	Pyrrole	*N*-Pyrrol-1-yle	85% (14/1)

Schéma 68

[199] (a) van Tilburg, E. W.; van der Klein, P. A. M.; von Frijtag Drabbe Künzel, J.; de Groote, M.; Stannek, C.; Lorenzen, A.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2966–2975. (b) Chiu, G.; Li, S.; Connolly, P. J.; Pulito, V.; Liu, J.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3930–3934. (c) Chandru, H.; Sharada, A. C.; Bettadaiah, B. K.; Kumar, C. S. A.; Rangappa, K. S.; Sunila; Jayashree, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7696–7703.

[200] (a) Suzuki, F.; Kuroda, T.; Tamura, T.; Sato, S.; Ohmori, K.; Ichikawa, S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2863–2870. (b) Chang, L. L.; Ashton, W. T.; Flanagan, K. L.; Strelitz, R. A.; MacCoss, M.; Greenlee, W. J.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Faust, K. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2558–2568. (c) Baslé, E.; Jean, M.; Gouault, N.; Renault, J.; Uriac, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8138–8140. (d) Lambertucci, C.; Antonini, I.; Buccioni, M.; Ben, D. D.; Kachare, D. D.; Volpini, R.; Klotz, K.-N.; Cristalli, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2812–2822. (e) Dang, Q.; Kasibhatla, S. R.; Xiao, W.; Liu, Y.; DaRe, J.; Taplin, F.; Reddy, K. R.; Scarlato, G. R.; Gibson, T.; van Poelje, P. D.; Potter, S. C.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 441–451. (f) Cumming, J. G.; Bower, J. F.; Waterson, D.; Faull, A.; Poyser, P. J.; Turner, P.; McDermott, B.; Campbell, A. D.; Hudson, J.; James, M.; Winter, J.; Wood, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3895–3899.

[201] Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.; Banning, J.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6906–6907.

La possibilité d'additionner des nucléophiles oxygénés et azotés sur des cyclopropènes instables engendrés *in situ* par déshydrobromation a été démontrée en utilisant des 2-bromocyclopropanecarboxamides comme substrats. En présence de potasse et d'éther 18–couronne–6 (catalytique), la substitution formelle du brome (par élimination-addition) de divers cyclopropylcarboxamides **L278** a pu être réalisée par une grande variété de nucléophiles oxygénés (alcools, phénols)[202] et azotés (amides, azoles)[203] pour conduire aux cyclopropanes *trans*-1,2-disubstitués **L280** (Schéma 69). La diastéréosélectivité observée est due à une épimérisation du diastéréoisomère minoritaire *cis*-1,2-disubstitué en présence de la base, conduisant au diastéréoisomère *trans* (thermodynamiquement le plus stable). Les amines ne peuvent pas être employées comme partenaires nucléophiles dans ces conditions.

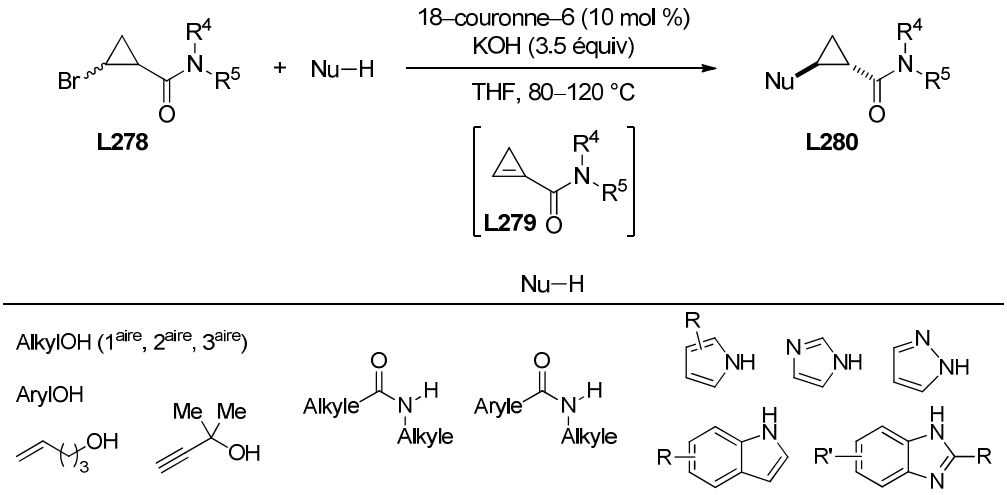


Schéma 69

En dehors de ces réactions impliquant des halogénures cyclopropaniques, aucun couplage métallo-catalysé permettant la formation d'une liaison carbone-hétéroatome à partir de tels substrats n'a été décrite à notre connaissance.

3.5 - Bilan

Il existe de nombreux couplages croisés faisant intervenir des organométalliques cyclopropaniques (organomagnésiens, zinciques, stannanes, boranes, silanes, …) permettant de réaliser la formation d'une liaison carbone-carbone entre le cycle à trois chaînons et des halogénures, ou pseudo-halogénures, insaturés. Ces méthodes, bien qu'applicables à une grande diversité de cyclopropyl métaux, font majoritairement intervenir des cyclopropanes dépourvus de substituants ou porteurs d'une chaîne alkyle ou d'un groupement aryle. Seuls

[202] Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1488–1491.
[203] (a) Ryabchuk, P.; Rubina, M.; Xu, J.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1752–1755. (b) Prosser, A. R.; Banning, J. E.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3968–3971.

quelques exemples de couplages impliquant des 2-aminocyclopropyl métaux ont été rapportés.

L'approche complémentaire, qui consiste à employer des halogénures cyclopropaniques comme partenaires électrophiles dans les couplages croisés, a beaucoup moins été étudiée. Seuls des couplages de Suzuki-Miyaura entre des iodures cyclopropaniques *cis*- ou *trans*-1,2-disubstitués et des vinyl-, aryl- ou cyclopropylboronates ont été décrits, ainsi qu'un unique exemple de couplage de Negishi rapporté par des chercheurs industriels dans le cadre du développement du MIV–150. Le champ d'application des couplages croisés impliquant des halogénocyclopropanes mériterait donc d'être développé car ces substrats sont faciles d'accès et leur utilisation évite la formation d'un organométallique cyclopropanique ce qui permet d'augmenter la tolérance fonctionnelle.

Chapitre 2 :

Synthèse de cyclopropanes hétérosubstitués par couplages croisés pallado-catalysés

Les alcoxy- et plus particulièrement les aminocyclopropanes substitués sont présents dans la structure de produits naturels et/ou biologiquement actifs. Le composé MK–5172, un inhibiteur de la protéase NS3/4a du virus de l'hépatite C (VHC), constitue une excellente illustration car il contient précisément ces deux motifs (Figure 5).

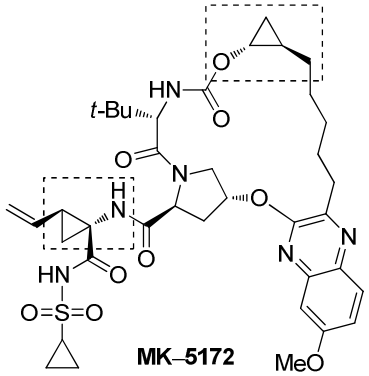


Figure 5

Nous n'avons pas détaillé, par souci de concision, toutes les méthodes de synthèse des alcoxy- et des aminocyclopropanes substitués. Les voies d'accès les plus classiques à ces familles de composés sont :

- la cyclopropanation stéréosélective d'éthers d'énol ou d'énolates (Z = OR^4),[15] d'énamines (Z = NR^4R^5)[204] ou d'énamides [Z = N(GEA)R^4][205] par des carbénoïdes métalliques ou des complexes métalliques de carbènes engendrés à partir de composés diazo [Schéma 70, voie (a)],
- la réaction de Kulinkovich (Z = OH) et les variantes rapportées par de Meijere (Z = NR^4R^5) et Szymoniak (Z = NH_2) (chapitre 1, Schéma 9) [Schéma 70, voie (b)],
- l'oxydation de cyclopropylboronates (Z = OH)[206] ou l'amination de cyclopropyldichloroboranes par des azotures (Z = NHR^4) (chapitre 1, Schéma 65) [Schéma 70, voie (c)],
- l'addition d'alcools ou de nucléophiles azotés possédant une liaison N–H suffisamment acide (amides, azoles) sur des cyclopropènes ou des cyclopropénylcarboxamides (engendrés *in situ* par déshydrobromation) (chapitre 1, section 3.4.2) [Schéma 70, voie (d)],
- la réaction de Schmidt appliquée à des acides carboxyliques, reposant sur le réarrangement

[204] (a) Muck, D. L.; Wilson, E. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 419–422. (b) Kuehne, M. E.; King, J. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 304–311. (c) Arenare, L.; De Caprariis, P.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1425–1426. (d) Tsai, C.-C.; Hsieh, I.-L.; Cheng, T.-T.; Tsai, P.-K.; Lin, K.-W.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2261–2263.

[205] (a) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069–4072. (b) Lu, T.; Song, Z.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 541–544.

[206] Hussain, M. M.; Li, H.; Hussain, N.; Ureña, M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6516–6524.

de Curtius des azotures d'acyles en isocyanates [Schéma 70, voie (e)]. Il s'agit sans doute de la méthode la plus utilisée pour synthétiser des aminocyclopropanes substitués.[163b] Notons que la transformation apparentée en série oxygénée (réaction de Baeyer-Villiger) est beaucoup moins décrite. Seules les cyclopropyl méthyl cétones peuvent être employées comme substrats car l'aptitude migratoire du groupement cyclopropyle est inférieure à celle des autres groupements alkyles [Schéma 70, voie (e)].[207]

- la réaction de composés carbonylés (cétones ou aldéhydes) possédant en α un site électrophile (époxyde,[208] liaison C–Cl,[209] C=O,[210] C=NTs[211]) avec le bis(iodozincio)méthane qui constitue une voie d'accès étudiée depuis une dizaine d'années pour accéder à des cyclopropanols diversement substitués [Schéma 70, voie (f)].

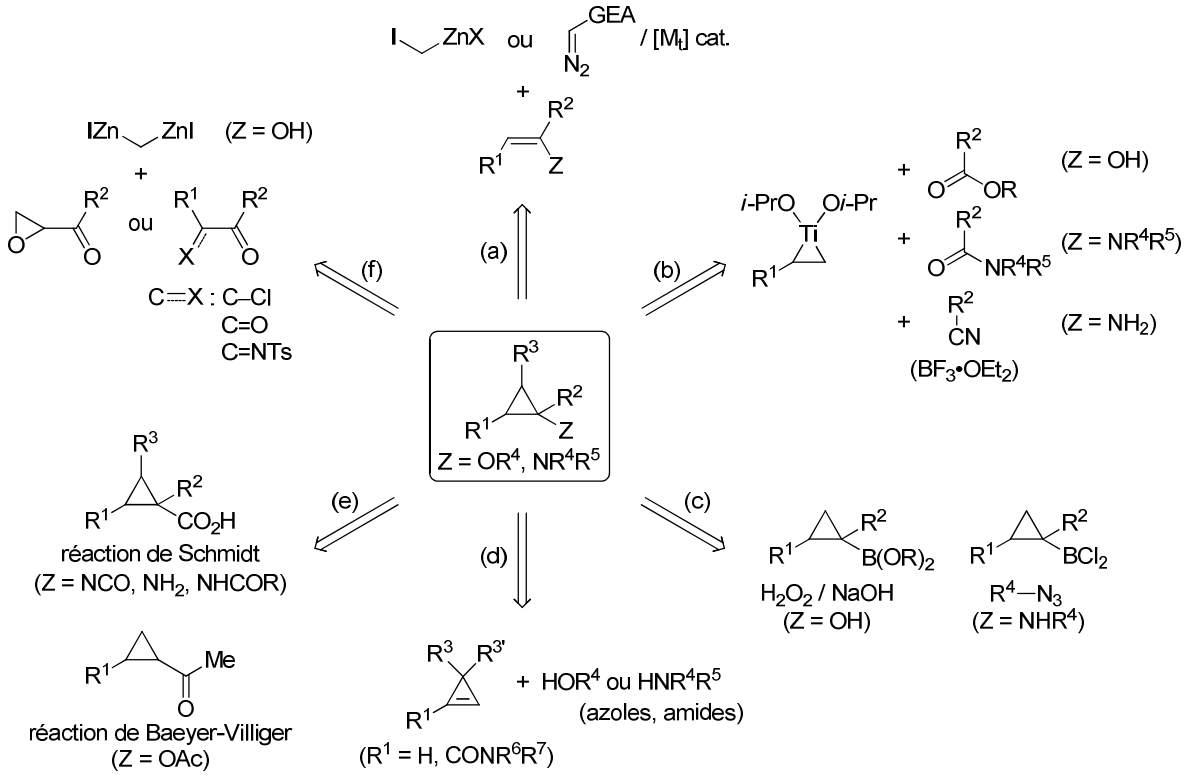


Schéma 70

Notre objectif était de développer des voies d'accès à des alcoxy- et aminocyclopropanes diversement substitués mettant en jeu des couplages métallo-catalysés, à partir de composés possédant déjà le cycle à trois chaînons formé.

[207] (a) Sauers, R. R.; Ubersax, R. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3939–3941. (b) DePuy, C. H.; Dappen, G. M.; Eilers, K. L.; Klein, R. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2813–2815.
[208] Nomura, K.; Oshima, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5860–5863.
[209] Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2346–2349.
[210] Ukai, K.; Oshima, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12047–12048.
[211] Imai, N.; Nomura, T.; Yamamoto, S.; Ninomiya, Y.; Nokami, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2433–2438.

Si l'on considère des alcoxy- ou aminocyclopropanes 1,2-disubstitués **A** (*cis* ou *trans*), quatre stratégies d'accès à ces composés sont *a priori* envisageables (Schéma 71). La formation de la liaison carbone-carbone pourrait être réalisée par couplage métallo-catalysé entre un halogénure cyclopropanique **B**, substitué par un hétéroatome en β, et un organométallique [Schéma 71, stratégie (a)] ou, inversement, entre un organométallique cyclopropanique hétérosubstitué **C** et un halogénure (insaturé) [Schéma 71, stratégie (b)]. La formation de la liaison carbone-hétéroatome (oxygène ou azote) pourrait potentiellement être réalisée par couplage entre une amine, ou un alcool, et un organométallique cyclopropanique **D** dérivé du bore (couplage cupro-catalysé de type Lam-Chan-Evans) [Schéma 71, stratégie (c)] ou un iodure cyclopropanique **E** [Schéma 71, stratégie (d)].

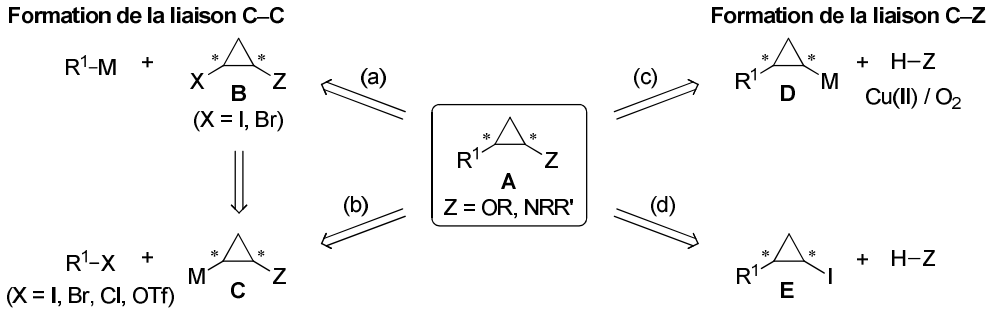


Schéma 71

Les deux stratégies (a) et (b) sont complémentaires puisque l'organométallique **C** peut être préparé à partir de l'halogénure **B**. Parmi ces deux approches, celle qui nous a semblé représenter le plus grand défi est la seconde stratégie [Schéma 71, stratégie (b)]. En effet, seuls quelques couplages impliquant des 2-aminocyclopropylstannanes (chapitre 1, Schéma 43) et un 2-aminocyclopropylboronate (un exemple, chapitre 1, Schéma 52) ont été décrits. Nous nous sommes alors fixés comme objectif le développement de 2-alcoxycyclopropyl métaux stables qui pourraient être utilisés comme "briques moléculaires" pour introduire le motif 2-alcoxycyclopropyle sur des halogénures (ou pseudo-halogénures) insaturés par couplage pallado-catalysé (Schéma 72).

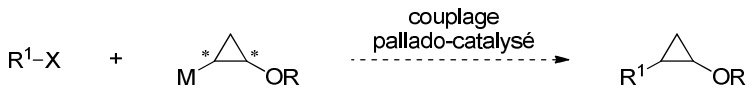


Schéma 72

Des couplages de type Lam-Chan-Evans ont déjà été décrits pour introduire le groupement cyclopropyle sur des nucléophiles azotés mais uniquement avec l'acide cyclopropylboronique non substitué [Schéma 71, stratégie (c), R^1 = H et M = $B(OH)_2$] (chapitre 1, Tableau 11). Bien que les résultats rapportés à ce jour ne garantissent en rien la possibilité d'étendre le champ d'application de ces couplages cupro-catalysés à des acides

boroniques cyclopropaniques substitués, il nous a semblé que la stratégie (d) représentait un défi encore plus intéressant. En effet, à notre connaissance, aucun couplage métallo-catalysé impliquant un iodure cyclopropanique et un nucléophile azoté ou oxygéné n'a été décrit à ce jour.[212] La possibilité de réaliser des couplages de type Hartwig-Buchwald apparaissait particulièrement attractive et nous avons décidé d'examiner la faisabilité de telles réactions avec des nucléophiles azotés, la formation de liaisons C–N étant beaucoup plus aisée que celle de liaisons C–O (Schéma 73). En effet, l'étherification d'halogénures aromatiques requiert des ligands beaucoup plus sophistiqués que l'amination.[213]

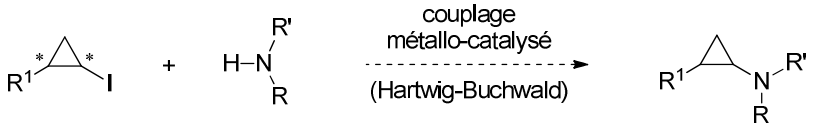
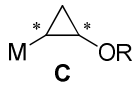


Schéma 73

Nous exposerons nos résultats sur la synthèse d'alcoxy- et d'aminocyclopropanes par les deux stratégies sélectionnées dans les sections suivantes du chapitre.

1 - Couplages croisés pallado-catalysés impliquant des 2-alcoxy-cyclopropyl métaux

Afin de développer l'utilisation de 2-alcoxycyclopropyl métaux stables et facilement conservables comme "briques moléculaires" pour introduire le groupement 2-alcoxy-cyclopropyle sur des halogénures insaturés, notre choix s'est logiquement porté sur l'emploi de dérivés organométalliques du silicium et du bore dont la liaison carbone-métal est très covalente. L'objectif était donc de synthétiser des *cis*- ou *trans*-2-alcoxycyclopropyl organosilanes ou organoboranes de type **C** susceptibles de participer à des couplages d'Hiyama-Denmark ou de Suzuki-Miyaura, respectivement (Figure 6).



C

M = $Si(OR')_3$, $B(OR')_2$ ou BF_3K

Figure 6

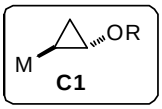
[212] Pour des revues sur l'amination d'Hartwig-Buchwald, voir : (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067. (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818. (c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361. (d) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544. Pour une revue sur les couplages cupro-catalysés, voir : (e) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.

[213] (a) Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770–10771. (b) Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146–8149. (c) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695. (d) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321–4326.

1.1 - Synthèse de 2-alcoxycyclopropyl métaux *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués

La synthèse de 2-alcoxycyclopropyl métaux de type **C** n'a jamais été décrite dans la bibliographie et nous avons donc étudié plusieurs voies d'accès possibles aux isomères *trans*- et *cis*- 1,2-disubstitués **C1** et **C2**, respectivement.

1.1.1 - Synthèse de *trans*-2-alcoxycyclopropyl métaux C1



1.1.1.1 - Analyse rétrosynthétique

Les *trans*-2-alcoxycyclopropyl métaux **C1** pourraient être obtenus par cyclopropanation des vinyl métaux correspondants **F** de configuration (*E*) [Schéma 74, stratégie (a)]. Ces derniers pourraient en principe être préparés par hydrométallation des éthers d'ynol **G**. Cependant, cette voie d'accès n'a pas été sélectionnée car les éthers d'ynol sont généralement des composés peu stables et difficiles à manipuler. Les vinyl métaux **F** pourraient aussi être préparés par métathèse croisée (formelle) entre des vinyl métaux et des éthers d'énol **H**.

Une autre stratégie devant permettre d'obtenir des cyclopropyl métaux de type **C1** consisterait à réaliser la fonctionnalisation successive des deux liaisons carbone-brome d'un *gem*-dibromocyclopropane **I** qui pourrait lui-même provenir de la dibromocyclopropanation d'éthers d'énol **H** [Schéma 74, stratégie (b)]. Les deux voies d'accès envisagées font donc intervenir les mêmes précurseurs : les éthers d'énol **H**.

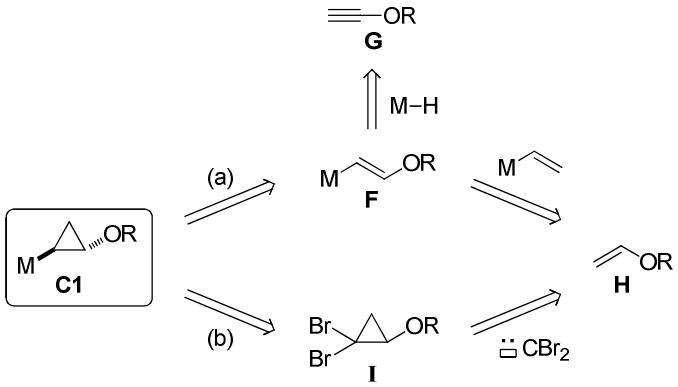


Schéma 74

Dans les composés de type **C1**, la protection du cyclopropanol par un groupement benzyle a été considérée. En effet, l'examen de la bibliographie révèle que les éthers benzyliques de cyclopropanols[214] ou les acétals dibenzyliques de la cyclopropanone[215]

[214] Pour des exemples, voir : (a) Braun, N. A.; Stumpf, N.; Spitzner, D. *Synthesis* **1997**, 917–920. (b) Pansare, S. V.; Jain, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2625–2628. (c) Díez, D.; García, P.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2003**, 53–62. (d) Guillerm, G.; Muzard, M.; Glapski, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5799–5802. (e) Cogan, D.; Hao, M.-H.; Kamhi, V. M.; Miller, C. A.; Netherton, M. R.; Swinamer, A. D. WO 2005090333 A1, 2009.

peuvent être coupés par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur hétérogène au palladium sans que cette réaction affecte le cycle à trois chaînons.[216]

1.1.1.2 - Etude des différentes voies de synthèse

La synthèse de *trans*-2-benzyloxycyclopropyl métaux par la première stratégie [Schéma 74, stratégie (a)] a d'abord été étudiée. L'alcool benzylique a été transformé en éther d'énol **1** (77%) par réaction avec l'acétate de vinyle en présence de Na_2CO_3 et du catalyseur $[Ir(cod)Cl]_2$.[217] Alors que les complexes carbéniques de ruthénium ne catalysent pas la métathèse croisée entre des éthers d'énol et le vinyl pinacolboronate, il a été montré que l'hydrure de ruthénium **[Ru]–I** pouvait promouvoir ce type de transformation.[218] Ce complexe a donc été préparé à partir du catalyseur de Grubbs de première génération par chauffage en présence de propan-1-ol et de triéthylamine dans le toluène à 75 °C (44%).[219] Le traitement d'un mélange de l'éther d'énol **1** (3.0 équiv) et de vinyl pinacolboronate (1.0 équiv) par une quantité catalytique du complexe **[Ru]–I** (1 mol %) (C_6H_6, 100 °C, 36 h) a alors permis d'obtenir le vinyl boronate disubstitué **2** sous forme d'un unique isomère géométrique de configuration (*E*) avec un rendement moyen de 47%. Ce dernier composé a été engagé dans une cyclopropanation réalisée dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa (ICH_2Cl, Et_2Zn, CH_2Cl_2, 0 °C) pour fournir le *trans*-2-benzyloxycylopropylboronate désiré **3** (65%). Ainsi, la préparation de l'organométallique **3** a été réalisée en trois étapes à partir de l'alcool benzylique avec un rendement global de 24% (Schéma 75).

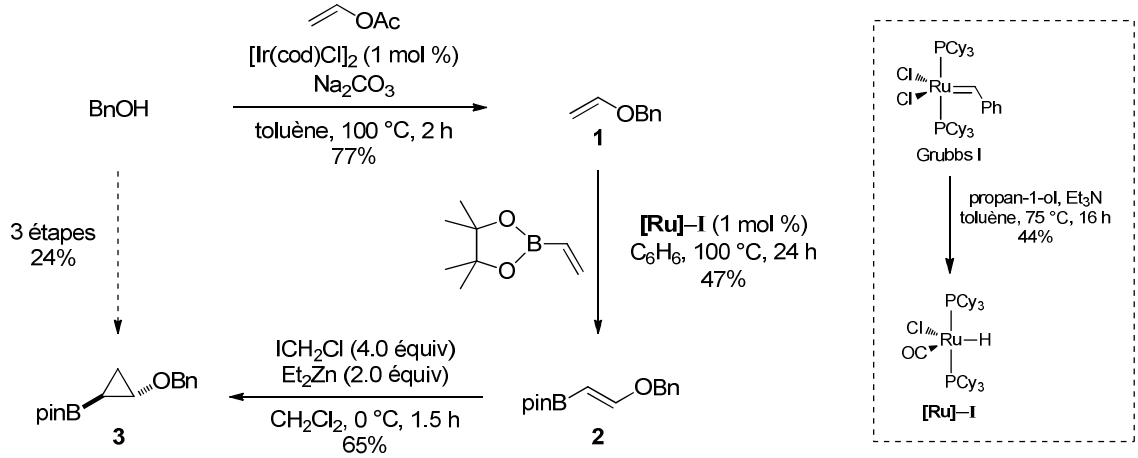


Schéma 75

[215] Pour des exemples, voir : (a) Dowd, P.; Kaufman, C.; Abeles, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2703–2704. (b) Dowd, P.; Kaufman, C.; Kaufnan, P.; Paik, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2279–2282. (c) Doris, E.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3183–3185.

[216] L'utilisation d'iodure de triméthylsilyle est également envisageable, voir : Läng, C.; Mühlebach, M.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2124–2136.

[217] Okimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590–1591.

[218] Marciniec, B.; Jankowska, M.; Pietraszuk, C. *Chem. Commun.* **2005**, 663–665.

[219] Dinger, M. B.; Mol, J. C. *Organometallics* **2003**, *22*, 1089–1095.

Signalons que la formation du vinyl boronate **2** bien que correspondant formellement à une réaction de métathèse croisée, s'effectue par un mécanisme différent. L'insertion migratoire de la double liaison du vinyl pinacolboronate dans la liaison Ru–H du complexe **[Ru]–II** (formé à partir de **[Ru]–I** par dissociation d'un ligand PCy_3) conduit à l'espèce organométallique **[Ru]–III**. Celle-ci engendre ensuite, par migration du groupement boryle en position β sur le métal et élimination d'éthylène, le complexe ruthénium-boronate **[Ru]–IV**. Après insertion migratoire de la double liaison de l'éther d'énol **1** dans la liaison bore-ruthénium de **[Ru]–IV**, une β-élimination d'hydrogène sur l'espèce résultante **[Ru]–V** conduit au vinyl boronate disubstitué **2** et régénère l'entité catalytiquement active **[Ru]–II** (Schéma 76).[218]

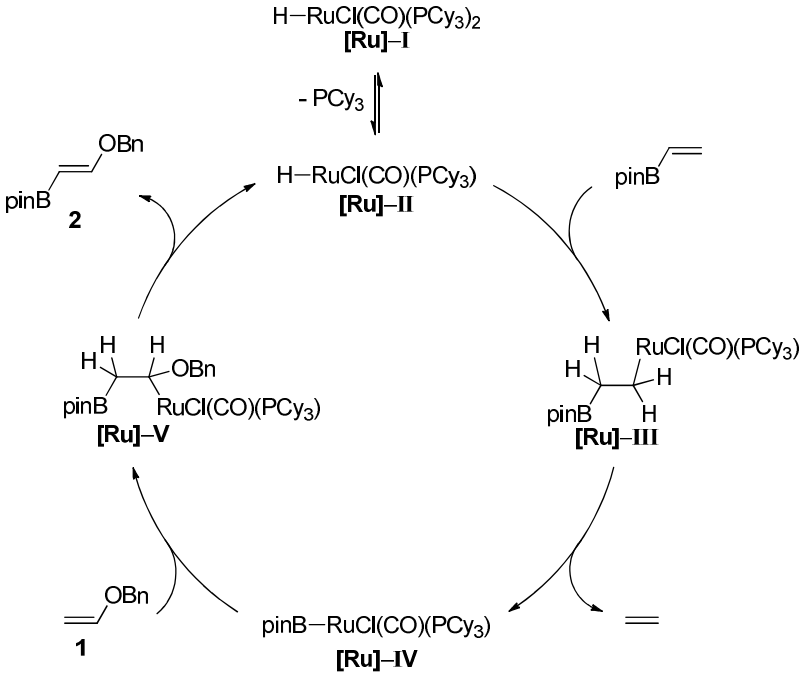


Schéma 76

Cette première approche présente deux inconvénients : la préparation du complexe de ruthénium **[Ru]–I** à partir du catalyseur de Grubbs I qui ne s'effectue qu'avec un rendement faible de 44% et la formation du vinyl boronate disubstitué **2** avec un rendement relativement modeste (47%). Ces réactions ont été conduites plusieurs fois et des rendements similaires ont été obtenus.

La seconde voie de synthèse envisagée [Schéma 74, stratégie (b)] pour préparer les *trans*-2-benzyloxycyclopropyl métaux **C1** a donc été étudiée. L'éther d'énol **1**, préparé comme précédemment à partir de l'alcool benzylique, a été engagé dans une réaction de dibromocyclopropanation en présence de bromoforme, de potasse broyée et d'un agent de

transfert de phase (n-Bu_4NHSO_4) (CH_2Cl_2, ta).[220] Le *gem*-dibromocyclopropane **4** a été obtenu avec un excellent rendement de 93%. Ce dernier a ensuite été soumis à un échange brome-lithium (*n*-BuLi, THF, -78 °C) stéréosélectif, impliquant la liaison carbone-brome en *cis* du groupement OBn.[216,221] Après méthanolyse (-78 °C à ta), le *trans*-2-benzyloxy-bromocyclopropane **6**, isolé avec un rendement de 82%, a été engagé dans un nouvel échange brome-lithium (*t*-BuLi, Et_2O, -78 °C). La borylation de l'organolithien cyclopropanique résultant, par addition de (*i*-PrO)Bpin, a permis d'obtenir le *trans*-2-benzyloxycyclopropyl-boronate **3** (83%).[155b] Ce composé a donc été préparé en quatre étapes à partir de l'alcool benzylique avec un rendement global de 49%. Bien que nécessitant une étape de plus que la stratégie précédente, cette suite réactionnelle a conduit à un meilleur rendement global en cyclopropylboronate **3** et a pu être transposée sans difficulté à l'échelle de plusieurs grammes (Schéma 77).

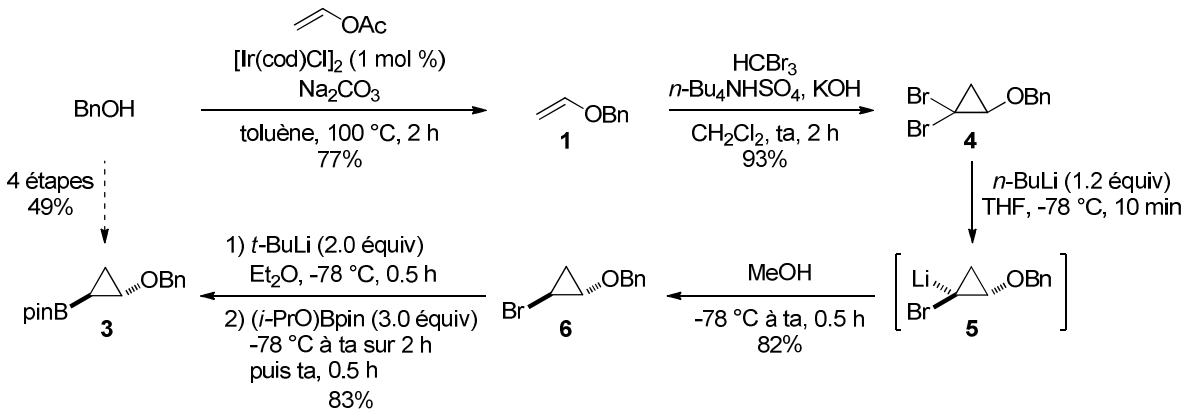


Schéma 77

Afin de s'affranchir du second échange brome-lithium, l'organolithien cyclopropanique α-bromé **5**, engendré par échange brome-lithium à partir du dibromocyclopropane **4** (*n*-BuLi, THF, -78 °C), a été borylé par addition de pinacolborane (HBpin). Le complexe-ate du bore ainsi engendré **7** évolue alors par migration-1,2 de l'atome d'hydrogène et substitution de l'atome de brome avec inversion de configuration (réarrangement de Matteson-Pasto), pour conduire au cyclopropylboronate **3** avec un rendement moyen de 47%.[177] Bien que ces conditions n'aient pas été optimisées et que la synthèse comporte une étape de moins que précédemment, le rendement global en *trans*-2-benzyloxycyclopropylboronate **3** est inférieur (34% *versus* 49%) (Schéma 78).

[220] Banaag, A. R.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8133–8141.
[221] Corey, E. J.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3685–3688.

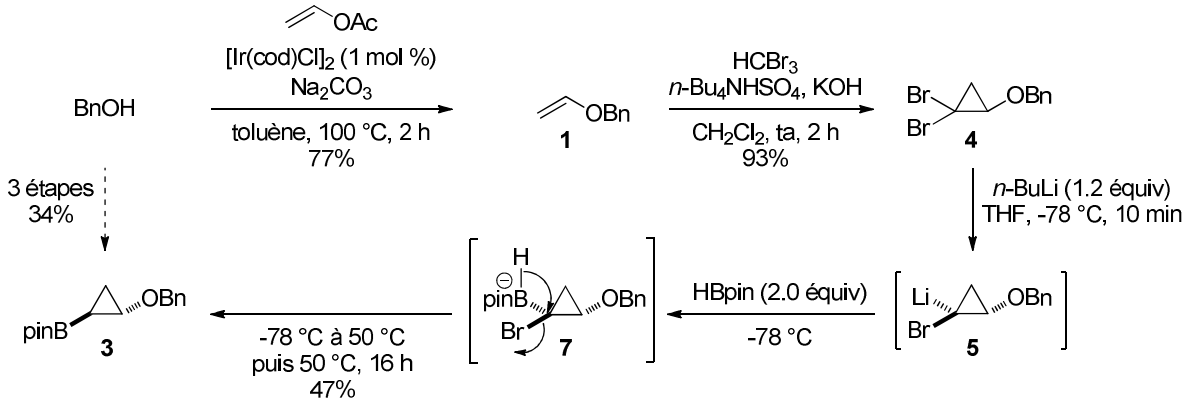


Schéma 78

Le *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** a ensuite été obtenu à partir du boronate **3** par réaction avec l'hydrogénodifluorure de potassium (KHF_2) dans un mélange MeOH/H_2O (5/1) avec un bon rendement de 83% (Schéma 79).[162,222]

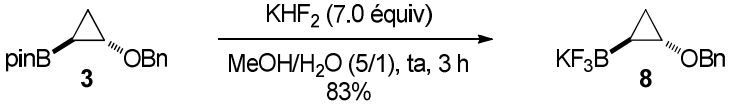


Schéma 79

Contrairement à ce que nous craignions, le passage du bore à l'état tétracoordiné (complexe-ate) ne provoque pas la β-élimination du groupement benzyloxy. Le composé **8** est parfaitement stable et a été préparé à l'échelle de plusieurs grammes.

A partir du *trans*-2-benzyloxybromocyclopropane **6**, le *trans*-2-benzyloxy-cyclopropylsilane **9** a été synthétisé par un échange brome-lithium (*t*-BuLi, Et_2O, -78 °C) suivi d'une silylation par addition de $ClSi(OEt)_3$. Les conditions ont été optimisées et le meilleur rendement en composé **9** a été obtenu en utilisant 1.5 équivalent de *tert*-butyllithium lors de l'échange halogène-métal (Schéma 80).

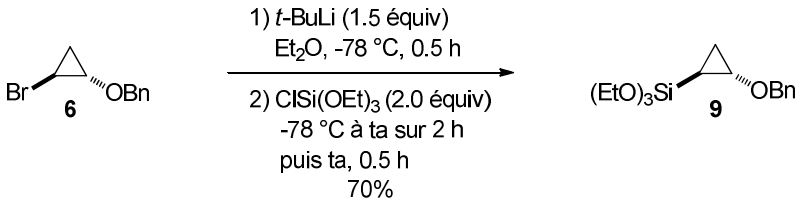
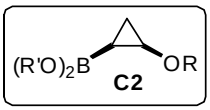


Schéma 80

La synthèse de *cis*-2-benzyloxycyclopropyl métaux a ensuite été étudiée mais pour ces composés nous nous sommes limités à la préparation d'organométalliques dérivés du bore.

[222] Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.

1.1.2 - Synthèse de *cis*-2-alcoxycyclopropylboranes C2



1.1.2.1 - Analyse rétrosynthétique

La synthèse de *cis*-2-alcoxycyclopropylboranes **C2** a été envisagée par un échange brome-métal réalisé sur l'alcoxycyclopropane β-bromé **J** qui résulterait de la cyclopropanation de l'éther d'énol β-bromé **K** de configuration (*Z*). Une méthode de préparation de ces composés a été décrite à partir d'éthers du 2,2,2-tribromoéthanol **L** (Schéma 81).

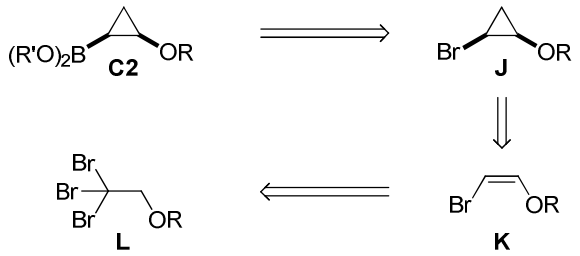


Schéma 81

Comme dans le cas des *trans*-2-alcoxycyclopropyl métaux **C1**, la protection du cyclopropanol par un groupement protecteur benzyle a été considérée.

1.1.2.2 - Synthèse de *cis*-2-benzyloxycyclopropylboranes

Le 2,2,2-tribromoéthanol a été protégé sous la forme d'éther de benzyle **10** (92%) par action du bromure de benzyle en présence de soude et d'un agent de transfert de phase (*n*-Bu_4NI) (CH_2Cl_2, 0 °C à ta).[223] Bien que l'utilisation du *n*-butyllithium (2 équiv) (Et_2O, -78 °C à ta) ait été décrite pour transformer les éthers silylés du 2,2,2-tribromoéthanol **L** en (*Z*)-β-bromo éthers d'énol **K**,[224] ces conditions n'ont pas donné de résultats satisfaisants dans le cas de l'éther benzylique **10**. En effet, la réaction a conduit à des sous-produits et n'a fourni l'éther d'énol β-bromé désiré **11** qu'avec un rendement de 22%.

En revanche, l'utilisation de conditions décrites par Falck, Mioskowski *et al.* qui consistent à traiter l'éther de tribromoéthyle **10** par un sel de chrome(II) (engendré par réaction de $CrBr_3$ avec $LiAlH_4$) en présence d'un excès de poudre de fer,[225] ont permis d'obtenir le composé désiré **11** de configuration (*Z*) avec un rendement de 85%. Une optimisation du protocole s'est néanmoins révélée nécessaire puisqu'il est indispensable d'utiliser $CrBr_3$ parfaitement séché et réduit en poudre fine et d'isoler l'éther d'énol **11** après filtration du milieu réactionnel sur silice et hydrolyse du filtrat. Ce dernier point est

[223] Morimoto, T.; Sekiya, M. *Synthesis* **1981**, 308–310.
[224] Pirrung, M. C.; Hwu, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 565–568.
[225] Falck, J. R.; He, A.; Bejot, R.; Mioskowski, C. *Synlett* **2006**, 2652–2654.

particulièrement important mais il a été omis dans le protocole publié.[225]

La cyclopropanation de l'éther d'énol β-bromé **11** dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa (ICH_2Cl, Et_2Zn, CH_2Cl_2, 0 °C à ta) a permis d'obtenir le cyclopropane **12** avec un rendement moyen de 44% qui n'a pas pu être amélioré même en employant un très large excès de carbénoïde. L'utilisation des conditions de Shi impliquant un carbénoïde zincique plus électrophile [$(CF_3CO_2)Zn–CH_2I$, Et_2O, 0 °C à ta],[22] normalement approprié pour les oléfines riches en électrons, n'a pour sa part conduit qu'à des traces du cyclopropane attendu au sein d'un mélange complexe de produits.

Le *cis*-2-benzyloxybromocyclopropane **12** a été engagé dans un échange brome-lithium (*t*-BuLi, Et_2O, -78 °C) suivi d'une borylation par addition de (*i*-PrO)Bpin pour fournir le *cis*-2-benzyloxycyclopropylboronate **13** (60%). Ce dernier a ensuite été transformé en trifluoroborate de potassium **14** (56%) par action de KHF_2 (Schéma 82).

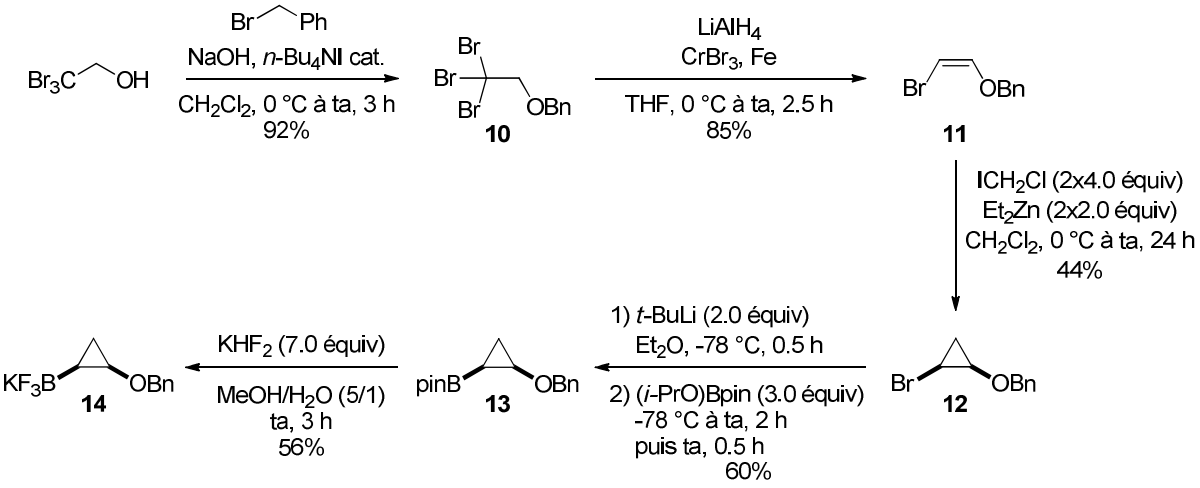


Schéma 82

Disposant de plusieurs 2-benzyloxycyclopropyl métaux *cis* et *trans*-1,2-disubstitués, l'étude de la faisabilité de couplages croisés pallado-catalysés avec des halogénures insaturés a été entreprise.

1.2 - Couplages croisés pallado-catalysés impliquant des 2-benzyloxy-cyclopropyl métaux

1.2.1 - Couplage d'Hiyama-Denmark

Les seuls exemples de couplage d'Hiyama-Denmark impliquant des cyclopropyl-silanes ont été décrits par Charette *et al.* en 2010 (chapitre 1, section 3.2.5) et nous avons donc décidé de tester ces conditions dans le cas du *trans*-2-benzyloxycyclopropyl-triéthoxysilane **9**.

Par action de BF_3•OEt_2, le triéthoxysilane **9** a été transformé en trifluorosilane **15**. Dans ce composé, l'atome de silicium est beaucoup plus électrophile ce qui facilite le passage à l'état hypervalent en présence d'ion fluorure. Le trifluorosilane **15**, engendré *in situ*, a alors été traité par l'iodobenzène en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %) et d'un large excès de fluorure de tétrabutylammonium (4.0 équiv) (THF, 100 °C, tube scellé). Dans ces conditions, le *trans*-2-benzyloxyphénylcyclopropane attendu **16** a été isolé avec un rendement faible de 27% (Schéma 83).

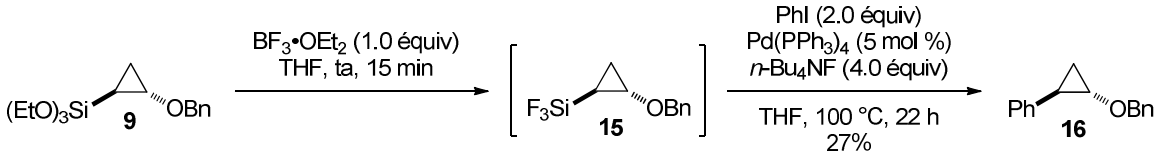


Schéma 83

D'autres essais ont été réalisés en tentant de modifier le temps de réaction mais ce rendement n'a pas été amélioré. En effet, il est difficile de suivre l'avancement de la réaction puisque l'organométallique **15** n'est pas détectable par analyse du milieu réactionnel par CCM ou GC-MS, ainsi qu'en raison de la présence d'un large excès de fluorure de tétrabutylammonium. Nous avons donc préféré privilégier le développement des couplages de Suzuki-Miyaura impliquant les 2-benzyloxycyclopropylboronates et -trifluoroborates de potassium.

1.2.2 - Couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des 2-benzyloxycyclopropylboronates

1.2.2.1 - Premiers essais

Les premiers essais de couplage de Suzuki-Miyaura entre le *trans*-2-benzyloxy-cyclopropylboronate **3** et l'iodobenzène ont été menés dans des conditions décrites par Deng *et al.* [$Pd(PPh_3)_4$ cat., K_3PO_4, toluène/H_2O (3/1), 100 °C, tube scellé] pour des cyclopropyl-boronates *trans*-1,2-disubstitués.[162] La formation du produit de couplage **16** n'a pas été observée et le cyclopropylboronate **3** a été presque intégralement récupéré. L'utilisation des conditions de Marsden *et al.* [$Pd(PPh_3)_4$ cat., *t*-BuOK (1 M / *t*-BuOH), DME, 100 °C, tube scellé],[154] a permis d'observer pour la première fois la formation du produit de couplage attendu **16**. Cependant, après 24 h de chauffage, l'analyse du spectre de RMN ^1H du brut réactionnel montre que la réaction est incomplète (taux de conversion : 80%) et que le cyclopropane est accompagné de l'éther d'énol **17** (**16**/**17** = 45/55), lui-même sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques (*Z*/*E* = 15/85). Nous avons vérifié que la formation du produit **17** ne résulte pas de l'ouverture thermique, ou catalysée par le palladium, du benzyloxycyclopropane **16**. En effet, son chauffage, en présence ou non de $Pd(PPh_3)_4$, dans le

DME à 100 °C n'a pas conduit à la formation de l'éther d'énol **17** (Schéma 84). Ce dernier est donc manifestement engendré comme sous-produit au cours du couplage pallado-catalysé.

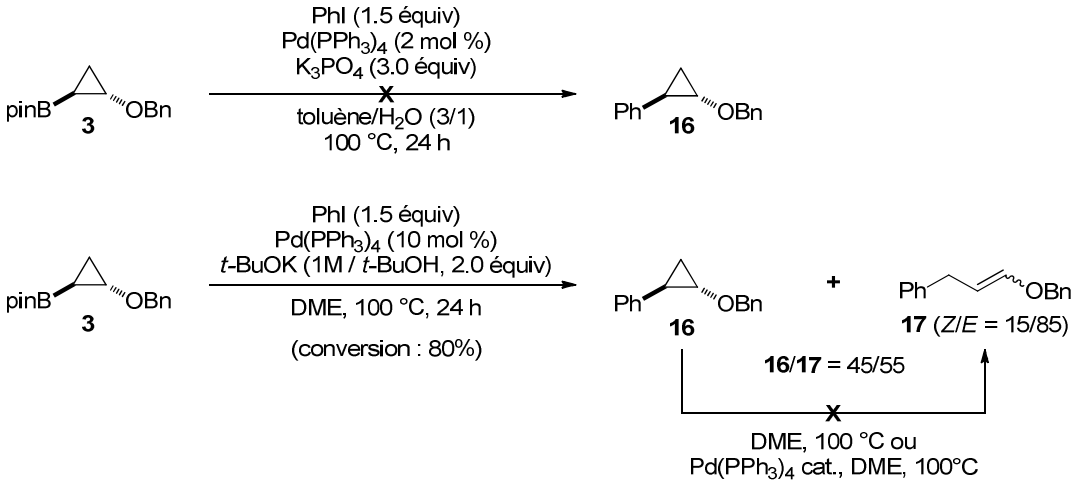


Schéma 84

Après addition oxydante du palladium zérovalent dans la liaison carbone-iode de l'iodobenzène et échange de ligand, le complexe alcoxopalladium résultant **18** réalise la transmétallation du cyclopropylboronate **3** pour conduire au complexe cyclopropyl(phényl)-palladium(II) **19**. Alors que l'élimination réductrice de **19** mène au produit de couplage **16**, celui-ci peut également se réarranger en complexe π-allylique de palladium **20** pour conduire, après élimination réductrice, à l'éther d'énol **17** (Schéma 85).

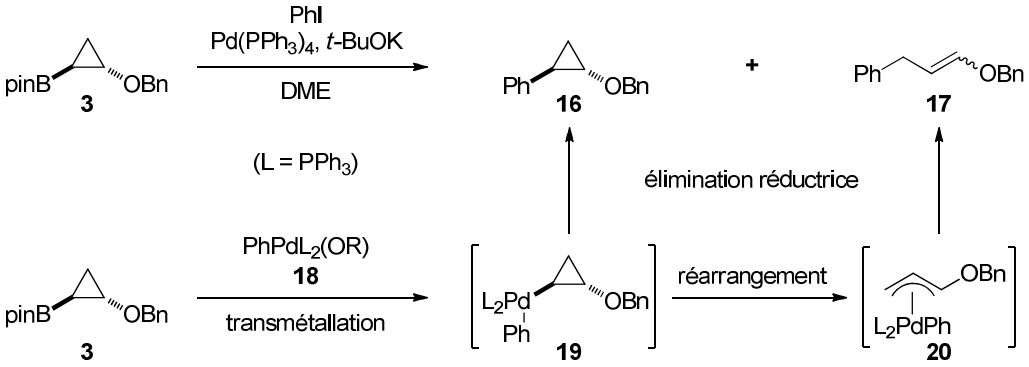


Schéma 85

Le réarrangement d'espèces organométalliques σ-cyclopropylpalladium(II) en complexes π-allyliques a déjà été décrit.[226] Cependant, l'observation de cette réaction secondaire dans un processus de couplage pallado-catalysé, impliquant aussi bien des cyclopropyl métaux que des iodures cyclopropaniques, n'a jamais été rapportée à notre connaissance. Ceci semble indiquer que le groupement benzyloxy en position β exerce un rôle particulier dans le réarrangement de **19** en **20**. Cependant, compte tenu des résultats qui seront

[226] Mushak, P.; Battiste, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1969**, *17*, P46–P48.

présentés ultérieurement dans ce manuscrit, nous ne sommes pas parvenus à tirer la moindre conclusion quant aux effets exercés par ce groupement dans la réaction de couplage.

Ayant obtenu un premier résultat prometteur, nous avons décidé d'optimiser le couplage en utilisant le cyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** beaucoup plus stable et donc plus facilement conservable. Cependant, les premiers essais de couplage de Suzuki-Miyaura entre le *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** et l'iodobenzène dans des conditions décrites par Deng *et al.* [$Pd(PPh_3)_4$ cat., K_3PO_4, toluène/H_2O (3/1), 100 °C, tube scellé][162] ou par Molander *et al.* [$Pd(OAc)_2$ cat., XPhos, K_2CO_3, THF/H_2O (10/1), 80 °C, tube scellé][164] n'ont pas conduit au produit de couplage **16**. Dans le premier cas, le substrat **8** a été intégralement consommé et un mélange complexe de produits a été obtenu, au sein duquel la présence de l'éther d'énol **17** a été confirmée. Dans le second cas, les formations de **16** et de **17** n'ont pas été observées et seule l'hydrolyse du trifluoroborate de potassium **8** semble avoir eu lieu (Schéma 86).

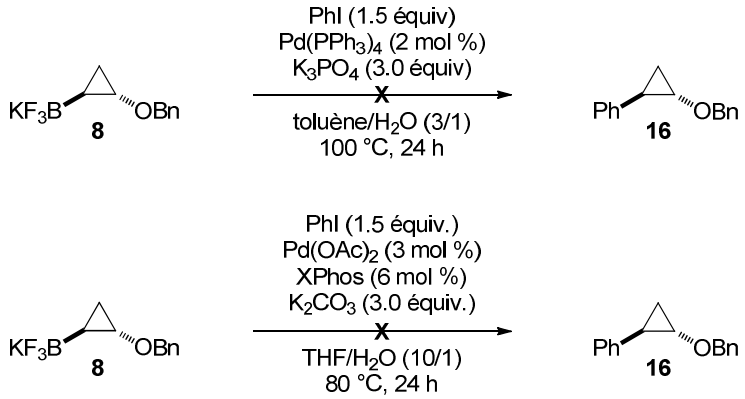


Schéma 86

Nous avons donc décidé d'examiner, par criblage, l'influence des différents composants du système catalytique et des conditions opératoires lors du couplage de Suzuki-Miyaura du *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** avec l'iodobenzène.

1.2.2.2 - Optimisation du système catalytique et des conditions opératoires

L'influence du ligand constitue un paramètre crucial qui a donc été étudié en premier. Nous avons choisi d'opérer dans un mélange toluène/H_2O (10/1, 100 °C, tube scellé) comme décrit par Molander *et al.* lors du couplage du cyclopropyltrifluoroborate de potassium non substitué avec divers chlorures hétéroaromatiques comme partenaires électrophiles.[164] Dans ces conditions, la formation des produits **16** et/ou **17** a bien été observée dans tous les cas mais leur proportion relative, déterminée par analyse des spectres de RMN ^1H des bruts

réactionnels, est fortement influencée par la nature du ligand.

L'utilisation du ligand P(*t*-Bu)$_3$ (engendré *in situ* à partir du tétrafluoroborate de phosphonium correspondant),[111] phosphine riche en électrons et stériquement encombrée, et de diverses dialkylbiarylphosphines plus ou moins encombrées développées par Buchwald,[112] conduisant à des espèces de palladium mono-ligandées, a mené majoritairement à l'éther d'énol **17**. Avec le ligand P(*t*-Bu)$_3$, l'éther d'énol **17** est d'ailleurs le seul produit formé, sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques (*Z*/*E* = 40/60), et celui-ci a pu être isolé avec un rendement de 80%. C'est grâce à ce résultat que nous avons pu attribuer sans ambiguïté la structure du composé **17**.

Parmi les ligands de Buchwald, c'est le SPhos qui a conduit au meilleur rapport entre le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** et l'éther d'énol **17** (**16**/**17** = 25/75) mais ce résultat n'est pas satisfaisant. Le RuPhos, ligand utilisé par Molander *et al.* pour des couplages de Suzuki-Miyaura entre le cyclopropyltrifluoroborate de potassium et des mésylates aromatiques et hétéroaromatiques,[166] a conduit majoritairement à l'éther d'énol **17** (**16**/**17** = 15/85) (Schéma 87). Puisque l'addition oxydante dans la liaison carbone-iode de l'iodobenzène doit s'effectuer relativement facilement, ce sont donc les vitesses relatives des étapes d'élimination réductrice et de réarrangement du complexe σ-cyclopropylpalladium en π-allylpalladium qui gouvernent la proportion des composés **16** et **17**.

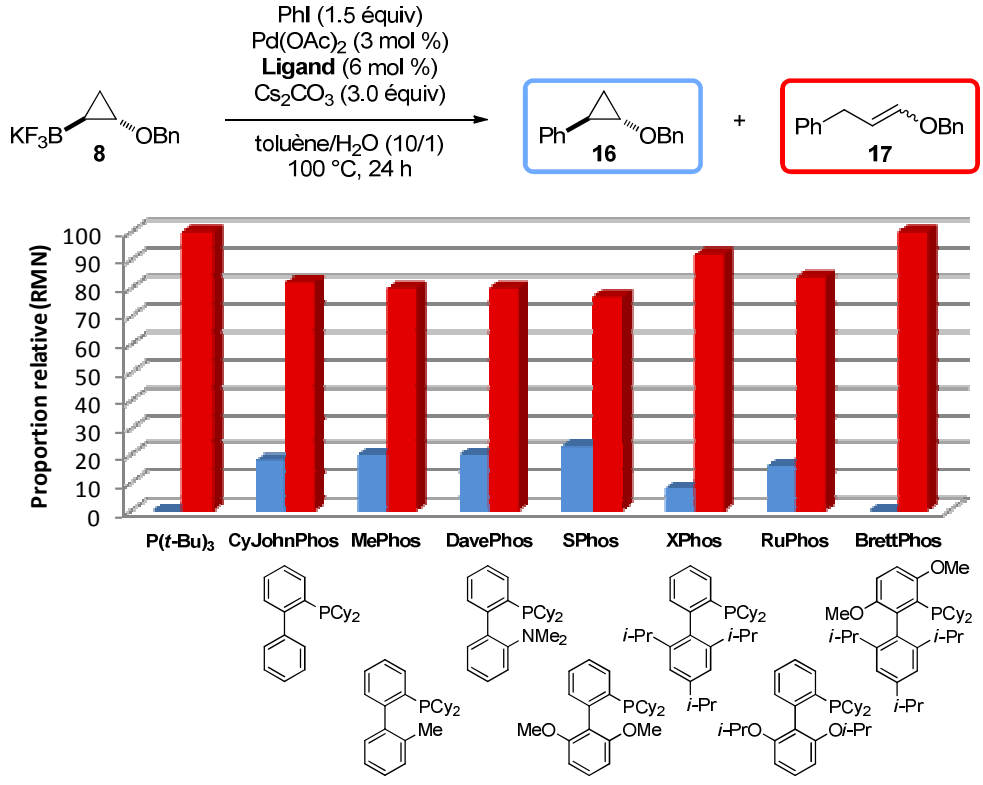


Schéma 87

D'autres ligands monodentates tels que **L281** et *n*-BuPAd$_2$[164] ont été testés mais n'ont conduit à aucune amélioration, le rapport entre le produit de couplage **16** et l'éther d'énol **17** étant toujours largement en faveur de ce dernier (**16**/**17** = 0/100 et 25/75, respectivement). L'utilisation de ligands monodentates π-acides tels que le triphénylphosphite P(OPh)$_3$ et la tri(2-furyl)phosphine, censés rendre les complexes de palladium(II) plus électrodéficients et accélérer ainsi la transmétallation et l'élimination réductrice, n'a pas permis d'améliorer le rapport entre le produit de couplage **16** et l'éther d'énol **17**, ces deux ligands menant exclusivement à l'éther d'énol (Schéma 88).

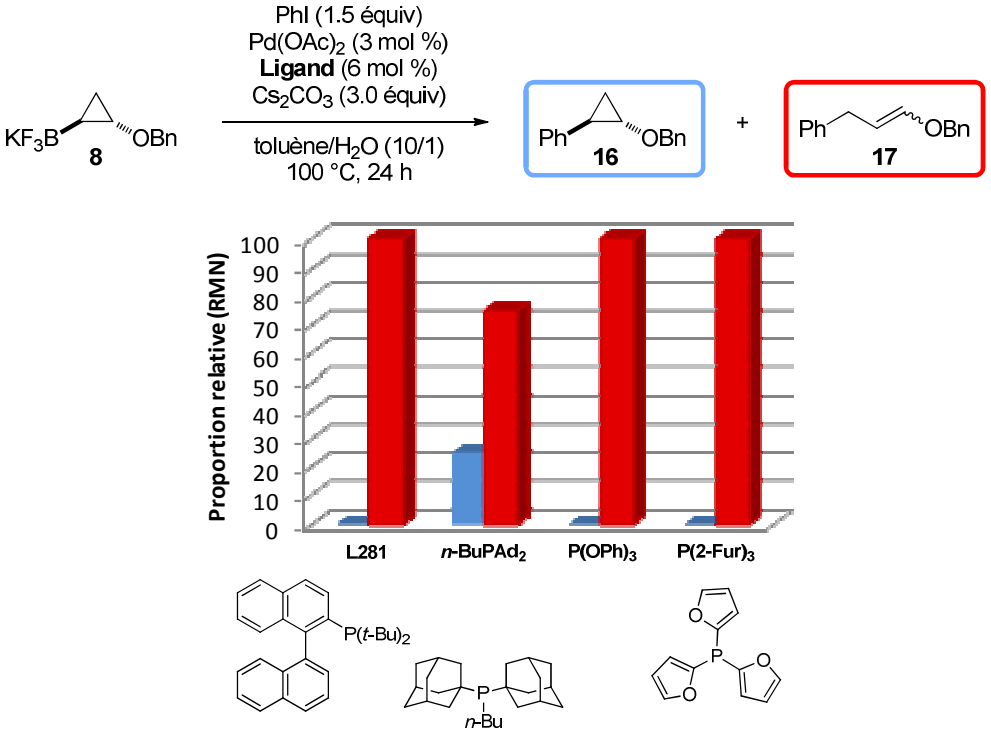


Schéma 88

Des ligands bidentates ont ensuite été considérés. Le dppp a conduit à un premier résultat encourageant puisqu'un mélange du cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** et d'éther d'énol **17** a été formé dans un rapport 25/75. Cependant, l'augmentation de l'angle de chélation (θ), censé améliorer la vitesse de l'élimination réductrice,[227] n'a pas forcément un effet bénéfique sur le rapport **16**/**17**. En effet, le BINAP racémique a exclusivement mené à l'éther d'énol **17** alors que son angle de chélation est similaire à celui du dppp. De même, si le dppf (θ = 99°) a bien conduit à une augmentation de la proportion en cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** (**16**/**17** = 30/70), le passage au dpePhos (θ = 104°) a de nouveau fourni l'éther d'énol **17** comme produit exclusif. Les ligands ferrocéniques du kit Solvias de

[227] (a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2770. (b) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.

la famille WalPhos **L282** ou TaniaPhos **L283** n'ont conduit à aucune amélioration. C'est finalement le ligand XantPhos qui a fourni le meilleur résultat puisqu'un mélange des deux produits **16** et **17** a été formé dans un rapport 50/50 et isolé avec un rendement global de 75%. Il s'agit du meilleur résultat obtenu jusqu'à présent et ce ligand a donc été choisi pour la suite de notre étude (Schéma 89).

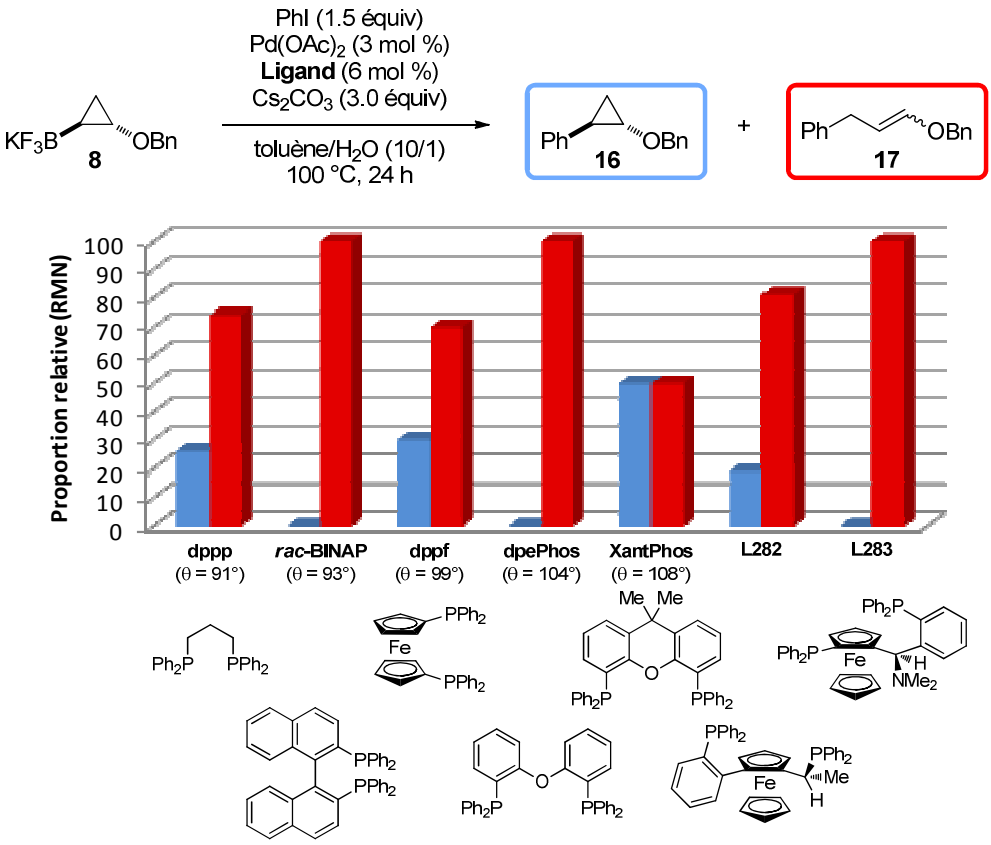


Schéma 89

Différentes sources de palladium ont alors été comparées en présence de XantPhos comme ligand. Il ressort que l'utilisation de palladium(0) [$Pd(dba)_2$ ou $Pd_2(dba)_3$] conduit à des mélanges de produit de couplage **16** et d'éther d'énol **17** dans des rapports moins bons que ceux obtenus avec un précatalyseur à base de palladium(II) [$Pd(OAc)_2$ ou $PdCl_2(MeCN)_2$] (Schéma 90). L'effet de la dibenzylidèneacétone (dba) est assez spectaculaire car elle influence de façon significative les vitesses d'élimination réductrice et de réarrangement du complexe σ-cyclopropyl(phényl)palladium(II). Signalons qu'il avait déjà été noté que ce ligand auxiliaire est loin d'être innocent dans les couplages pallado-catalysés.[228] Pour la suite de notre étude, $Pd(OAc)_2$ a donc invariablement été choisi comme source de palladium.

[228] (a) Macé, Y.; Kapdi, A. R.; Fairlamb, I. J. S.; Jutand, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 1795–1800. (b) Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F.; McGlacken, G. P.; Weissburger, F.; de Vries, A. H. M.; Schmieder-van de Vondervoort, L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8750–8761.

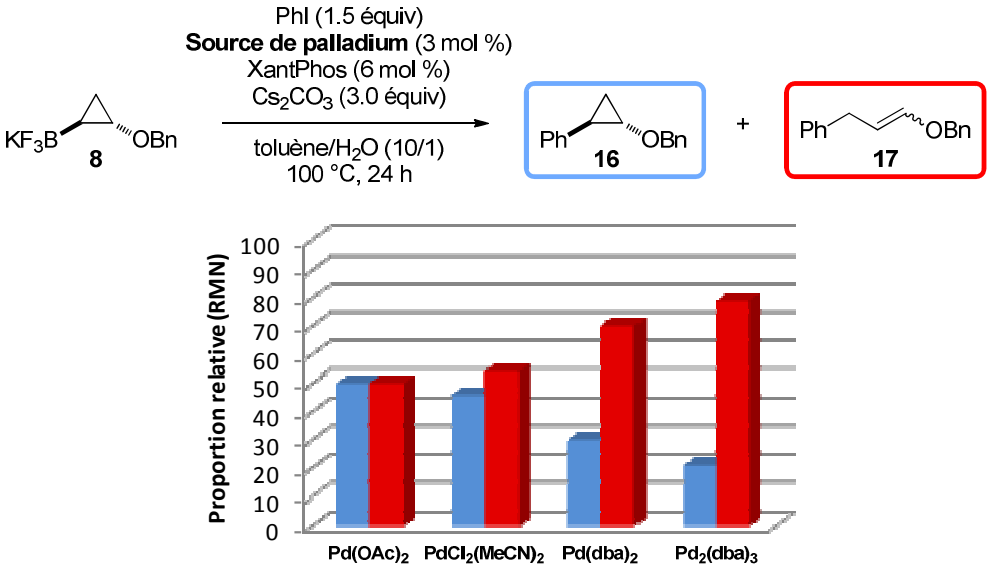


Schéma 90

Ayant déterminé le meilleur ligand et la meilleure source de palladium dans les conditions opératoires utilisées [toluène/H_2O (10/1), 100 °C, 24 h, tube scellé], nous avons ensuite examiné l'influence des bases et des additifs habituellement utilisés lors de couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des partenaires cyclopropaniques (chapitre 1, section 3.2.4). L'utilisation d'autres bases (K_2CO_3 ou K_3PO_4) a conduit à des résultats identiques à celui obtenu avec Cs_2CO_3, toutefois avec des rendements en mélange isolé des composés **16** et **17** légèrement inférieurs (Schéma 91). C'est donc Cs_2CO_3 qui a été choisi comme pour la suite de notre étude.

Si l'ajout de NaBr ou de CsF n'a pratiquement aucun effet sur le rapport **16**/**17**, l'influence de *n*-Bu_4NCl s'est révélée particulièrement intéressante. Dans les conditions précédentes [toluène/H_2O (10/1), 100 °C, 24 h, tube scellé], la conversion est incomplète (environ 10%) et le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** est le seul composé formé. En augmentant la quantité d'eau [toluène/H_2O (3/1), 100 °C, 24 h, tube scellé], la conversion est complète et le produit de couplage **16** est majoritairement formé (**16**/**17** = 75/25) bien que le rendement en mélange isolé des deux composés soit inférieur à celui obtenu sans le sel d'ammonium quaternaire.[229] A condition que la base soit mieux dissoute en phase aqueuse, il semblerait que *n*-Bu_4NCl, agissant comme agent de transfert de phase, augmente la quantité d'ions hydroxydes en phase organique et favorise ainsi la formation de **16** par rapport à

[229] L'utilisation d'autres systèmes base-additif (K_2CO_3/Ag_2O, K_3PO_3/NaBr, KF/NaBr, Cs_2CO_3/KF/NaBr) décrits dans la bibliographie lors de couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des acides cyclopropylboroniques 1,2-disubstitués (chapitre 1, section 3.2.4.1) a conduit au mieux à des résultats similaires à ceux obtenus avec Cs_2CO_3.

celle de **17** (Schéma 91).

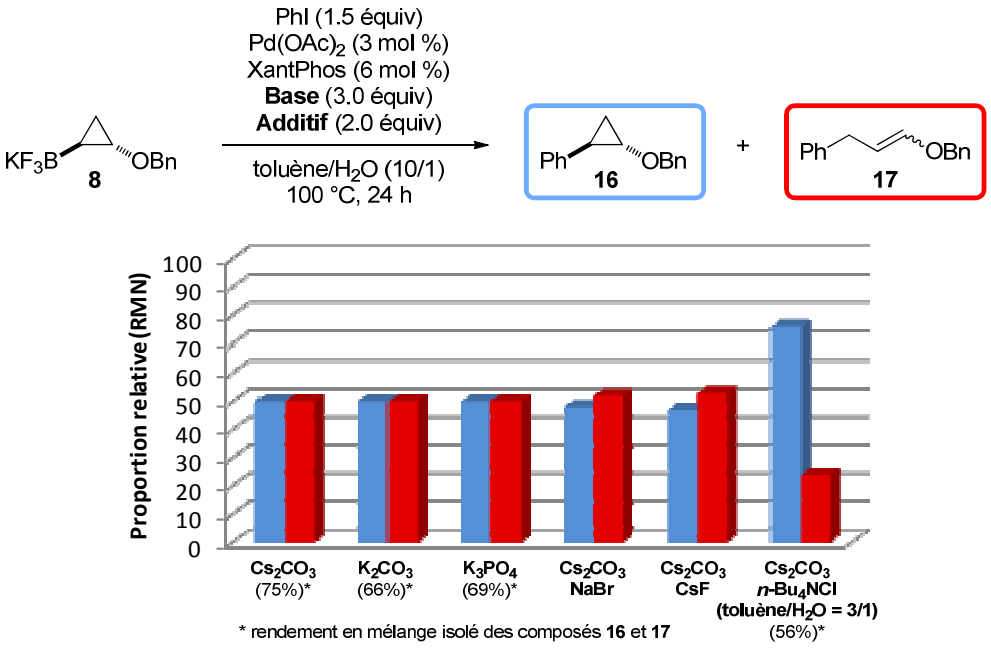


Schéma 91

Jutand *et al.* ont récemment mis en évidence un effet encore insoupçonné de la base dans les couplages de Suzuki-Miyaura et montré que les ions hydroxydes pouvaient accélérer l'élimination réductrice par formation d'un complexe-ate de type hydroxopalladium **21**.[157a] Ainsi, une meilleure solubilisation de la base en phase organique pourrait accélérer l'élimination réductrice du complexe σ-cyclopropyl(phényl)palladium(II) **19** et rendre cette étape plus favorable que son réarrangement en complexe π-allylique **20** (Schéma 92).

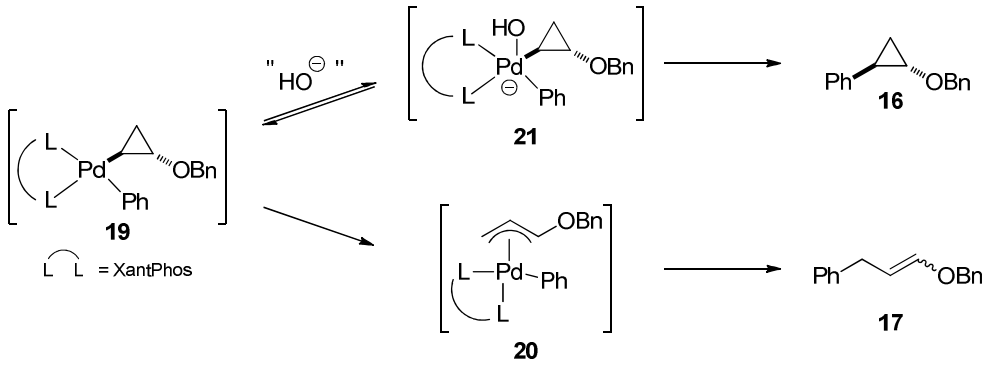


Schéma 92

Partant de cette observation, nous nous sommes intéressés à l'influence de différents solvants organiques ou de mélanges de solvants organiques et d'eau sur le rapport **16**/**17**. Nous avons tout d'abord vérifié que la présence d'eau était absolument nécessaire dans le cas d'un solvant apolaire (non miscible avec l'eau) tel que le toluène. Ceci est en accord avec le fait que l'acide *trans*-2-benzyloxycyclopropylboronique **22**, graduellement engendré par

hydrolyse du trifluoroborate de potassium **8**, est l'espèce réactive lors de l'étape de transmétallation.[157c] Toutefois, l'augmentation de la quantité d'eau [toluène/H_2O (3/1)] en absence d'additif n'a pratiquement aucune influence sur le rapport **16**/**17** (Schéma 93).

Dans des solvants de polarité variable miscibles avec l'eau tels que le THF, le dioxane, l'acétonitrile ou le DMF, utilisés en mélange avec l'eau dans un rapport solvant/H_2O de 10/1, le couplage est incomplet et le rapport **16**/**17** n'est pas amélioré (**16**/**17** = 27/75 à 50/50). Dans ces solvants miscibles à l'eau, il est probable que l'hydrolyse du trifluoroborate de potassium **8** en acide boronique correspondant **22** soit très rapide et que l'accumulation de ce dernier conduise à des réactions secondaires (notamment la protodéboration menant à **23**). C'est finalement l'utilisation d'un mélange *t*-BuOH/H_2O (10/1) qui a conduit au meilleur rapport **16**/**17** (**16**/**17** = 60/40) et ce solvant donc été retenu pour la suite de notre étude (Schéma 93).

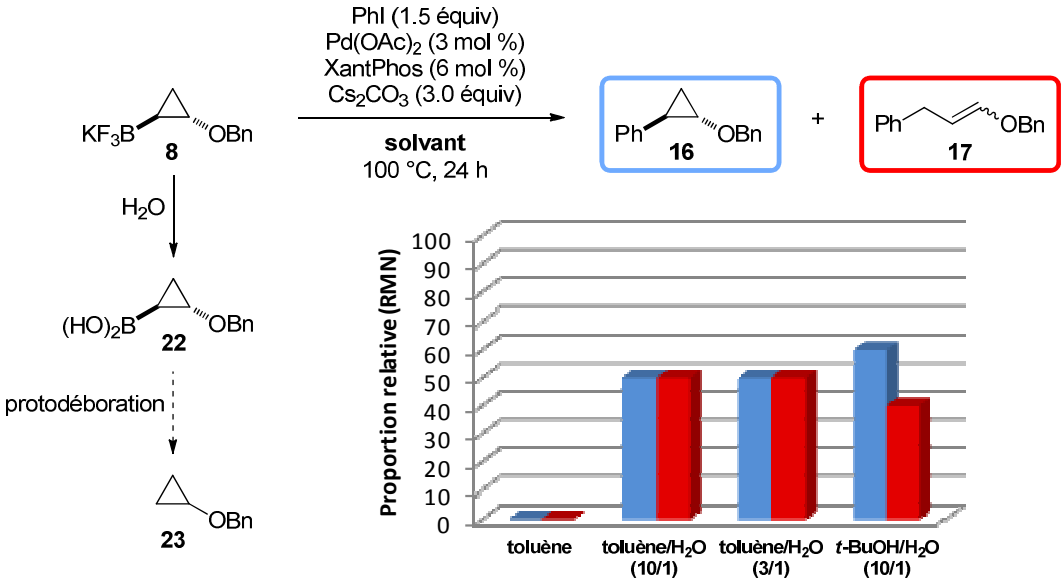


Schéma 93

Une étude de l'influence de la température a montré que le meilleur rapport **16**/**17** dans le mélange *t*-BuOH/H_2O (10/1) est obtenu lorsque la réaction est conduite à 120 °C (tube scellé) et le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** a alors pu être isolé pur avec un rendement de 43%. En effet, à plus basse température, le couplage est incomplet tandis qu'une augmentation de la température diminue le rendement en composé **16**, l'apparition d'un troisième produit, l'éther de benzyle et de cyclopropyle **23** résultant de la protodéboration de **22**, ayant été observée.

A la température optimale ainsi déterminée (120 °C), nous avons examiné l'influence de la proportion d'eau. Une augmentation de la quantité d'eau [*t*-BuOH/H_2O (3/1)] a un effet adverse sur la réaction puisque le couplage est alors incomplet, surement à cause d'une hydrolyse rapide du trifluoroborate de potassium **8** comme évoqué précédemment. En absence

d'eau, dans le *tert*-butanol pur, le rapport **16**/**17** varie peu mais le rendement en produit de couplage **16** isolé chute à 26%. C'est finalement une réduction de la quantité d'eau [*t*-BuOH/H_2O (20/1)] par rapport aux conditions initiales qui a permis d'obtenir à la fois le meilleur rapport en faveur du cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** (**16**/**17** = 77/23) et le meilleur rendement (51%) (Schéma 94).[230]

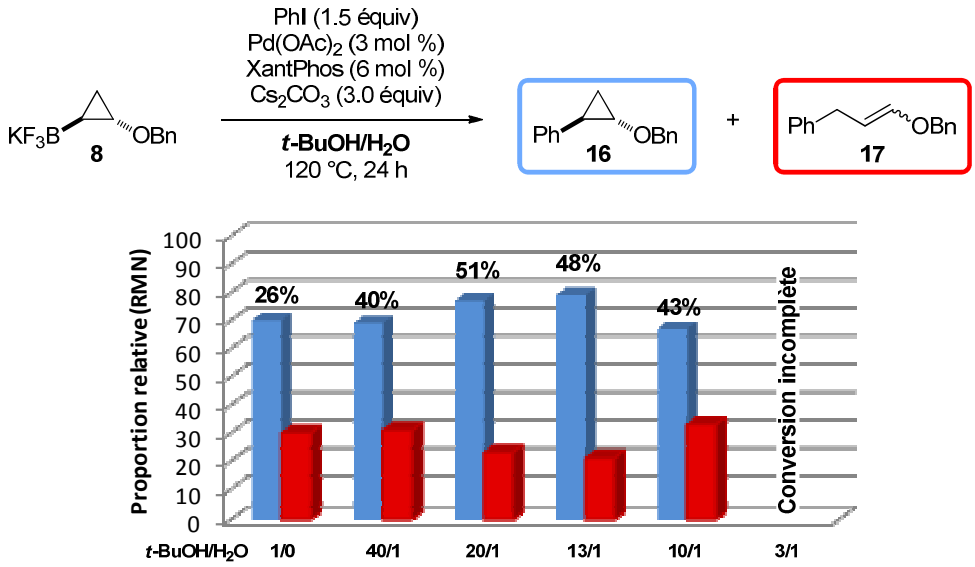


Schéma 94

1.2.2.3 - Couplages dans les conditions opératoires précédemment optimisées : bilan et perspectives

Il ressort donc des études précédemment réalisées que les conditions optimales pour réaliser le couplage entre le *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** et l'iodobenzène consistent en l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ (3 mol %), de XantPhos (6 mol %), de Cs_2CO_3 (3.0 équiv) dans un mélange *t*-BuOH/H_2O (20/1) à 120 °C pendant 24 h (tube scellé). Dans ces conditions, la réaction conduit à un mélange de cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** et d'éther d'énol **17** dans un rapport 77/23, duquel le composé désiré **16** a été isolé avec un rendement acceptable de 51% (Schéma 95).

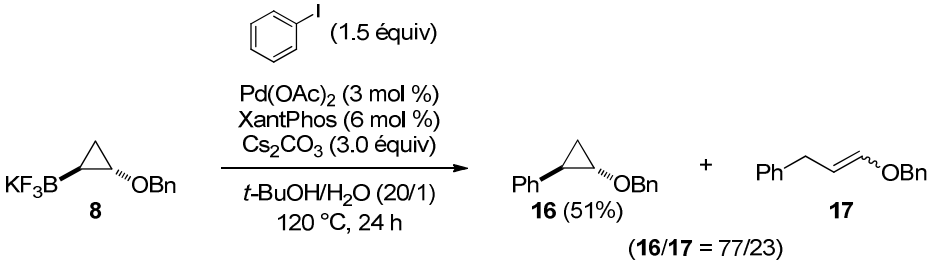


Schéma 95

[230] Dans ces dernières conditions, d'autres bases (K_2CO_3, K_3PO_4, KOH), moins onéreuses que Cs_2CO_3, ont été testées mais ont conduit à une conversion incomplète et à une diminution de la proportion en composé **16**.

Cependant, lorsque l'iodobenzène a été remplacé par le bromobenzène, le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** a été isolé avec un rendement plus faible de 37% dû à la formation d'un mélange équimolaire des composés **16** et **17** (Schéma 96).

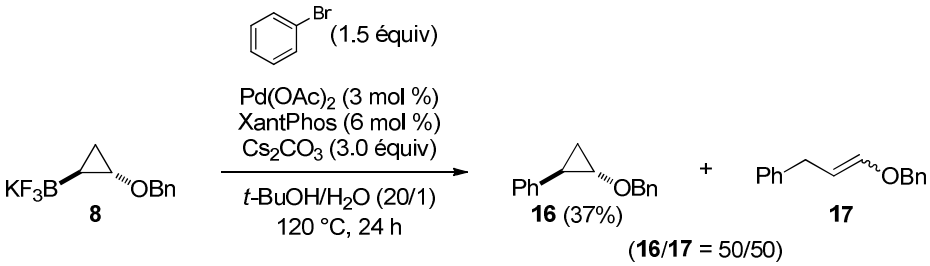


Schéma 96

Dans le cas du *cis*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **14**, nous avons eu la surprise de constater que le cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **24** est obtenu avec un excellent rendement dans les conditions développées précédemment, que ce soit en utilisant l'iodobenzène (95%) ou le bromobenzène (98%) comme partenaires. De façon étonnante, l'éther d'énol **17** résultant de l'ouverture du cycle à trois chaînons n'a pas du tout été détecté (Schéma 97).

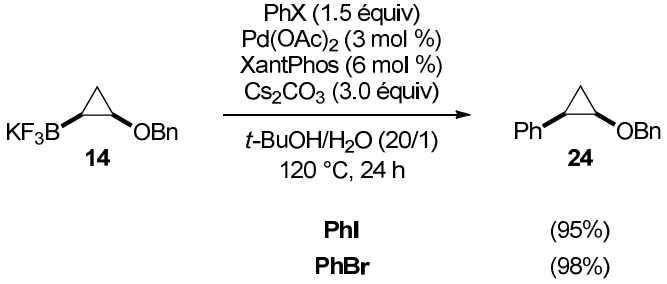


Schéma 97

Ces résultats, extrêmement intéressants, ont été obtenus à la fin de nos travaux bien que cette étude soit présentée dans le second chapitre pour des raisons d'organisation du manuscrit. Nous avons donc pu mettre au point des voies de synthèse de *trans*- et *cis*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborates de potassium et décrit les premiers exemples de couplage de Suzuki-Miyaura impliquant ces composés organométalliques, montrant qu'ils peuvent être utilisés pour introduire le motif 2-alcoxycyclopropyle sur des halogénures aromatiques. Il reste à généraliser les réactions de couplage à une grande variété de partenaires électrophiles (halogénures aromatiques ou hétéroaromatiques substitués, halogénures vinyliques, triflates, …) pour déterminer leur champ d'application en termes de substrats (Schéma 98).

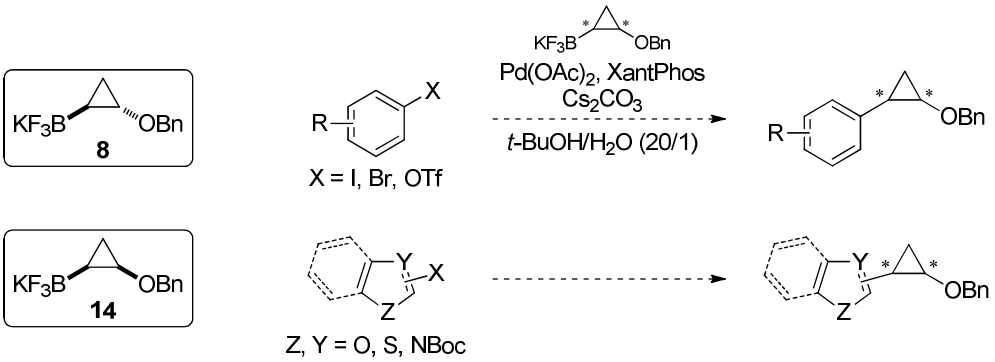


Schéma 98

La différence de comportement observée entre les isomères *trans*- et *cis*-1,2-disubstitués du 2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium reste à ce stade de nos travaux difficile à expliquer.

Bien que ce ne soit pas l'application recherchée, nous avons aussi constaté que lorsque la *tris*-(*tert*-butyl)phosphine était utilisée comme ligand dans le cas de l'isomère *trans*-1,2-disubstitué **8**, le couplage avec l'iodobenzène permettait d'accéder sélectivement à un produit possédant une fonction éther d'énol avec un bon rendement. Le composé **8** pourrait donc potentiellement être utilisé pour introduire le motif CH_2CH_2CHO, protégé sous forme d'éther d'énol, sur des halogénures insaturés, notamment aromatiques. Il s'agirait d'une méthode complémentaire à la réaction de Heck qui, en utilisant l'alcool allylique dans des conditions appropriées, permet d'introduire directement le motif CH_2CH_2CHO sur les mêmes substrats.[231] Cependant, la présence de l'éther d'énol pourrait offrir certains avantages, car elle permet de protéger temporairement la fonction aldéhyde et donc de réaliser d'autres transformations impliquant notamment la double liaison riche en électrons (additions électrophiles) (Schéma 99).

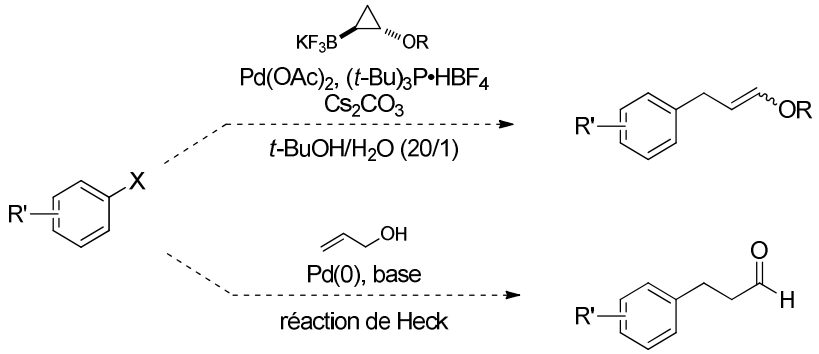


Schéma 99

[231] Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179–4212.

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés au développement de couplages d'Hartwig-Buchwald impliquant des iodures cyclopropaniques qui pourraient permettre d'accéder à des aminocyclopropanes.

2 - Développement de couplages d'Hartwig-Buchwald impliquant des iodures cyclopropaniques

Comme nous l'avons vu au cours de l'étude bibliographique, les iodures cyclopropaniques ont été relativement peu utilisés comme partenaires électrophiles dans des couplages croisés pallado-catalysés. Lorsque nous avons débuté nos travaux en 2009, seuls des couplages de Suzuki-Miyaura avaient été décrits par Charette et Giroux en 1996 (chapitre 1, section 3.3.2.1) ainsi qu'un exemple de couplage de Negishi par des chercheurs industriels (chapitre 1, section 3.3.2.2). Les couplages d'Hartwig-Buchwald entre des nucléophiles azotés et des iodures cyclopropaniques constitueraient une méthode de synthèse intéressante pour accéder à des aminocyclopropanes substitués de type **A**. En outre, cette nouvelle voie d'accès aux 2-aminocyclopropanes substitués serait complémentaire de celle reposant sur la formation d'une liaison carbone-carbone par utilisation de 2-aminocyclopropyl métaux (stannanes[140] et boronates[163]) (Schéma 100).

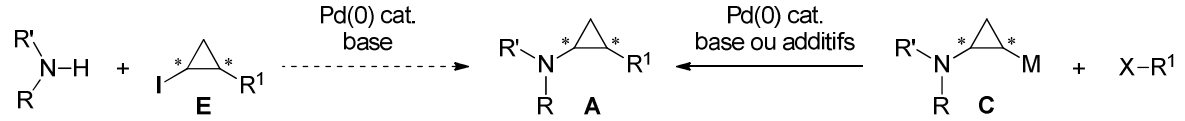


Schéma 100

2.1 - Aminations d'Hartwig-Buchwald intermoléculaires

Nous avons tout d'abord envisagé de tester la faisabilité de couplages pallado-catalysés intermoléculaires d'Hartwig-Buchwald entre les isomères *cis* et *trans* du 2-iodocyclopropaneméthanol, **25** et **26** respectivement, et des amines (Schéma 101).

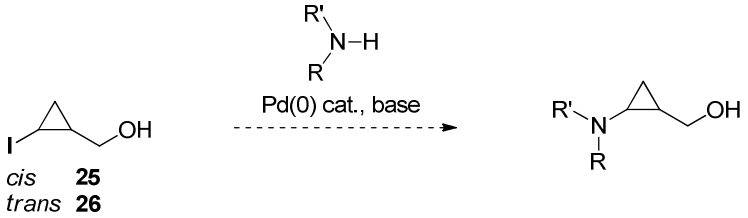


Schéma 101

2.1.1 - Synthèse des 2-iodocyclopropaneméthanols 25 et 26

L'hydroiodation du propiolate de méthyle par action de NaI dans l'acide acétique (70 °C) a conduit (*Z*)-β-iodoacrylate de méthyle **27** (97%).[232] Après réduction de la fonction ester en alcool **28** par action du DIBAL–H (94%), une cyclopropanation réalisée dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa (ICH_2Cl, Et_2Zn, CH_2Cl_2, 0 °C) a permis d'obtenir le *cis*-2-iodocyclopropaneméthanol **25** avec un rendement de 70% (Schéma 102).

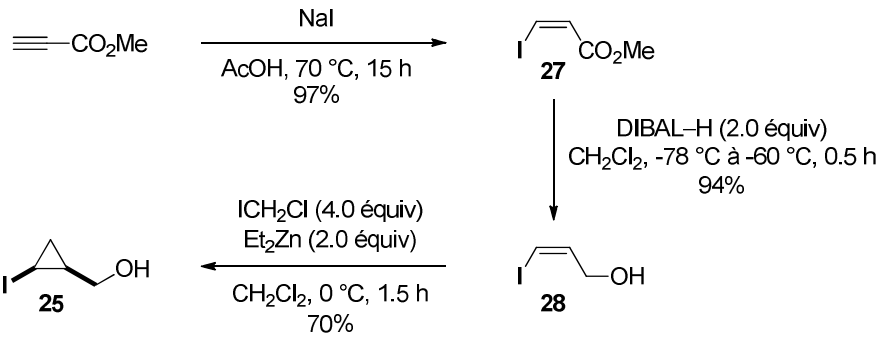


Schéma 102

L'isomère *trans* a aussi été préparé à partir de l'iodure vinylique **27** de configuration (*Z*) dont la double liaison peut être isomérisée par action de l'acide iodhydrique (C_6H_6, 80 °C) pour fournir le (*E*)-β-iodoacrylate de méthyle **29** (*E*/*Z* = 95/5). Après réduction de la fonction ester, l'alcool allylique résultant **30** (83%) a été engagé dans une cyclopropanation pour conduire au *trans*-2-iodo-cyclopropaneméthanol **26** avec un rendement moyen (non optimisé) de 47% (Schéma 103).

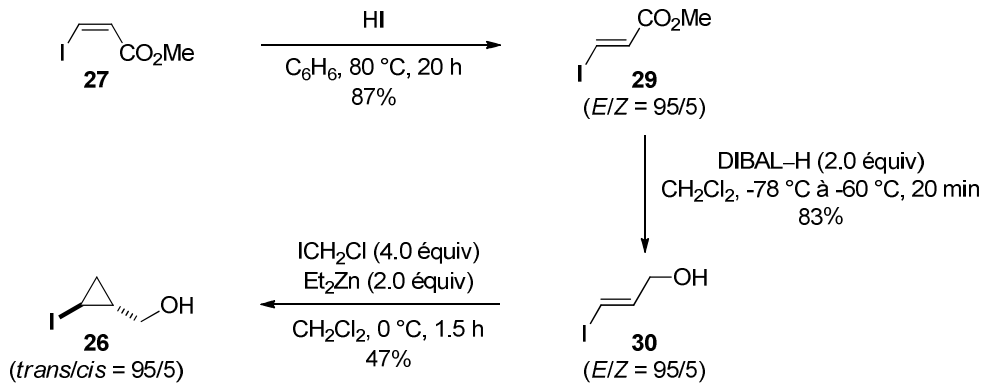


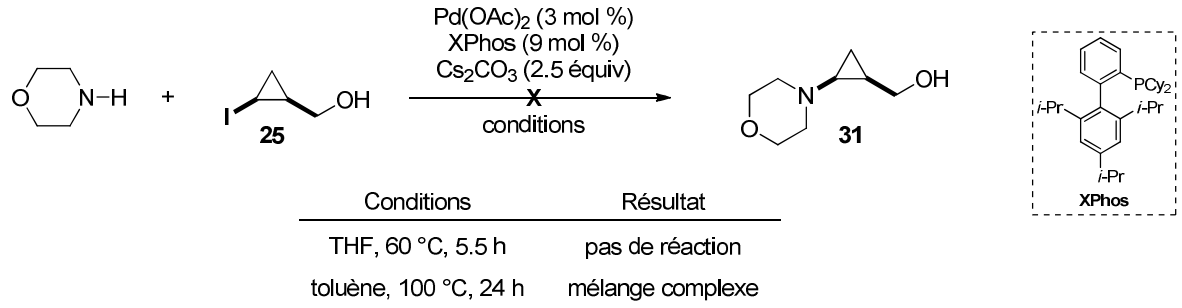
Schéma 103

[232] Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J.-F. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 194–198.

2.1.2 - Essais d'aminations intermoléculaires d'Hartwig-Buchwald

Disposant des 2-iodocyclopropaneméthanols diastéréoisomères **25** et **26**, des essais de couplages d'Hartwig-Buchwald ont été réalisés en utilisant la morpholine comme nucléophile azoté, celle-ci constituant généralement un excellent partenaire dans ce type de réactions.[233]

Nous avons sélectionné un système catalytique composé de $Pd(OAc)_2$ (3 mol %) comme précatalyseur, de XPhos (9 mol %) comme ligand et de Cs_2CO_3 (2.5 équiv) comme base. Le ligand XPhos est connu pour fournir d'excellents résultats dans les aminations d'Hartwig-Buchwald, y compris celles des sulfonates ou des chlorures aromatiques pour lesquels l'addition oxydante du palladium est plus difficile que pour leurs analogues iodés ou bromés.[234] Cependant, aucune réaction d'amination de l'iodure cyclopropanique *cis*-1,2-disubstitué **25** par la morpholine ne se produit en opérant par chauffage dans le THF (60 °C, 5.5 h) et le substrat **25** peut être presque intégralement récupéré. En forçant les conditions opératoires (toluène, 100 °C, 24 h), l'iodure cyclopropanique **25** est intégralement consommé mais un mélange complexe inexploitable de produits a alors été obtenu (Schéma 104).



Conditions	Résultat
THF, 60 °C, 5.5 h	pas de réaction
toluène, 100 °C, 24 h	mélange complexe

Schéma 104

Les résultats n'ont guère été plus satisfaisants dans le cas de l'isomère *trans* **26**. Quelles que soient les conditions opératoires (THF, 80 °C, tube scellé ou toluène, 80–100 °C), seule une dégradation complète du substrat **26** a été observée. Il en est de même lorsque la *N*-benzylpipérazine ou la *N*-méthylaniline ont été utilisées comme partenaires (Schéma 105).

[233] (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350. (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.

[234] Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653–6655.

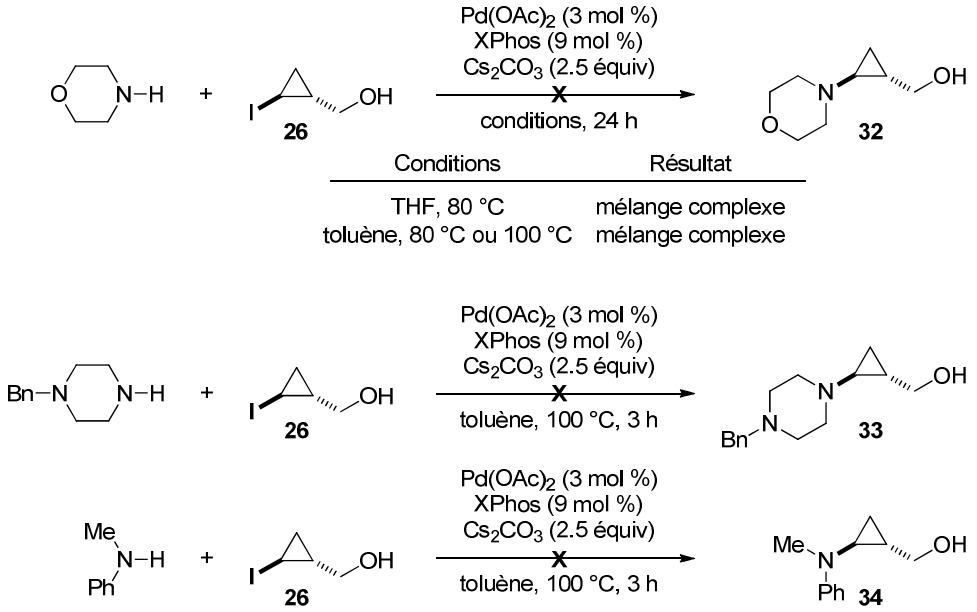


Schéma 105

Comme on pouvait s'y attendre, la mise au point de couplages d'Hartwig-Buchwald impliquant des iodures cyclopropaniques est difficile à réaliser. Afin de savoir si ce type de réaction a effectivement une chance de fonctionner, nous avons envisagé d'étudier la faisabilité de couplages d'Hartwig-Buchwald intramoléculaires en utilisant des amides de type **M** ou **N** ou encore des amines de type **O**. Ces couplages permettraient d'obtenir les hétérocycles azotés **P**, **Q** ou **R** possédant un motif 2-azabicyclo[3.1.0]hexane (Figure 7).[235]

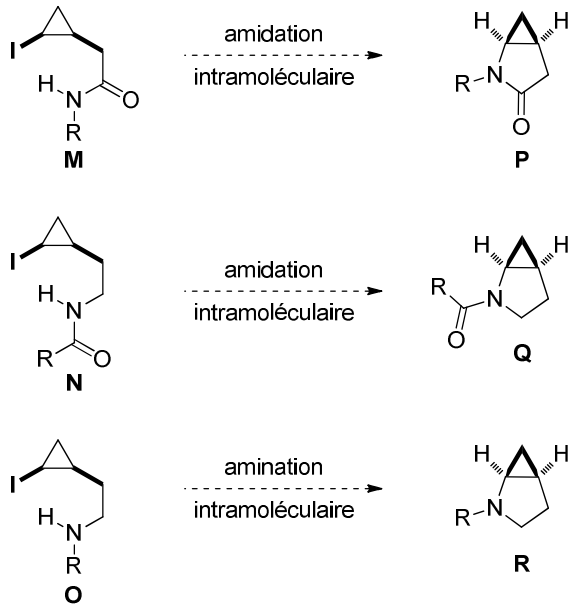


Figure 7

[235] Une interrogation sur la base Reaxys (au 06/11/2012) fournit 315 exemples de structures de composés bioactifs possédant ce type de squelette.

2.2 - Aminations d'Hartwig-Buchwald intramoléculaires

2.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

La synthèse des substrats requis pour notre étude a été réalisée à partir de l'alcool homopropargylique (but-3-yn-1-ol). Celui-ci a été doublement déprotoné par le *n*-butyllithium et, après addition de diiode, l'iodure acétylénique **35** a été isolé (88%).[236] La triple liaison a ensuite été réduite par le diimide, engendré *in situ* à partir du tosylhydrazide en présence d'acétate de sodium, pour donner l'alcool homoallylique β-iodé **36** de configuration (*Z*) avec un rendement moyen de 61%.[237] Ce dernier a enfin été cyclopropané par le réactif de Simmons-Smith-Furukawa pour fournir l'iodure cyclopropanique *cis*-1,2-disubstitué **38** (66%). Ce composé a donc été préparé à partir de l'alcool homopropargylique en trois étapes avec un rendement global de 35% (Schéma 106).

Une voie d'accès plus directe à l'iodure cyclopropanique **38** a été testée en réalisant la cyclopropanation de l'alcool homoallylique par un carbénoïde *gem*-dizincique, engendré *in situ* par réaction entre le diéthylzinc et l'iodoforme, suivie de l'iodolyse de la liaison carbone-zinc résultante.[30a] Ce protocole, décrit à l'origine pour des alcools allyliques, a conduit à l'iodure cyclopropanique *cis*-1,2-disubstitué **38** avec un rendement relativement faible (25%). Il est toutefois comparable au rendement global précédemment obtenu avec la séquence en trois étapes (35%) (Schéma 106).

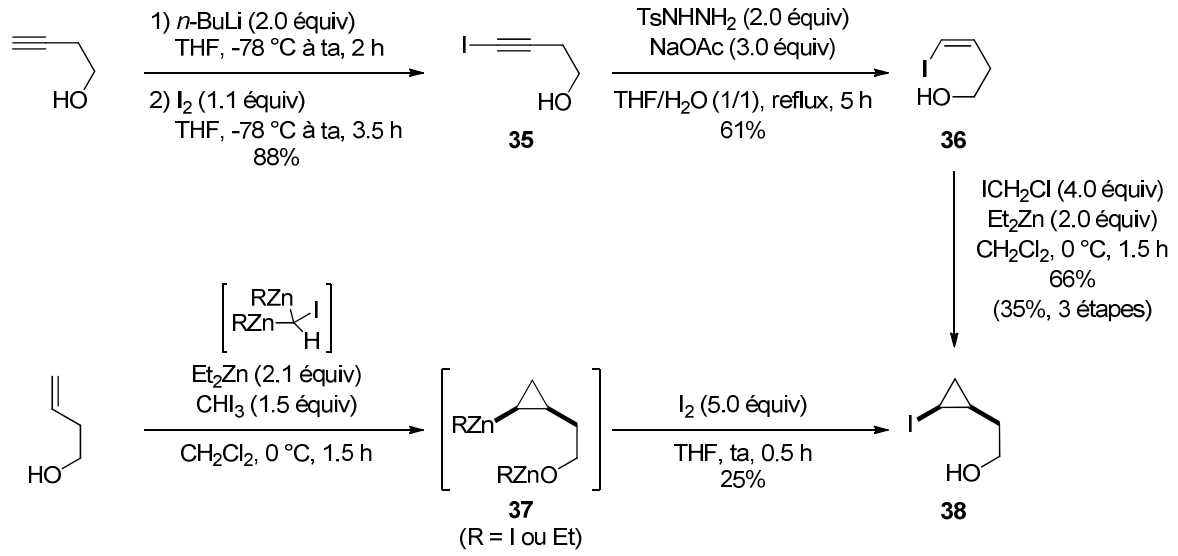


Schéma 106

L'oxydation de la fonction alcool de **38** par le réactif de Jones a permis d'obtenir l'acide carboxylique **39** (89%) qui a été engagé dans un couplage peptidique avec la

[236] Dieter, R. K.; Chen, N.; Watson, R. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221–3230.
[237] Coleman, R. S.; Garg, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3487–3490.

p-méthoxybenzylamine (DCC, DMAP cat., CH_2Cl_2, ta) pour fournir l'iodure cyclopropanique **40** *cis*-1,2-disubstitué par une chaîne acétamide (68%) (Schéma 107).

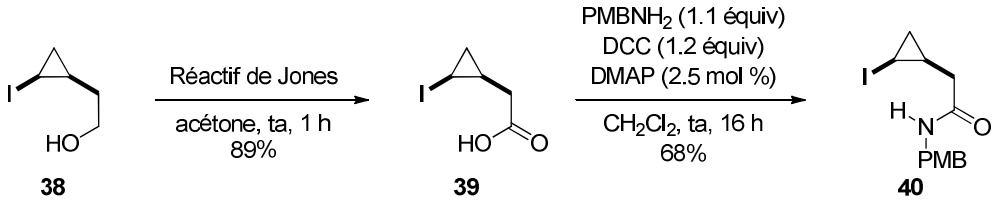


Schéma 107

Afin de préparer des amides de type **N** à partir de l'alcool **38**, l'introduction de l'atome d'azote a été envisagée grâce à une réaction de Mitsunobu en utilisant le phtalimide comme nucléophile (PPh_3, DEAD, THF, 0 °C à ta) pour conduire au phtalimide *N*-substitué **41** (92%).[238] Après hydrazinolyse, l'amine résultante **42** a directement été acétylée par l'anhydride acétique (Ac_2O, DMAP cat., Et_3N, CH_2Cl_2, ta) pour fournir l'iodure cyclopropanique **43** *cis*-1,2-disubstitué par une chaîne 2-(*N*-acétylamino)éthyle (68%, 2 étapes à partir de **41**) (Schéma 108).

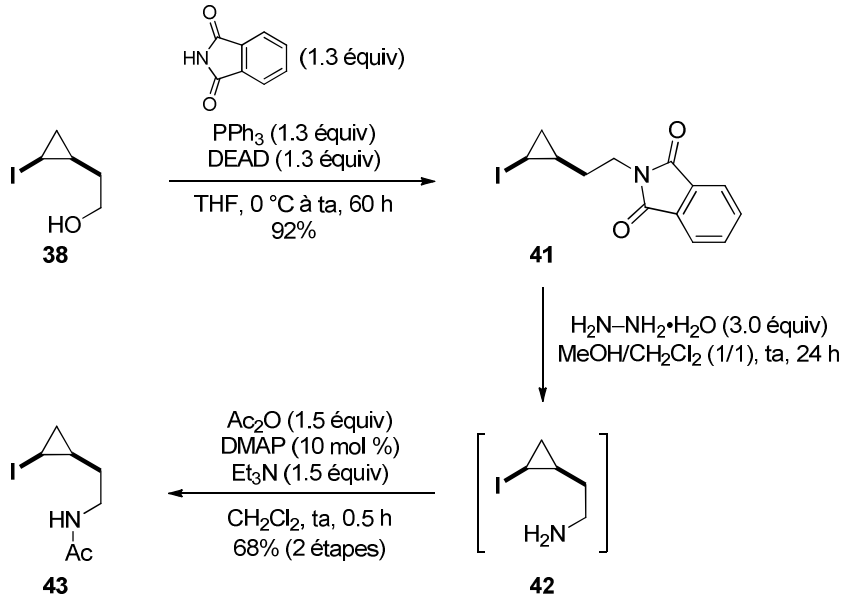


Schéma 108

Finalement la synthèse d'une amine de type **O** a également été réalisée à partir de l'alcool primaire **38** et l'introduction de l'atome d'azote a cette fois été envisagée grâce à une amination réductrice. L'oxydation de l'alcool primaire **38** par le periodinane de Dess-Martin en présence de $NaHCO_3$ (CH_2Cl_2, ta) a conduit à l'aldéhyde **44** qui s'est cependant révélé instable. En effet, les tentatives d'isolement de ce dernier, après hydrolyse du milieu réactionnel, ont montré que l'aldéhyde **44** s'hydratait facilement. Nous avons alors opté pour

[238] Kordes, M.; Brands, M.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3008–3016.

un protocole monotope, récemment développé au laboratoire,[239] consistant à réaliser l'oxydation de l'alcool **38** par $PhI(OAc)_2$ en présence de TEMPO, suivie de l'amination réductrice de l'aldéhyde **44** par la benzylamine en présence de $NaBH(OAc)_3$. L'iodure cyclopropanique **45** *cis*-1,2-disubstitué par une chaîne 2-aminoéthyle a alors été obtenu avec un rendement moyen de 42% non optimisé (Schéma 109).

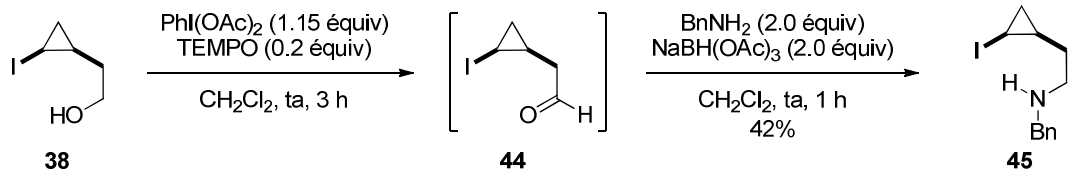


Schéma 109

Disposant des iodures cyclopropaniques **40**, **43** et **45**, la faisabilité des aminations intramoléculaires a été testée.

2.2.2 - Essais de cyclisation de l'amide 40

Les premiers essais d'amination intramoléculaire pallado-catalysée de l'amide **40** ont été réalisés avec le même système catalytique que celui employé lors des essais de couplages en version intermoléculaire [$Pd(OAc)_2$ (3 mol %), XPhos (9 mol %)].[234] Lorsque Cs_2CO_3 est utilisé comme base (THF, 60 °C), la formation du lactame bicyclique **46** n'a pas été observée, le substrat **40** pouvant être presque intégralement récupéré. En utilisant une base plus forte (*t*-BuONa) dans les mêmes conditions, la formation d'un nouveau produit a été détectée par analyse du milieu réactionnel après quelques heures de chauffage au reflux. Ce nouveau produit n'est cependant pas le lactame bicyclique attendu **46** mais le diène conjugué **47** résultant de l'ouverture du cyclopropane par élimination du proton en α du carbonyle et départ de l'iode (Schéma 110).

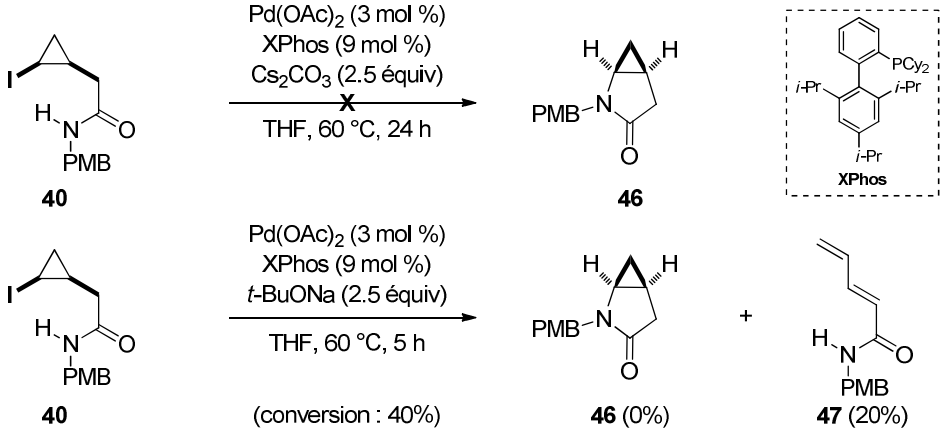


Schéma 110

[239] Guérin, C.; Bellosta, V.; Guillamot, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3534–3537.

La formation du diène conjugué **47** pourrait être due à une déprotonation en α du groupement carbonyle de **40** par la base *t*-BuONa plus forte que celle employée précédemment (Cs_2CO_3). L'ouverture du cyclopropane pourrait alors avoir lieu selon deux modes [(a) ou (b)], suivie d'une β-élimination de l'iode dans le premier cas [mode (a)] ou d'une α-élimination et d'un réarrangement par migration-1,2 d'hydrogène dans le second cas [mode (b)] (Schéma 111).

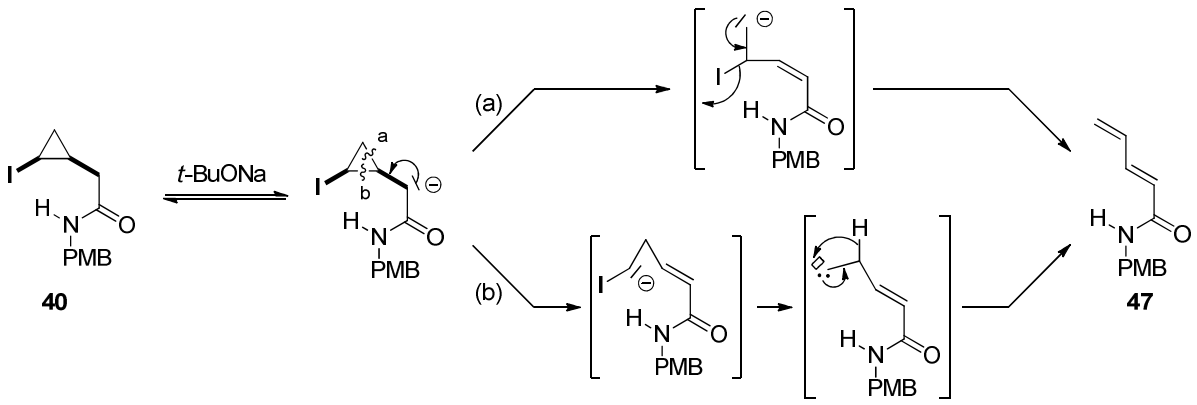


Schéma 111

Des ligands moins encombrés tels que des phosphines bidentates (XantPhos, BINAP racémique)[240] ou monodentates (MePhos) ont également été testés. La formation du produit d'élimination **47** est plus lente mais le lactame bicyclique **46** n'est toujours pas formé.

Afin d'éviter la réaction d'élimination menant au diène **47**, nous avons étudié la réactivité de l'amide **43** et de l'amine **45** dépourvus de protons acides en α du cyclopropane.

2.2.3 - Essais de cyclisation de l'amide 43

Dans les conditions pallado-catalysées classiquement utilisées pour les couplages d'Hartwig-Buchwald [$Pd(OAc)_2$ (3 mol %), XPhos (9 mol %), *t*-BuONa (2.0 équiv)], la formation de la méthanopyrrolidine **48** n'a pas été observée même après chauffage prolongé (24 h) dans le toluène à 100 °C (Schéma 112).

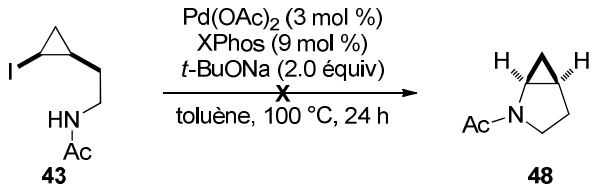
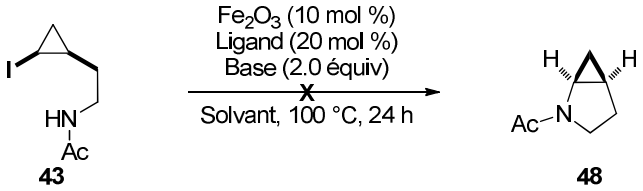


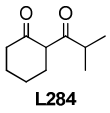
Schéma 112

En désespoir de cause, nous avons voulu tester des systèmes catalytiques à base de sels de fer récemment décrits pour l'amination d'halogénures aromatiques. En utilisant

[240] Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35–38.

l'oxyde ferrique (Fe_2O_3) associé à la L-proline[241] ou à la dicétone **L284**[242] comme ligand et en présence d'une base (*t*-BuONa ou Cs_2CO_3) dans un solvant polaire (DMSO) ou apolaire (toluène), la formation de la méthanopyrrolidine **48** n'a jamais été observée, le substrat **43** étant soit dégradé, soit presque intégralement récupéré selon les conditions (Schéma 113).





Ligand	Base	Solvant	Résultat
L-proline	*t*-BuONa	DMSO	mélange complexe
L-proline	Cs_2CO_3	toluène	aucune réaction
L-proline	*t*-BuONa	DMSO	aucune réaction
L284	*t*-BuONa	DMSO	mélange complexe

Schéma 113

Suite à ces échecs avec les amides comme nucléophiles, l'étude de la réactivité de l'iodure cyclopropanique **45** *cis*-1,2-disubstitué par une chaîne 2-aminoéthyle a été examinée.

2.2.4 - Essais de cyclisation de l'amine 45 catalysés par le palladium

Dans les couplages d'Hartwig-Buchwald, l'étape cinétiquement déterminante est généralement l'élimination réductrice des complexes de type σ-aryl(ou vinyl)-aminopalladium(II). Hartwig a montré que plus le nucléophile azoté est basique, plus cette étape est rapide (Schéma 114).[243]

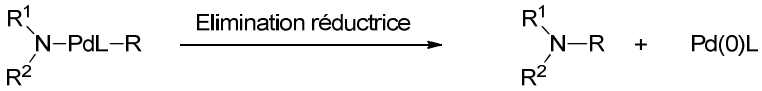


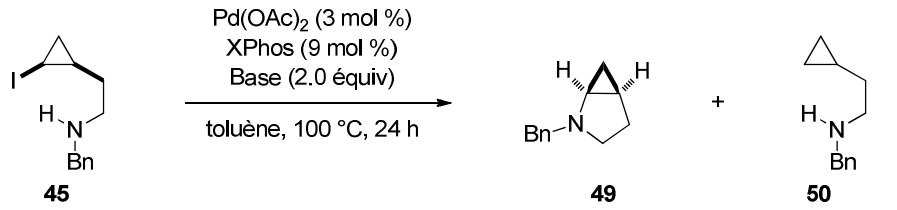
Schéma 114

Nous espérions donc avoir enfin une chance de réaliser la cyclisation de l'amine **45** par couplage d'Hartwig-Buchwald intramoléculaire.

Les premiers essais ont été réalisés avec un système catalytique classique des couplages d'Hartwig-Buchwald [$Pd(OAc)_2$ (3 mol %), XPhos (9 mol %), toluène, 100 °C, 24 h].[234] Dans ces conditions, seules des traces du produit d'amination **49** ont été détectées lorsque Cs_2CO_3 (2.0 équiv) est utilisé comme base. C'est en utilisant une base plus forte telle que *t*-BuONa que nous avons pu observer pour la première fois la formation de la méthanopyrrolidine désirée **49**. Toutefois la réaction est incomplète et un produit secondaire,

[241] Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164–5173.
[242] Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742–8743.
[243] (a) Hartwig, J. *Synlett* **1997**, 329–340. (b) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232–8245.

l'amine **50** issue de la réduction formelle de la liaison carbone-iode du substrat **45**, est aussi produite dans ces conditions. A partir du mélange des composés **45**/**49**/**50**, formés dans un rapport 30/55/15, le produit azoté bicyclique **49** a pu être isolé, après purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, avec un rendement moyen de 35% (Schéma 115).



Base	Résultat
Cs_2CO_3	**45** + **49** (traces)
t-BuONa	**45**/**49**/**50** = 30/55/15 **49** isolé (35%)

Schéma 115

L'utilisation d'une température plus élevée (180 °C, micro-ondes, 1 h) n'a pas permis d'améliorer ce résultat et un mélange complexe (inexploitable) de produits a été obtenu. De même, ni l'utilisation d'une source de palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$ (1.5 mol %)] ou engendré *in situ* par réduction de $Pd(OAc)_2$ par $PhB(OH)_2$ (*t*-BuOH), ni l'utilisation du dioxane ou d'un mélange de solvants [toluène/*t*-BuOH (5/1), 60 h] n'ont permis d'améliorer le résultat précédent.[234] En opérant dans l'eau [$Pd_2(dba)_3$ (3 mol %), KOH (2.0 équiv), H_2O, 110 °C, tube scellé], la formation de **49** n'a pas non plus été observée.[234] Les différents essais réalisés ont été récapitulés sur le diagramme suivant (Schéma 116).

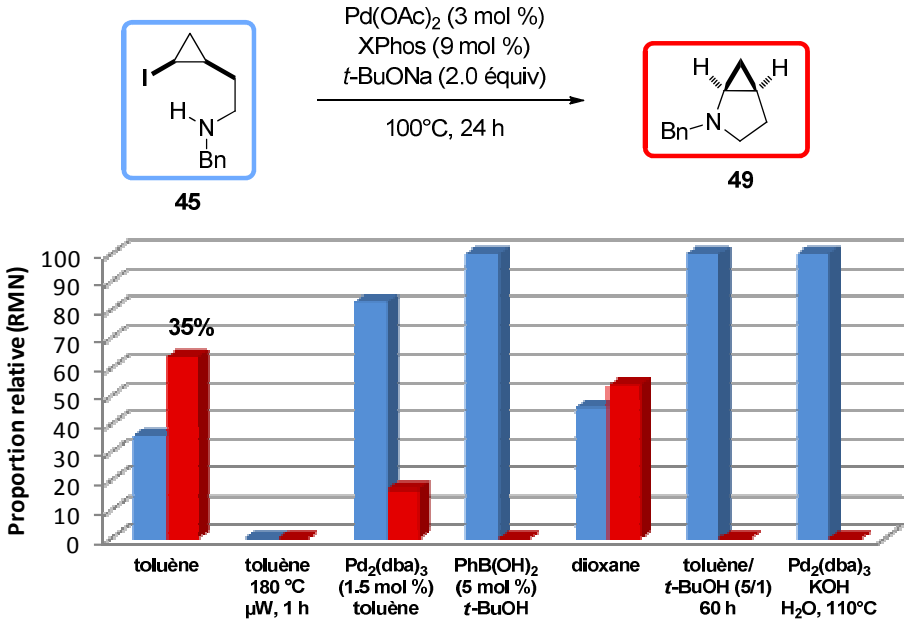


Schéma 116

Afin d'optimiser le résultat précédemment obtenu, différents ligands ont été testés en conservant $Pd(OAc)_2$ (3 mol %) comme précatalyseur et *t*-BuONa (2.0 équiv) comme base dans le toluène (100 °C, 24 h). Malheureusement ni l'utilisation de ligands bidentates (BINAP racémique,[244] XantPhos[245]), de dialkylbiarylphosphines de Buchwald[212c] plus ou moins encombrées (CyJohnPhos,[246] MePhos,[247] SPhos[247]), y compris celles de dernière génération (*t*-BuXPhos, BrettPhos, **L285**)[247] censées favoriser l'étape d'élimination réductrice, n'ont conduit à de meilleurs résultats que celui obtenu avec le XPhos (Schéma 117). L'augmentation de la charge catalytique n'a pas non plus apporté d'amélioration.

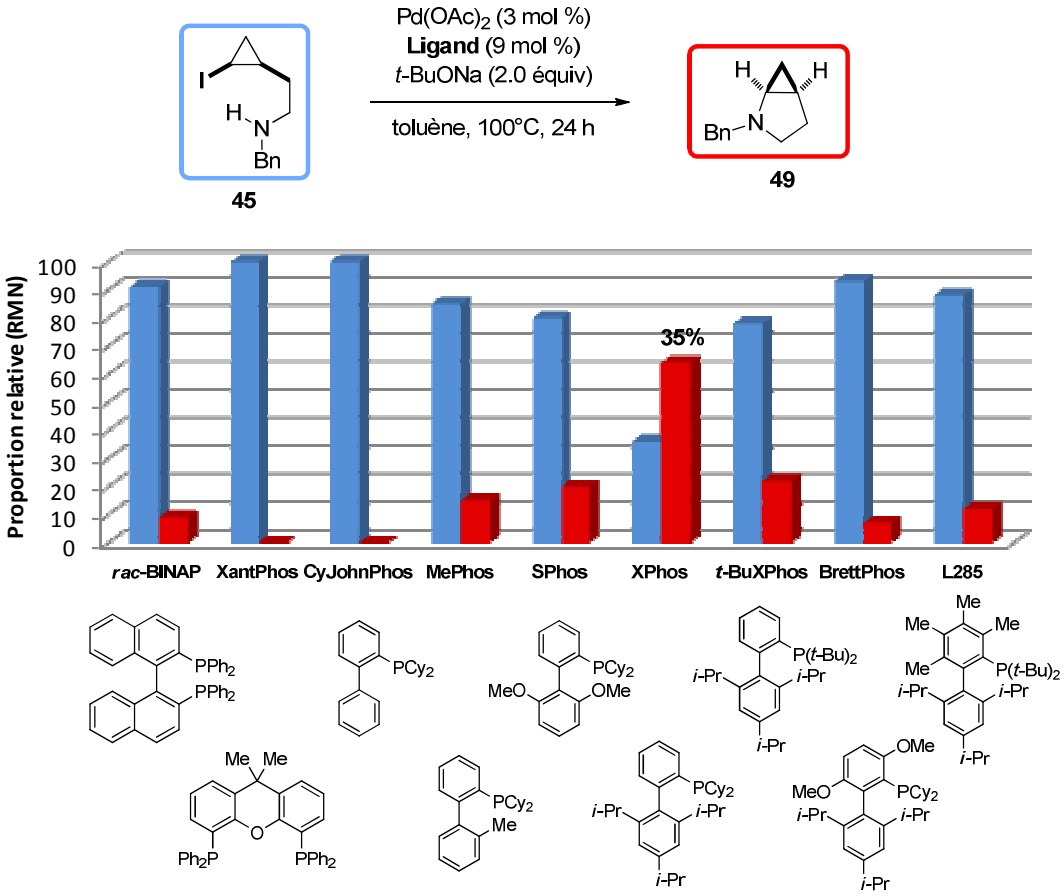


Schéma 117

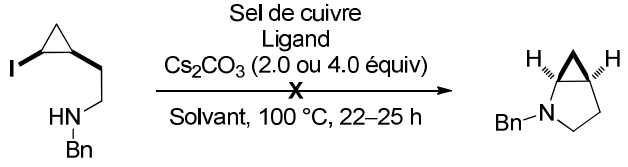
2.2.5 - Essais de cyclisation de l'amine 45 catalysés par des sels de cuivre ou de fer

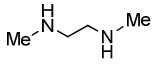
Parallèlement à ces travaux, nous avons également évalué l'activité catalytique d'autres métaux pour cycliser l'amine **45** en méthanopyrrolidine **49**.

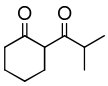
Trois systèmes représentatifs, utilisant l'iodure cuivreux comme précatalyseur (5 à 12 mol %) en présence d'un ligand et d'une base (Cs_2CO_3, 2.0 ou 4.0 équiv) ont été testés.

[244] Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144–1157.
[245] Guari, Y.; van Es, D. S.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789–3790.
[246] Komáromi, A.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1523–1532.
[247] Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50.

Le premier, développé par Buchwald *et al.* pour réaliser le couplage entre des iodures ou des bromures aromatiques (ou hétéroaromatiques) et des amines, utilise la 1,3-dicétone **L284** (20 mol %), comme ligand dans le DMF (100 °C, 22 h).[242] Le second, également développé par Buchwald *et al.*, emploie la *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine (DMEDA) (18 mol %) comme ligand dans le toluène (100 °C, 24 h).[248] Le troisième, décrit par Ma *et al.* pour des couplages entre des bromures ou iodures aromatiques et divers nucléophiles azotés, utilise la L-proline (20 mol %) comme ligand dans le DMSO (100 °C, 25 h).[241] Dans les trois cas, la formation de la méthanopyrrolidine **49** n'a jamais été observée, le substrat **45** pouvant être presque intégralement récupéré (Schéma 118).



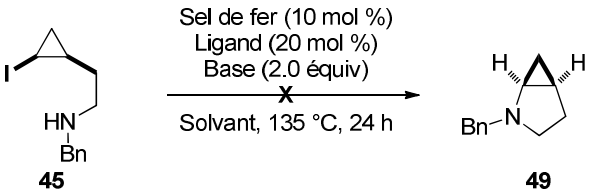
DMEDA 

L284 

Sel de cuivre	Ligand	Solvant	Résultat
CuI (5 mol %)	**L284** (20 mol %)	DMF	pas de réaction
CuI (12 mol %)	DMEDA (18 mol %)	toluène	pas de réaction
CuI (10 mol %)	L-proline (20 mol %)	DMSO	pas de réaction

Schéma 118

Plusieurs systèmes catalytiques représentatifs à base de fer ont également été essayés. Le premier système, développé par Bolm et Correa,[249] utilise $FeCl_3$ (10 mol %) en présence de DMEDA (20 mol %) et d'une base (K_3PO_4, 2.0 équiv) dans le toluène (135 °C, 24 h, tube scellé). Dans ces conditions, aucune réaction ne se produit et le substrat **45** est presque intégralement récupéré. En utilisant $FeCl_3$ ou Fe_2O_3 comme précatalyseur (10 mol %), la 1,3-dicétone **L284** (20 mol %) comme ligand et Cs_2CO_3 (2.0 équiv) comme base dans le DMF (135 °C, 24 h), seule la dégradation du substrat **45** a été observée (Schéma 119).



Sel de fer	Ligand	Base	Solvant	Résultats
$FeCl_3$	DMEDA	K_3PO_4	toluène	pas de réaction
$FeCl_3$	**L284**	Cs_2CO_3	DMF	dégradation
Fe_2O_3	**L284**	Cs_2CO_3	DMF	dégradation

Schéma 119

[248] Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.
[249] Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862–8865.

Le dernier système examiné, décrit par Liu *et al.*,[250] repose sur l'utilisation de Fe_2O_3 (10 mol %) en présence de L-proline (20 mol %) et d'une base (*t*-BuONa, 2.0 équiv) dans le DMSO (135 °C, 24 h). Dans ces conditions, le substrat **45** est complètement consommé et un mélange de deux nouveaux composés, la méthanopyrrolidine attendue **49** et le méthylènecyclopropane **51**, sont formés dans un rapport 30/70. Les composés **49** et **51** ont été séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et isolés avec des rendements respectifs de 21% et 57% (Schéma 120).

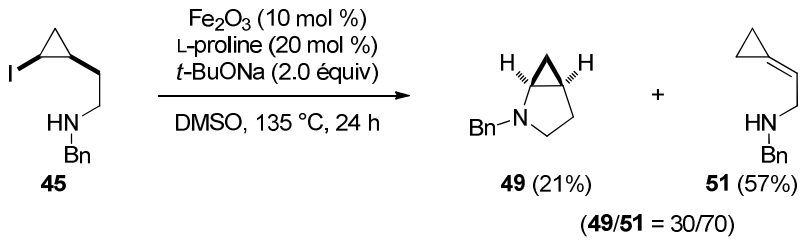


Schéma 120

Lorsque le DMSO est remplacé par du toluène, toutes conditions égales par ailleurs, aucune réaction ne se produit et le substrat **45** est presque intégralement récupéré.

Compte tenu de la présence du méthylènecyclopropane **51** comme produit majoritaire (**49**/**51** = 30/70), il est difficile de savoir si la formation de la méthanopyrrolidine **49** doit être attribuée à un processus catalysé par le fer ou non. En effet, l'utilisation d'une base relativement forte telle que *t*-BuONa dans le DMSO [pK_a (*t*-BuO^-/*t*-BuOH) = 32.2] induit probablement la déshydroiodation de l'iodure cyclopropanique **45** (élimination E2) en cyclopropène **52**. Sous l'action de la base et en présence du *t*-BuOH engendré au cours de la première étape, ce dernier subirait alors une isomérisation en méthylènecyclopropane **51** favorable car conduisant à une diminution importante de la tension de cycle. Bien qu'impliquant une cyclisation 5-*endo*-trig normalement défavorisée d'après les règles de Baldwin,[251] l'attaque de l'amine secondaire sur le cyclopropène ne peut être exclue pour expliquer la formation de la méthanopyrrolidine **49** dans ces conditions (Schéma 121). Signalons que la réactivité de la double liaison du cyclopropène s'apparente davantage à celle d'une triple liaison carbone-carbone puisque les carbones "vinyliques" du cyclopropène utilisent des orbitales hybrides de type $sp^{1,2}$ (42% de caractère s)[252] pour former des liaisons avec ses substituants.[253]

[250] Guo, D.; Huang, H.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4513–4516.
[251] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
[252] Allen, F. H. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 645–655.
[253] Les cyclisations 5-*endo*-dig sont permises d'après les règles de Baldwin.

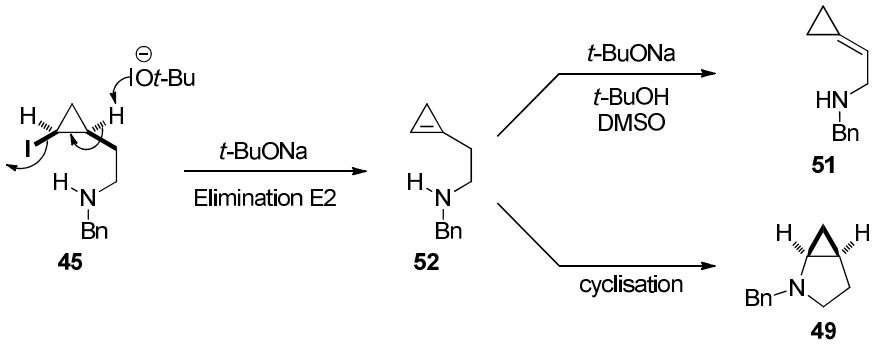


Schéma 121

Pour vérifier cette hypothèse, il aurait fallu réaliser la même expérience en l'absence de sel de fer et de ligand mais nous ne disposions plus, à ce stade de nos travaux, de substrat **45** et les résultats relativement décevants obtenus au cours de nos études sur les aminations d'iodures cyclopropaniques ne nous ont pas poussés à en repréparer.

Le fait qu'aucune réaction ne soit observée dans le toluène semble indiquer que *t*-BuONa n'est pas suffisamment soluble et basique dans ce solvant pour induire la déshydroiodation initiale de l'iodure cyclopropanique. Ce résultat confirme que la formation de la méthanopyrrolidine **49** dans les conditions d'Hartwig-Buchwald [$Pd(OAc)_2$ cat., XPhos, *t*-BuONa, toluène, 100 °C] est donc bien attribuable à un processus pallado-catalysé.

2.3 - Bilan

Nous avons pu observer pour la première fois une amination intramoléculaire pallado-catalysée impliquant un iodure cyclopropanique en réalisant la transformation du composé **45** en 2-azabicyclo[3.1.0]hexane **49**. Cependant, malgré tous les essais réalisés, y compris en utilisant des ligands sophistiqués, nous n'avons pas pu rendre la réaction totale et le rendement en composé **49**, isolé après purification sur colonne de gel de silice, est relativement faible (35%). Cette réaction pallado-catalysée cumule deux étapes élémentaires difficiles dans le cas des iodures cyclopropaniques dont le comportement est intermédiaire entre ceux des iodures vinyliques et aliphatiques en termes de réactivité. En effet, l'addition oxydante des complexes de palladium(0) dans la liaison carbone-iode d'un iodure cyclopropanique est moins favorable que dans celle d'un iodure vinylique. De plus, l'élimination réductrice du complexe σ-amidocyclopropylpalladium(II) **54** est probablement beaucoup plus lente que celle des complexes amido(aryl)- ou amido(vinyl)palladium(II) (Schéma 122).

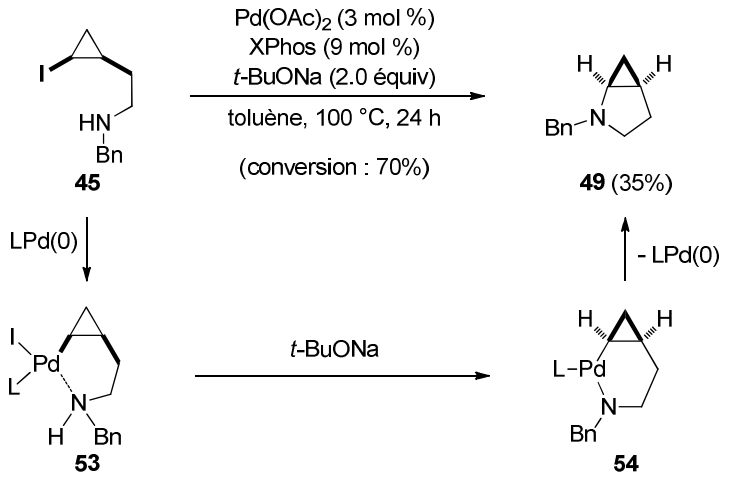


Schéma 122

Pour être tout à fait honnête, cette voie de synthèse du composé **49** n'est pas du tout compétitive par rapport à celle impliquant la formation directe du squelette azabicyclique à partir du *N*-benzylhomoallylformamide acyclique en utilisant une réaction de Kulinkovich–de Meijere intramoléculaire (Schéma 123).[254]

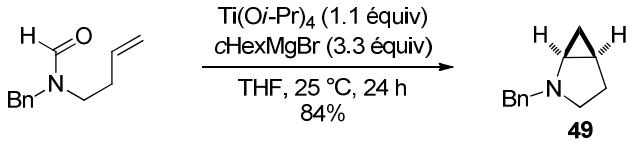


Schéma 123

Néanmoins, notre étude montre que l'élimination réductrice des complexes σ-amido-cyclopropylpalladium(II) est possible. Il reste à trouver un ligand approprié permettant de promouvoir cette réaction difficile car ceux disponibles à l'heure actuelle, utilisés également pour la formation de liaisons C–F ou C–CF_3 sur des halogénures (ou pseudo-halogénures) insaturés par des réactions pallado-catalysées, ne sont pas suffisamment performants pour réaliser cette transformation.

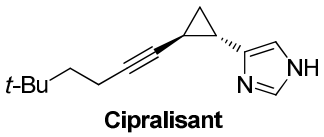
Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés au développement d'autres couplages croisés pallado-catalysés impliquant des iodures cyclopropaniques et en particulier aux couplages de type Sonogashira qui permettrait la synthèse d'alcynylcyclopropanes.

[254] Tebben, G.-D.; Rauch, K.; Stratmann, C.; Williams, C. M.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 483–485.

Chapitre 3 :

Couplages de Sonogashira impliquant des iodures cyclopropaniques substitués

Après avoir étudié la synthèse de cyclopropanes hétérosubstitués par des couplages croisés pallado-catalysés, nous nous sommes intéressés à la formation d'alcynyl-cyclopropanes, motif rencontré par exemple dans le cipralisant, un antagoniste sélectif des récepteurs histaminiques H_3 (Figure 8).



Cipralisant

Figure 8

Ces dernières années, de nombreuses réactions catalysées par des métaux de transition ont été décrites à partir d'alcynylcyclopropanes comme substrats.[255] A titre d'illustration, nous pouvons citer le réarrangement, catalysé par un complexe d'or(I), de l'acétate 3-cyclopropylpropargylique **L287** en acétate de cyclopentényle **L290**. L'activation de la triple liaison par le complexe d'or(I) induit le réarrangement initial de l'acétate propargylique **L287** en acétoxyallène **L288** (réarrangement de Rautenstrauch). L'ouverture du cyclopropane conduit alors à un cation allylique **L289** qui subit l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'espèce vinylor(I) pour mener, après protodéauration, au cyclopentène **L290**. Notons que le substrat **L287** a été préparé à partir de l'aldéhyde **L286** par réaction de Corey-Fuchs, suivie de l'addition de l'alcynure de lithium sur l'acétone et acétylation de l'alcool tertiaire ainsi engendré (3 étapes). L'utilisation de la réaction de Corey-Fuchs constitue une voie d'accès extrêmement classique aux alcynylcyclopropanes (Schéma 124).[256]

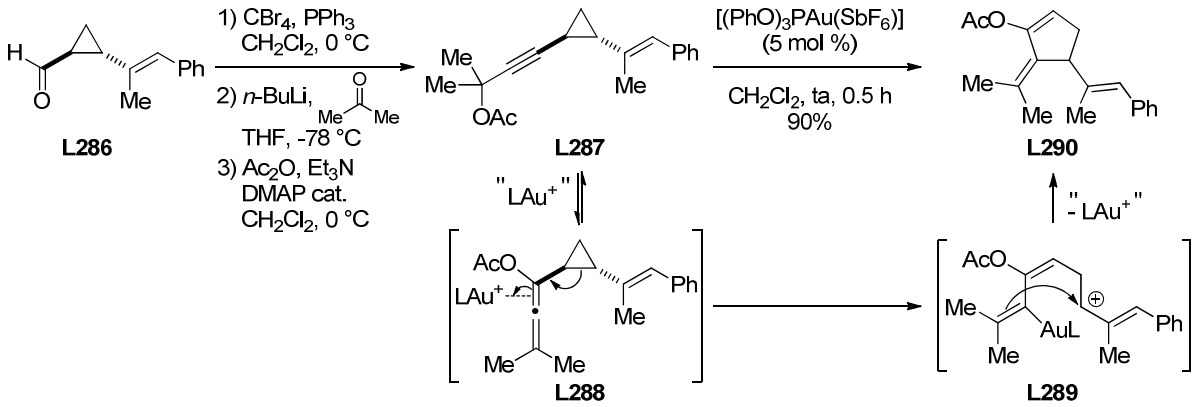


Schéma 124

[255] Pour quelques exemples, voir : (a) Iwasawa, N.; Matsuo, T.; Iwamoto, M.; Ikeno, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3903–3914. (b) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704–6707. (c) Zhang, X.-M.; Tu, Y.-Q.; Jiang, Y.-J.; Zhang, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M. *Chem. Commun.* **2009**, 4726–4728. (d) Li, C.-W.; Pati, K.; Lin, G.-Y.; Sohel, S. M. A.; Hung, H.-H.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891–9894. (e) Ye, S.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804–807. (f) Ye, S.; Yu, Z.-X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 794–796. (g) Shu, D.; Li, X.; Zhang, M.; Robichaux, P. J.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1346–1349.

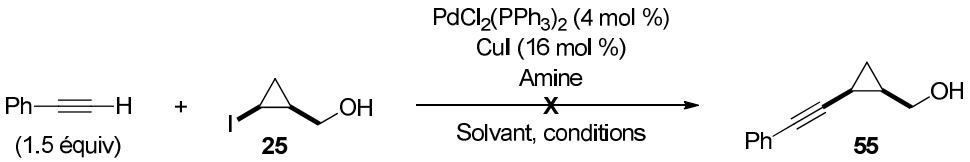
[256] Garayalde, D.; Gómez-Bengoa, E.; Huang, X.; Goeke, A.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle voie d'accès aux alcynylcyclopropanes substitués reposant sur un couplage de Sonogashira entre un iodure cyclopropanique et un alcyne terminal. Cette méthode permettrait non seulement d'obtenir rapidement une grande diversité d'alcynylcyclopropanes substitués mais aussi, d'un point de vue fondamental, d'étendre le champ d'application des réactions de couplage impliquant les iodures cyclopropaniques. En effet, bien que ces composés soient faciles à préparer, ils ont été peu utilisés comme partenaires électrophiles dans des couplages croisés pallado-catalysés. Rappelons que lorsque nos travaux ont débuté en 2009, seuls des couplages de Suzuki-Miyaura avaient été décrits (chapitre 1, section 3.3.2.1) ainsi qu'un exemple de couplage de Negishi (chapitre 1, section 3.3.2.2).

1 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropyl-méthanols 1,2-disubstitués

1.1 - Essais préliminaires

Les premiers essais de couplage de Sonogashira ont été réalisés entre le *cis*-2-iodo-cyclopropylméthanol **25**, préparé précédemment, et le phénylacétylène (1.5 équiv). Dans des conditions "classiques" de couplage de Sonogashira employant une catalyse au palladium [$PdCl_2(PPh_3)_2$ (4 mol %)], une co-catalyse par le cuivre(I) [CuI (16 mol %)] et une amine [Et_2NH ou Et_3N],[257] la formation du *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanol **55** n'a pas été observée, le substrat **25** pouvant être presque intégralement récupéré alors que le phénylacétylène est transformé en diyne correspondant par couplage de Glaser (Schéma 125).



Amine	Solvant	Conditions	Résultat
Et_2NH (1.5 équiv)	toluène	ta, 1.5 h	pas de réaction
Et_3N (3.0 équiv)	THF	70 °C, 6 h	pas de réaction

Schéma 125

[257] (a) Sonogashira, K. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 203–239. (b) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2018. (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922. (d) Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954–6956. (e) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.

L'addition oxydante d'un complexe de palladium(0) dans la liaison carbone-iode d'un iodure cyclopropanique étant moins favorable que dans celle d'un iodure vinylique ou aromatique, nous nous sommes alors intéressés à un système catalytique décrit par Buchwald et Gelman pour le couplage de Sonogashira impliquant des substrats moins réactifs tels que des chlorures ou des tosylates aromatiques.[258] Ainsi, en présence de $PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %) comme précatalyseur, de XPhos (9 mol %) comme ligand et de Cs_2CO_3 (2.5 équiv) comme base (MeCN, 80 °C, 1.5 h), nous avons pu observer qu'un couplage de Sonogashira se produisait entre le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** et le phénylacétylène (1.5 équiv) pour conduire au *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanol **55** avec un excellent rendement de 93% et avec rétention de configuration (Schéma 126).[259] Ce système catalytique n'utilise pas de sel de cuivre comme co-catalyseur, ce qui permet d'éviter l'homocouplage de Glaser du partenaire acétylénique souvent observé comme réaction secondaire.[257]

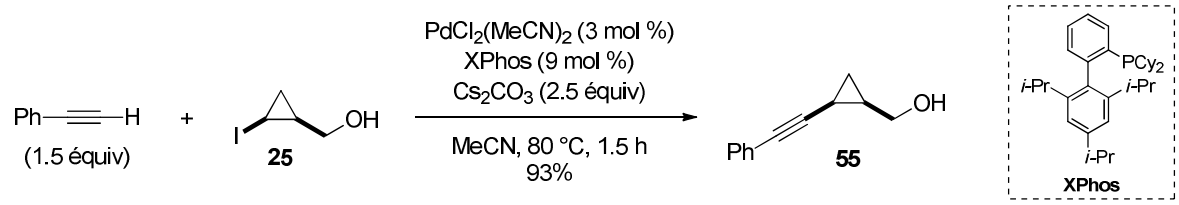


Schéma 126

Des essais ont ensuite été réalisés pour optimiser le système catalytique et les conditions opératoires utilisées en conservant le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** et le phénylacétylène comme partenaires. L'influence du ligand a tout d'abord été examinée pour déterminer si un ligand moins complexe et moins onéreux que le XPhos pouvait être employé. Lorsqu'une dialkylbiarylphosphine de Buchwald moins encombrée, telle que MePhos, a été utilisée, la réaction est incomplète dans les conditions précédentes [$PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %), Cs_2CO_3 (2.5 équiv), MeCN, 80 °C, 1.5 h]. L'emploi de ligands bidentates tels que le XantPhos, le BINAP racémique ou le dppf n'a pas permis d'améliorer ce résultat et aucune réaction n'a alors été observée. De même, l'utilisation du ligand P(*t*-Bu)$_3$ (engendré *in situ* à partir du tétrafluoroborate de phosphonium correspondant), phosphine riche en électrons et stériquement encombrée conduisant à des espèces de palladium mono-ligandées, a fourni un moins bon résultat comparé à celui obtenu avec le XPhos (Schéma 127). Le XPhos a donc été retenu comme ligand pour le couplage de Sonogashira d'iodures cyclopropaniques.

[258] Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.

[259] La configuration relative du produit de couplage peut être attribuée par spectroscopie RMN ^{1}H en déterminant les constantes de couplage ^3J entre les protons du cyclopropane. Ce résultat a de plus été confirmé par la comparaison avec le diastéréoisomère *trans* **69**, voir la partie expérimentale.

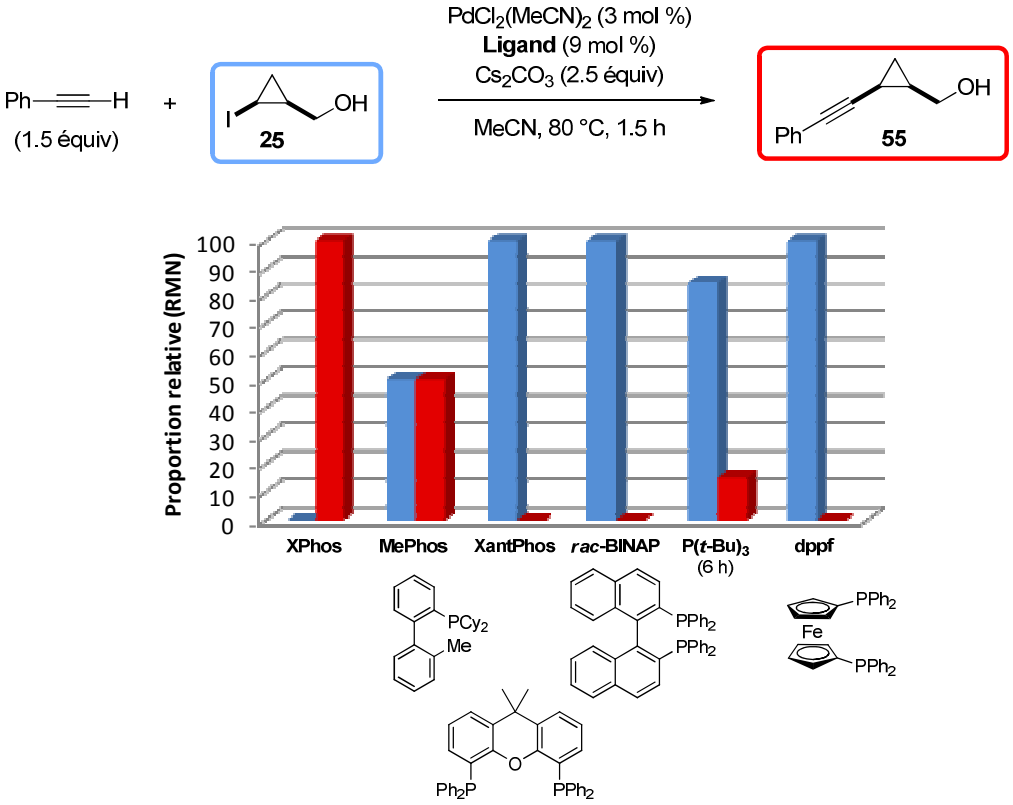


Schéma 127

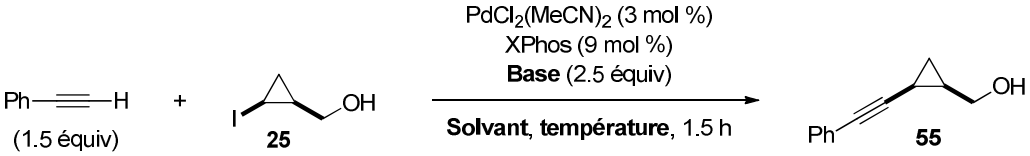
Avec le XPhos comme ligand, $PdCl_2(MeCN)_2$ s'est révélé être le meilleur précatalyseur. En effet, l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ dans les conditions précédentes a conduit à une réaction incomplète (**55**/**25** = 85/15). Pour la suite de notre étude, $PdCl_2(MeCN)_2$ a donc été sélectionné comme précatalyseur.

Avec le système catalytique ainsi déterminé [$PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %), XPhos (6 mol %)], l'influence de la base, du solvant et de la température sur le couplage du *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** avec le phénylacétylène a été examinée. Dans l'acétonitrile (80 °C, 1.5 h), l'utilisation de K_3PO_4 comme base a fourni un résultat similaire à celui obtenu avec Cs_2CO_3 et le *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanol **55** a alors été isolé avec un excellent rendement de 92% (Tableau 12, entrée 2). Par contre, l'emploi de K_2CO_3 a conduit à une réaction beaucoup plus lente et incomplète (**55**/**25** = 75/25) (Tableau 12, entrée 3).

Nous avons aussi remarqué que le couplage pouvait être réalisé dans des solvants moins polaires que l'acétonitrile tels que le toluène ou le THF. Bien que l'utilisation de Cs_2CO_3 ou de K_3PO_4 dans le toluène (80 °C) ait permis d'isoler le *cis*-2-alcynylcyclopropyl-méthanol **55** avec des rendements similaires (99% ou 95%, respectivement) (Tableau 12, entrées 4 et 5), seul Cs_2CO_3 a conduit à un couplage complet dans le THF (60 °C) (Tableau 12, entrées 6 et 7). Notons que dans l'acétonitrile ou le toluène à plus basse

température (60 °C), le couplage est incomplet même en augmentant le temps de réaction (Tableau 12, entrées 8 et 9).

Tableau 12 : Influence de la base, du solvant et de la température sur le couplage du *cis*-2-iodocyclopropylméthanol 25 avec le phénylacétylène.



Entrée	Base	Solvant	Température	Conversion	Rendement
1	Cs_2CO_3	MeCN	80 °C	100%	93%
2	K_3PO_4	MeCN	80 °C	100%	92%
3	K_2CO_3	MeCN	80 °C	75%	non déterminé
4	Cs_2CO_3	toluène	80 °C	100%	99%
5	K_3PO_4	toluène	80 °C	100%	95%
6	Cs_2CO_3	THF	60 °C	100%	97%
7	K_3PO_4	THF	60 °C	90%	non déterminé
8	Cs_2CO_3	MeCN	60 °C, 3 h	90%	non déterminé
9	Cs_2CO_3	toluène	60 °C, 3 h	85%	non déterminé

Les conditions optimisées du couplage de Sonogashira du *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** avec le phénylacétylène sont donc l'utilisation de $PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %) comme précatalyseur, de XPhos (9 mol %) comme ligand et de Cs_2CO_3 (2.5 équiv) comme base dans le THF à 60 °C. Le *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanol **55** a alors été obtenu avec un excellent rendement de 97%. Les essais d'optimisation ont été réalisés sur une échelle de 0.5 mmol en substrat **25** mais à plus grande échelle (5 mmol), la charge catalytique a pu être réduite [$PdCl_2(MeCN)_2$ (1 mol %), XPhos (3 mol %)].

Afin de déterminer le champ d'application de ce couplage de Sonogashira, nous avons voulu savoir si les conditions précédemment optimisées pouvaient aussi être utilisées avec un bromure cyclopropanique comme partenaire électrophile. Toutefois, le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** n'a pas pu être transformé en dérivé bromé par un échange iode-lithium (*t*-BuLi, THF, -78 °C) suivi de l'addition de dibrome.[127a] En effet, bien que le substrat **25** soit intégralement consommé, le *cis*-2-bromocyclopropylméthanol résultant n'a pas pu être isolé en raison de sa volatilité. Nous avons donc protégé l'alcool **25** en éther **56** par action du bromure de *p*-méthoxybenzyle (*t*-BuOK, THF, 0 °C à ta) avec un bon rendement de 88%. Un échange iode-lithium (*t*-BuLi, THF, -78 °C) suivi d'une bromolyse par le 1,2-dibromoéthane a alors mené à l'éther du *cis*-2-bromocyclopropylméthanol **57** (70%) (Schéma 128).

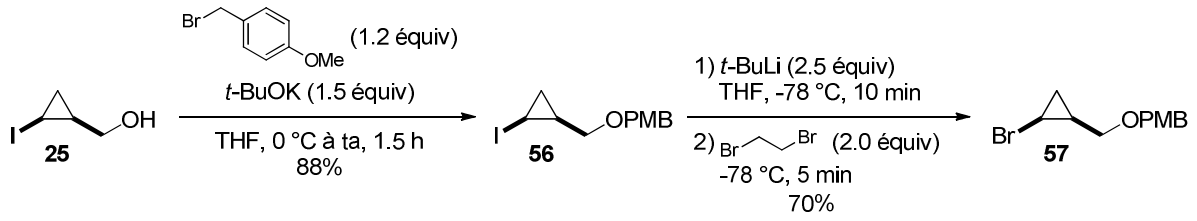


Schéma 128

Lorsque le bromure cyclopropanique **57** a été mis en réaction avec le phénylacétylène dans les conditions précédentes, la formation du produit de couplage **58** n'a pas été observée, le substrat **57** étant presque intégralement récupéré. La protection de la fonction alcool sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle n'est pas responsable de cet échec puisque l'iodure cyclopropanique **56** a bien conduit, dans les mêmes conditions, à l'alcynylcyclopropane désiré **58** avec un excellent rendement de 95% (Schéma 129).

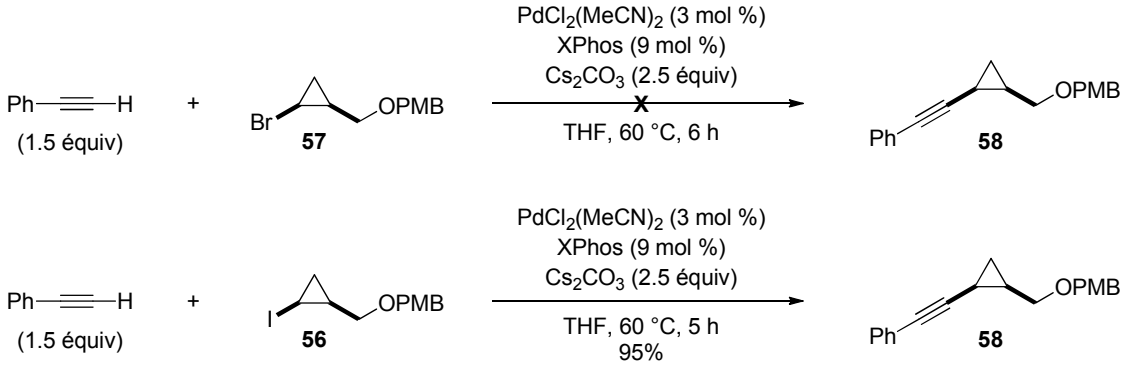


Schéma 129

Les bromures cyclopropaniques ne sont donc pas suffisamment réactifs pour subir l'addition oxydante du palladium(0) à la différence de leurs analogues iodés. Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons donc exclusivement aux couplages de Sonogashira impliquant des iodures cyclopropaniques. De plus, la fonction alcool du *cis*-2-iodo-cyclopropylméthanol **25** semble ne jouer aucun rôle dans la réaction de couplage puisque les alcynylcyclopropanes **55** et **58** ont été obtenus avec des rendements comparables (97% et 95%, respectivement).

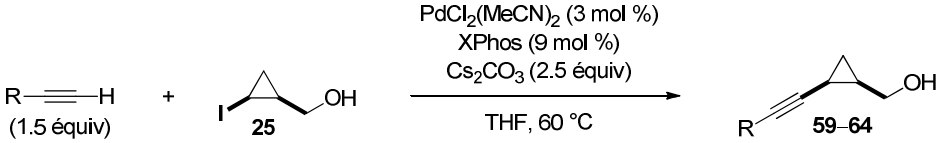
Suite à ces résultats, la généralisation des couplages de Sonogashira impliquant divers iodures cyclopropaniques *cis* ou *trans*-1,2-disubstitués et différents partenaires acétyléniques a été entreprise.

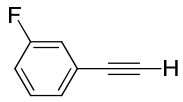
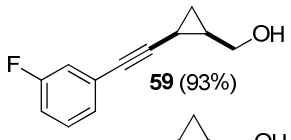
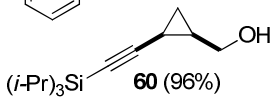
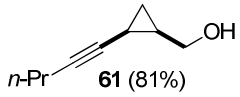
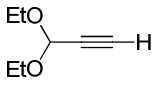
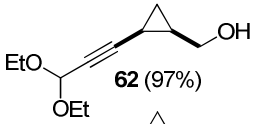
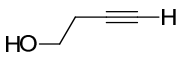
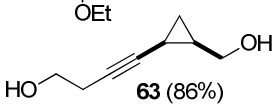
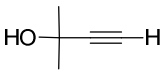
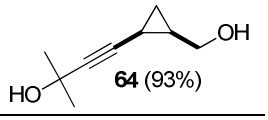
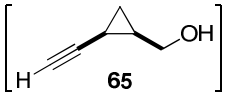
1.2 - Couplages de Sonogashira de 2-iodocyclopropylméthanols 1,2-disubstitués avec divers alcynes terminaux

1.2.1 - Couplages de Sonogashira impliquant le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol 25 et son éther de *p*-méthoxybenzyle 56

Le couplage de Sonogashira impliquant le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol **25** a été généralisé à une grande variété de partenaires acétyléniques. Dans tous les cas étudiés, les *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanols correspondants **59**–**64** ont été obtenus avec de très bons rendements (81–97%) et rétention de configuration.[259] La réaction est compatible non seulement avec des alcynes terminaux substitués par un groupement aromatique (Tableau 13, entrée 1), mais aussi triisopropylsilyle (Tableau 13, entrée 2) ou même un groupement alkyle (Tableau 13, entrée 3), éventuellement substitué par une fonction acétal (Tableau 13, entrée 4) ou un alcool libre (Tableau 13, entrées 5 et 6). Lorsque le 2-méthyl-3-yn-2-ol a été utilisé comme partenaire, le *cis*-2-alcynylcyclopropylméthanol correspondant **64** a été obtenu avec un rendement moyen (49%) quand la réaction est conduite à 60 °C. Ce résultat est surement dû à la formation de l'alcyne terminal **65** résultant de l'élimination d'une molécule d'acétone dans le produit de couplage **64**. En diminuant la température de réaction à 40 °C, le produit de couplage **64** a alors été obtenu avec un très bon rendement de 93%, bien que le couplage soit plus lent (21 h) (Tableau 13, entrée 6).

Tableau 13 : Couplages de Sonogashira impliquant le *cis*-2-iodocyclopropylméthanol 25.



Entrée	R—≡—H	Temps	Produit (rdt)
1		2 h	 **59** (93%)
2	$(i\text{-Pr})_3Si$—≡—H	2 h	 **60** (96%)
3	*n*-Pr—≡—H	3 h	 **61** (81%)
4		5.5 h	 **62** (97%)
5		2.5 h	 **63** (86%)
6		21 h (40 °C)	 **64** (93%)  **65**

Remarquons que des temps de réaction plus importants sont généralement requis lorsque l'alcyne partenaire est encombré en position propargylique. En effet, pour obtenir le complexe alcynylcyclopropylpalladium(II) **B**, la complexation de la triple liaison de l'alcyne terminal par le complexe d'iodure de cyclopropylpalladium(II) **A** (engendré par addition oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-iode de **25**) doit avoir lieu pour que celui soit déprotoné par la base. L'élimination réductrice du complexe **B** implique un substituant cyclopropyle (hybridation partielle sp^2) et un groupement alcynyle (hybridation sp) ce qui la rend en principe plus favorable que celle des couplages de Suzuki-Miyaura [cyclopropyl–C(sp^2)] (Schéma 130).[260]

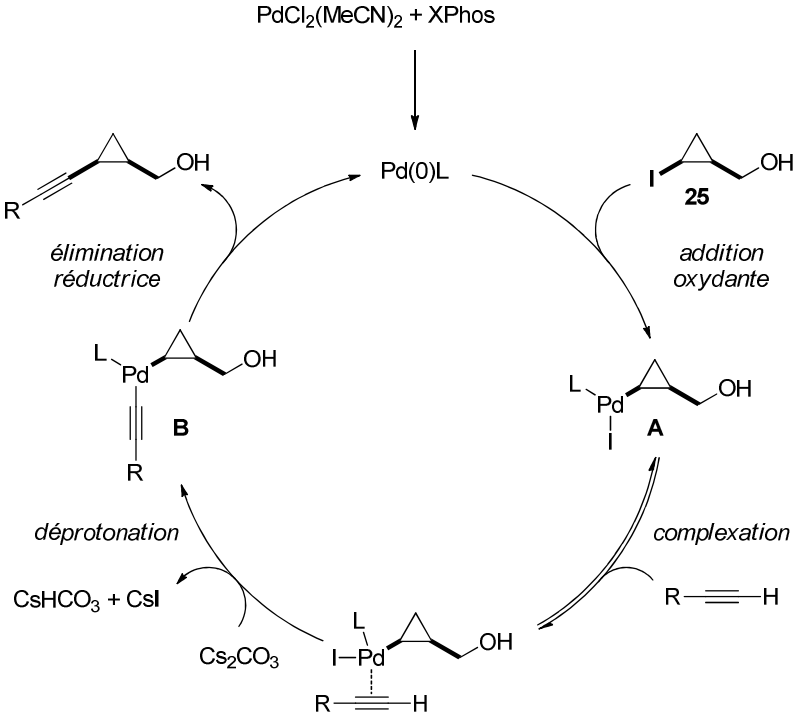
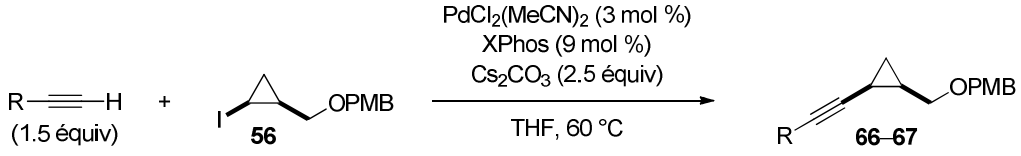


Schéma 130

Afin de confirmer que le groupement hydroxyle n'a aucune influence dans la réaction, le couplage de Sonogashira de l'éther de *p*-méthoxybenzyle du *cis*-2-iodocyclopropyl-méthanol **56** avec le phénylacétylène, décrit précédemment, a été généralisé à d'autres partenaires acétyléniques. Que l'alcyne terminal soit substitué par un groupement *n*-propyle ou 2-hydroxyéthyle, les *cis*-2-alcynylcyclopropanes correspondants **66** et **67** ont été obtenus avec de bons rendements (86% et 93%, respectivement) et rétention de configuration (Tableau 14).

[260] Pour des études sur le mécanisme du couplage de Sonogashira sans sel de cuivre, voir : (a) Tougerti, A.; Negri, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666–676. (b) Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenäs, H.; Mårtensson, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 2490–2498.

Tableau 14 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 56.



Entrée	R—≡—H	Temps	Produit (rdt)
1	*n*-Pr—≡—H	5 h	*n*-Pr, OPMB, **66** (86%)
2	HO—≡—H	2.5 h	HO, OPMB, **67** (93%)

L'alcynylcyclopropane **67** étant curieusement instable, il a été acétylé (Ac_2O, DMAP cat., Et_3N, Et_2O, ta) pour conduire au composé stable **68** avec un bon rendement de 83% (Schéma 131).

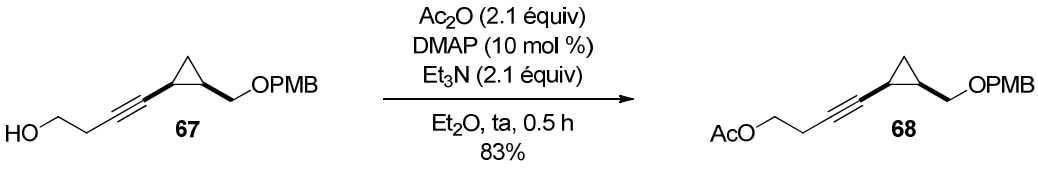
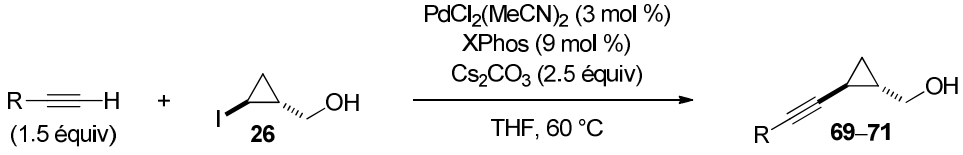


Schéma 131

1.2.2 - Couplages de Sonogashira impliquant le *trans*-2-iodocyclopropylméthanol 26

Afin de vérifier la stéréospécificité du couplage de Sonogashira, le *trans*-2-iodo-cyclopropylméthanol **26**, préparé précédemment, a été testé comme substrat. Dans les conditions optimisées, les couplages de l'iodure cyclopropanique **26** avec plusieurs alcynes terminaux représentatifs (substitués par un groupement phényle, *n*-propyle ou triisopropylsilyle) ont conduit aux *trans*-2-alcynylcyclopropylméthanols **69**–**71** avec de bons rendements (72–86%) et rétention de configuration (Tableau 15).[259]

Tableau 15 : Couplages de Sonogashira impliquant le *trans*-2-iodocyclopropylméthanol 26.



Entrée	R—≡—H	Temps	Produit (rdt)
1	Ph—≡—H	3 h	Ph, OH, **69** (86%)
2	*n*-Pr—≡—H	5 h	*n*-Pr, OH, **70** (72%)
3	(*i*-Pr)$_3$Si—≡—H	5 h	(*i*-Pr)$_3$Si, OH, **71** (74%)

Les résultats obtenus avec les 2-iodocyclopropylméthanols *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués **25** et **26**, respectivement, montrent que le couplage de Sonogashira implique un processus stéréospécifique (avec rétention de configuration) comme observé précédemment lors des couplages de Suzuki-Miyaura impliquant de tels substrats (chapitre 1, section 3.3.2.1).[198]

Dans le but d'étendre le champ d'application des couplages de Sonogashira et de déterminer ses éventuelles limites, nous avons examiné la réactivité des iodures cyclopropaniques comportant un substituant supplémentaire en position C1 (substrat de type **C**), C2 (substrat de type **D**) ou C3 (substrat de type **E**) (Figure 9).

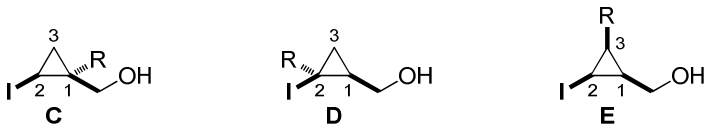


Figure 9

2 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropyl-méthanols trisubstitués

2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

La synthèse d'un 2-iodocyclopropylméthanol 1,1,2-trisubstitué de type **C** a été réalisée à partir de l'alcool propargylique. L'addition du bromure de méthylmagnésium en présence d'une quantité catalytique d'iodure cuivreux (Et_2O, -15 °C à ta), suivie d'une iodolyse a permis d'obtenir l'iodure vinylique **72** avec un bon rendement (77%).[261] Ce dernier a été engagé dans une cyclopropanation réalisée dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa (ICH_2Cl, Et_2Zn, CH_2Cl_2, -15 °C) pour conduire à l'iodure cyclopropanique **73**, possédant un centre quaternaire en β de l'iode, avec un rendement moyen de 42% (Schéma 132).

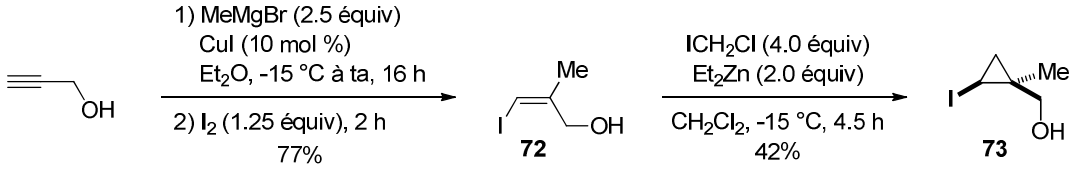


Schéma 132

[261] Duboudin, J. G.; Jousseaume, B.; Bonakdar, A.; Saux, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 227–232.

Afin de préparer un 2-iodocyclopropylméthanol 1,2,2-trisubstitué de type **D**, le 2-butyne-1,4-diol a tout d'abord été monoprotégé par action du bromure de *p*-méthoxybenzyle (KOH, DMSO, 0 °C à ta) pour fournir l'alcool **74** (74%).[262] L'hydroalumination de la triple liaison par action du Red-Al (Et_2O, 0 °C à ta),[263] suivie de l'iodolyse de la liaison carbone-aluminium par action du diiode, a ensuite mené à l'iodure vinylique trisubstitué **75** de configuration (*Z*) avec un bon rendement de 77%. Les tentatives de cyclopropanation du composé **75** dans les conditions de Simmons-Smith-Furukawa (ICH_2Cl, Et_2Zn, CH_2Cl_2) n'ont pas permis la synthèse du cyclopropane désiré **76**. En effet, quelles que soient les conditions de température et de traitement du milieu réactionnel utilisées, seul un mélange complexe (inexploitable) de produits a été invariablement obtenu bien que la réaction semble relativement propre, par analyse du milieu réactionnel par CCM, avant hydrolyse (NH_4Cl ou HCl aq.) et isolement du produit. C'est finalement l'utilisation de conditions de cyclopropanation décrites par Charette (CH_2I_2, Et_2Zn, DME, CH_2Cl_2)[170] qui a permis d'obtenir l'iodure cyclopropanique 1,2,2-trisubstitué **76**, possédant un centre quaternaire en α de l'iode, avec une rendement moyen de 50% (Schéma 132). Dans ces conditions, l'addition de DME permet probablement de diminuer l'acidité de Lewis du carbénoïde $Zn(CH_2I)_2$ et d'empêcher ainsi la formation de produits secondaires.[264]

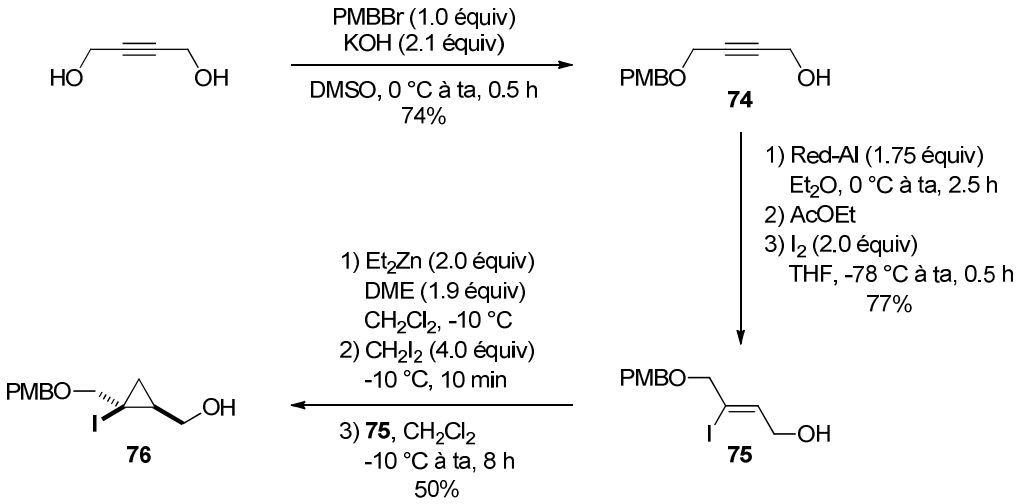


Schéma 133

Finalement un 2-iodocyclopropylméthanol 1,2,3-trisubstitué de type **E** a été préparé à partir du (*Z*)-2-butène-1,4-diol. Après monoprotection par action du bromure de *p*-méthoxybenzyle (KOH, DMSO, 0 °C à ta), l'alcool **77** obtenu (79%) a été engagé dans une

[262] Druais, V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 516–519.
[263] Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597.
[264] Le complexe $[Zn(CH_2I)_2]$•DME a été caractérisé par spectroscopie RMN, voir : Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2592–2602.

cyclopropanation avec un carbénoïde *gem*-dizincique (engendré *in situ* par réaction entre le diéthylzinc et l'iodoforme) suivie de l'iodolyse de la liaison carbone-zinc de l'organozincique résultant **78** par action du diiode. L'iodure cyclopropanique *cis*-1,2,3-trisubstitué **79** a alors été isolé avec un bon rendement de 64% (Schéma 134).[30a]

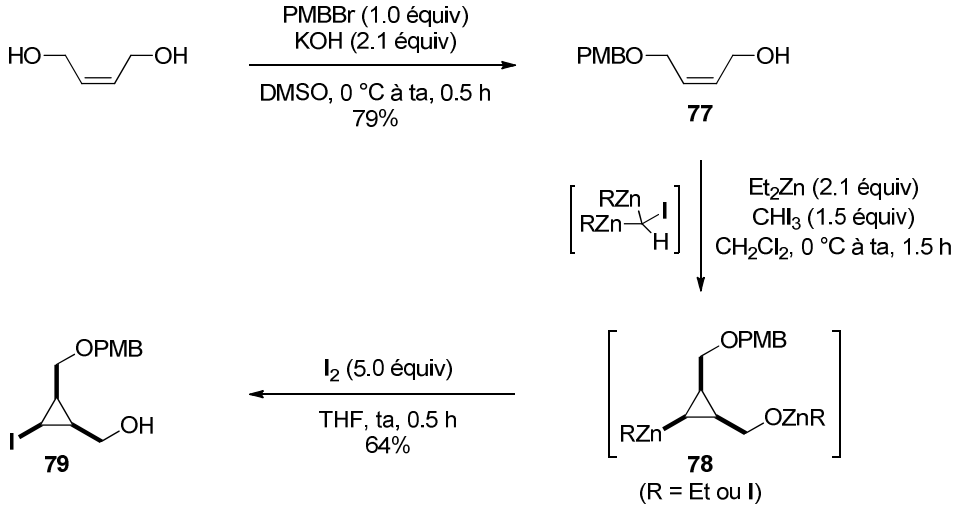


Schéma 134

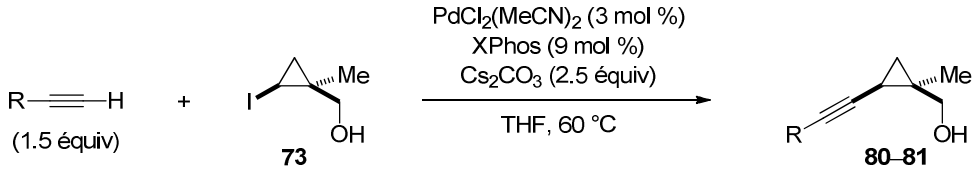
Les 2-iodocyclopropylméthanols trisubstitués **73**, **76**, et **79** ainsi synthétisés ont donc été utilisés comme substrats dans des couplages de Sonogashira avec divers alcynes terminaux.

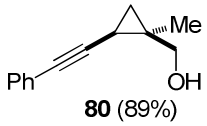
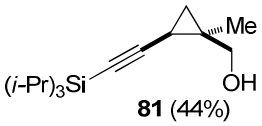
2.2 - Couplages de Sonogashira impliquant des 2-iodocyclopropyl-méthanols trisubstitués

2.2.1 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique 73

L'iodure cyclopropanique **73** a été couplé avec le phénylacétylène et le triisopropylsilylacétylène pour conduire aux alcynylcyclopropanes correspondants **80** et **81**. Dans le cas du phénylacétylène, le produit de couplage **80** a été obtenu après 3 h de réaction dans les conditions habituelles et a été isolé avec un très bon rendement de 89% (Tableau 16, entrée 1). Par contre, lorsque le triisopropylsilylacétylène a été utilisé comme partenaire, un temps de réaction beaucoup plus long (40 h) s'est révélé nécessaire et l'alcynylcyclopropane **81** a été isolé avec un rendement moyen de 44% (Tableau 16, entrée 2).

Tableau 16 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 73.



Entrée	R—≡—H	Temps	Produit (rdt)
1	Ph—≡—H	3 h	 **80** (89%)
2	(*i*-Pr)$_3$Si—≡—H	40 h	 **81** (44%)

2.2.2 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique 76

Dans le cas de l'iodure cyclopropanique **76**, le couplage avec le phénylacétylène s'est révélé plus difficile. En effet, la réaction est incomplète après 27 h de chauffage dans le THF à 60 °C (**82**/**76** = 85/15). Le substrat **76** n'ayant pas réagi et l'alcynylcyclopropane **82** formé n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice. De plus, si on augmente le temps de réaction, un troisième produit (non identifié, inséparable) est alors formé. Les couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 1,2,2-trisubstitué **76** n'ont donc pas pu être optimisés (Schéma 135).

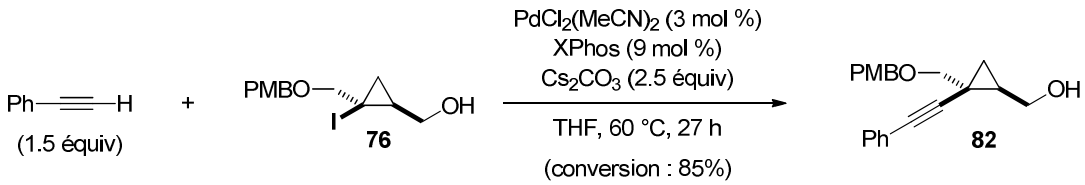


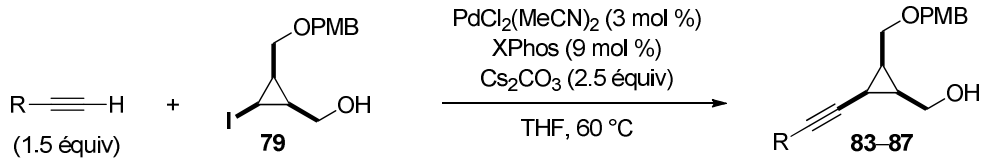
Schéma 135

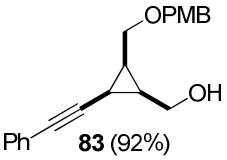
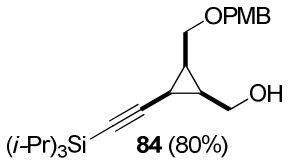
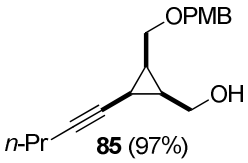
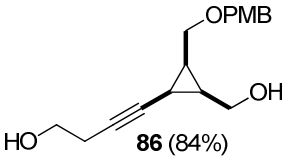
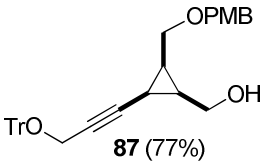
Ce résultat montre que la présence d'un substituant en α de l'atome d'iode ralentit l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-iode en raison de l'encombrement stérique.

2.2.3 - Réactivité de l'iodure cyclopropanique 79

Pour conclure cette étude, la réactivité de l'iodure cyclopropanique **79** a été examinée. Le composé **79** a été couplé avec des alcynes terminaux substitués par un groupement phényle (Tableau 17, entrée 1), triisopropylsilyle (Tableau 17, entrée 2) ou même alkyle (Tableau 17, entrée 3), éventuellement porteur d'une fonction alcool libre (Tableau 17, entrée 4) ou protégée sous la forme d'éther de trityle (Tableau 17, entrée 5). Les alcynylcyclopropanes *cis*-1,2,3-trisubstitués correspondants **83**–**87** ont été isolés avec de bons rendements (77-97%).

Tableau 17 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 79.



Entrée	R—≡—H	Temps	Produit (rdt)
1	Ph—≡—H	3 h	 **83** (92%)
2	(*i*-Pr)$_3$Si—≡—H	18 h	 **84** (80%)
3	*n*-Pr—≡—H	4.5 h	 **85** (97%)
4	HO—≡—H	5 h	 **86** (84%)
5	TrO—≡—H	6 h	 **87** (77%)

Malgré la présence de deux substituants en *cis* de l'iode, la réaction de couplage a lieu relativement rapidement (3–6 h) sauf dans le cas du triisopropylsilylacétylène qui requiert un temps de réaction plus long (18 h) en raison de l'encombrement stérique important du groupement triisopropylsilyle.

Ainsi, nous avons pu décrire les premiers exemples de couplages de Sonogashira impliquant des iodures cyclopropaniques diversement substitués avec une grande variété d'alcynes terminaux et étendre ainsi le champ d'application des couplages pallado-catalysés impliquant cette famille de partenaires électrophiles. Jusqu'à présent, les substrats utilisés ont été des cyclopropylméthanols, éventuellement protégés sous la forme d'éthers. Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de dérivés de l'acide 2-iodocyclopropane-carboxylique comme partenaires électrophiles.

3 - Couplages de Sonogashira impliquant des dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de 2-iodocyclopropanecarboxamides (Z = NR^1R^2) ou -carboxylates (Z = OR^1) de type **F** dans la réaction de couplage de Sonogashira développée précédemment, dans le but d'obtenir les 2-alcynylcyclopropane-carboxamides ou -carboxylates correspondants **G** avec rétention de configuration. L'un des problèmes susceptibles d'être rencontrés est la β-élimination de l'atome d'iode initiée par déprotonation de l'hydrogène acide en α du groupement carbonyle. Cette réaction secondaire engendrerait alors les cyclopropènecarboxamides ou -carboxylates **H** peu stables (Schéma 136).

L'hydroalcynylation pallado-catalysée de cyclopropènes a déjà été décrite mais uniquement dans le cas de substrats dépourvus de substituants sur la double liaison (chapitre 1, section 2.1.2). Si le palladium est également susceptible de catalyser l'hydroalcynylation des cyclopropènes **H**, alors la réaction pourrait mener aux 2-alcynyl-cyclopropanecarboxamides ou -carboxylates **G** par un mécanisme totalement différent des couplages de Sonogashira (Schéma 136). Cependant, si ce second processus opère, les isomères *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués des substrats de type **F** devraient alors conduire au même produit **G** de configuration *trans*, plus stable thermodynamiquement, ce qui permettrait ainsi de conclure quant au mécanisme de la réaction.

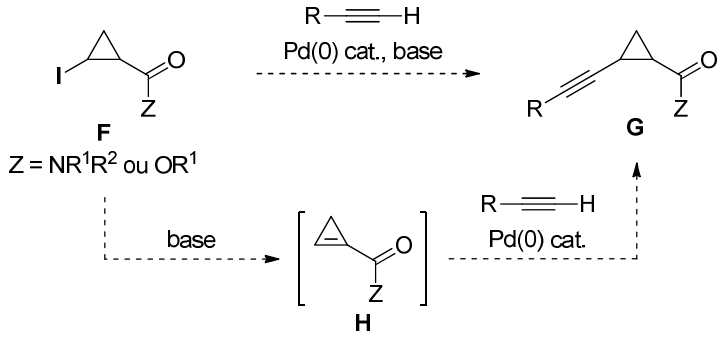


Schéma 136

3.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

La synthèse des substrats requis pour l'étude a été entreprise à partir des 2-iodocyclopropylméthanols *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués **25** et **26**, respectivement. Ces composés ont été oxydés par le réactif de Jones (acétone, ta) pour conduire aux acides carboxyliques *cis*- et *trans*-1,2-disubstitués correspondants **88** et **89** avec de bons rendements (Schéma 137).

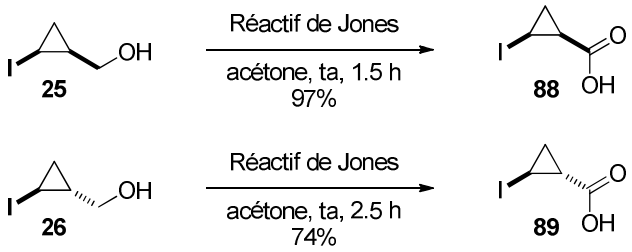


Schéma 137

Ces acides carboxyliques ont ensuite été couplés avec différentes amines. Ainsi, la réaction entre l'acide carboxylique **88** et la *p*-méthoxybenzylamine ou l'acétal de l'aminoacétaldéhyde dans des conditions standards (EDCI, HOBt cat., *i*-Pr_2NEt, CH_2Cl_2, ta) a permis d'obtenir les amides *N*-substitués **90** et **91** avec des rendements respectifs de 87% et 88% (Schéma 138).

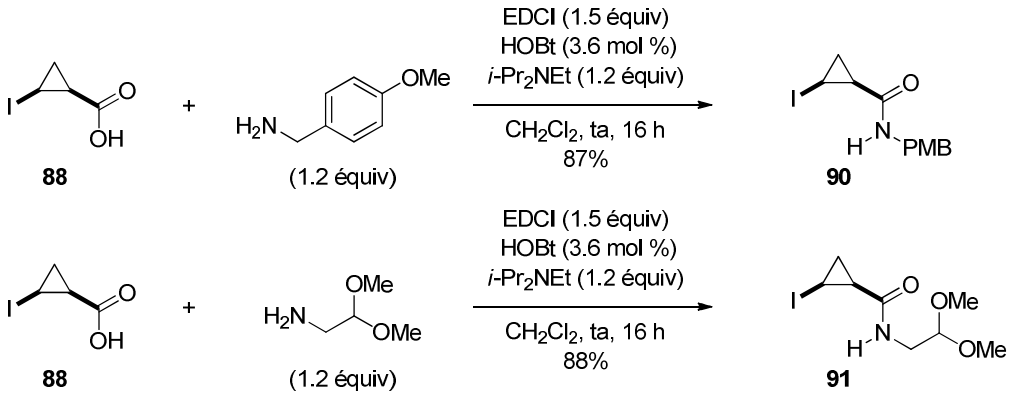


Schéma 138

L'acide carboxylique **88** a également été couplé avec le chlorhydrate de la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine (CDI, CH_2Cl_2, ta)[265] ou avec la *N*-allyl-*p*-méthoxy-benzylamine[266] (DCC, DMAP cat., *i*-Pr_2NEt, CH_2Cl_2, ta) pour conduire à l'amide de Weinreb **92** (86%) et à l'amide *N*,*N*-disubstitué **93** (77%), respectivement (Schéma 139).

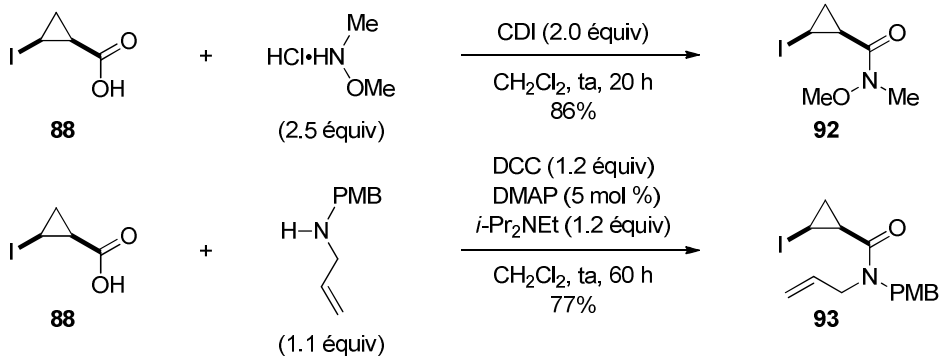


Schéma 139

[265] Scott, M. E.; Bethuel, Y.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1482–1483.
[266] Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268–2272.

L'acide carboxylique *trans*-1,2-disubstitué **89**, requis pour déterminer ultérieurement sans ambiguïté le mécanisme de la réaction, a été engagé dans un couplage peptidique (EDCI, HOBt cat., *i*-Pr_2NEt, CH_2Cl_2, ta) avec la *p*-méthoxybenzylamine pour fournir l'amide *N*-substitué **94** (74%) (Schéma 140).

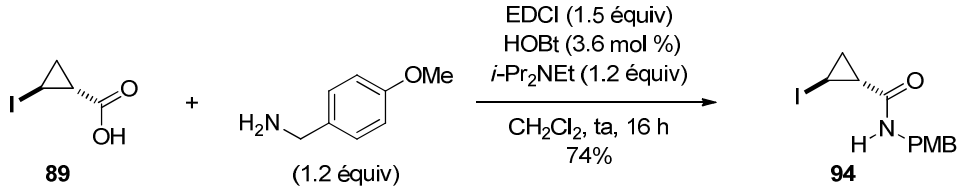


Schéma 140

D'autre part, le 2-iodocyclopropanecarboxylate de méthyle **95** a été préparé par méthylation de l'acide carboxylique **88** par action du (triméthylsilyl)diazométhane avec un bon rendement de 87% (Schéma 141).[267]

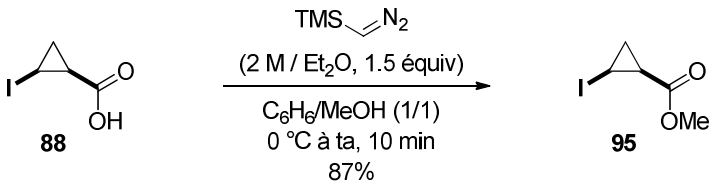


Schéma 141

Disposant des 2-iodocyclopropanecarboxamides *cis*-**90–93** et *trans*-**94**-1,2-disubstitués ainsi que de l'ester méthylique **95**, la faisabilité des couplages de Sonogashira impliquant ces substrats a été étudiée.

3.2 - Couplages de Sonogashira impliquant des dérivés de l'acide 2-iodo-cyclopropanecarboxylique

3.2.1 - Etude préliminaire[268]

Dans les conditions développées précédemment pour les 2-iodocyclopropylméthanols [$PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %), XPhos (9 mol %), Cs_2CO_3 (2.5 équiv), THF, 60 °C], la formation du produit de couplage **96** n'a pas été observée lors de la réaction entre le *cis*-2-iodo-cyclopropanecarboxamide **90** et le phénylacétylène, le substrat **90** ayant été presque intégralement récupéré (Schéma 142).

[267] Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475–1478.
[268] Les résultats décrits dans cette section ont été obtenus en collaboration avec Alexis Archambeau que j'ai eu l'occasion d'encadrer durant son stage de Master 2.

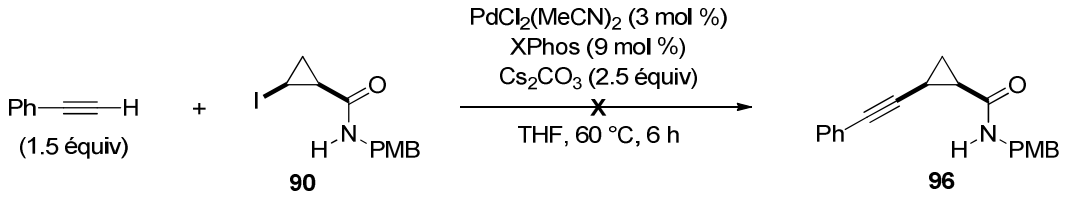


Schéma 142

Le couplage de Sonogashira du *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **90** avec le phénylacétylène est donc plus difficile à réaliser que celui d'un 2-iodocyclopropylméthanol. Il est possible que la fonction amide engendre un encombrement stérique plus important que le groupement hydroxyméthyle, ce qui aurait pour effet de ralentir non seulement l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-iode de l'iodure cyclopropanique **90**, mais aussi la complexation de l'alcyne terminal au complexe d'iodure de cyclopropylpalladium(II) **I** ainsi engendré (voir mécanisme, Schéma 130).

Il est également possible qu'après addition oxydante du palladium(0), la coordination de l'atome d'azote au palladium(II) induise sa déprotonation par la base pour mener à un complexe amidocyclopropylpalladium(II) **J**, peut-être moins réactif que **I** dans le couplage. (Schéma 143).

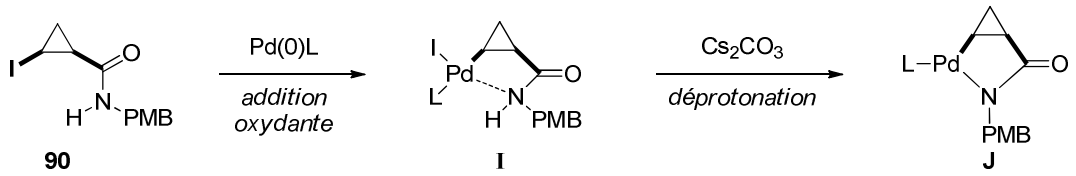


Schéma 143

Nous avons donc envisagé d'effectuer le couplage à température plus élevée (100 °C) dans le toluène dans l'espoir d'accélérer certaines étapes du cycle catalytique. En outre, nous avons observé que le phénylacétylène était intégralement consommé au cours de l'essai précédemment réalisé, probablement par formation compétitive d'oligomères dont la structure n'a pas été déterminée. Cette réaction secondaire avait déjà été mentionnée par Buchwald *et al.* lors de couplages de Sonogashira sans sel de cuivre entre des chlorures aromatiques et le phénylacétylène. Ce problème avait été résolu en réalisant une addition lente de l'alcyne terminal dans le milieu réactionnel.[258]

En utilisant le même système catalytique que précédemment mais en opérant dans le toluène à 100 °C et en réalisant une addition lente (en 2 h) du phénylacétylène,[269] le *cis*-2-alcynylcyclopropanecarboxamide **96** a été obtenu avec un excellent rendement de 96% (Schéma 144).

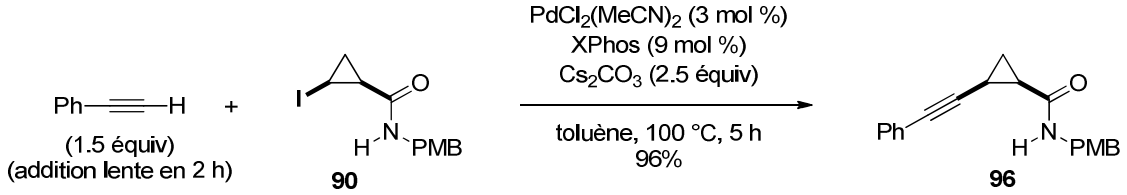


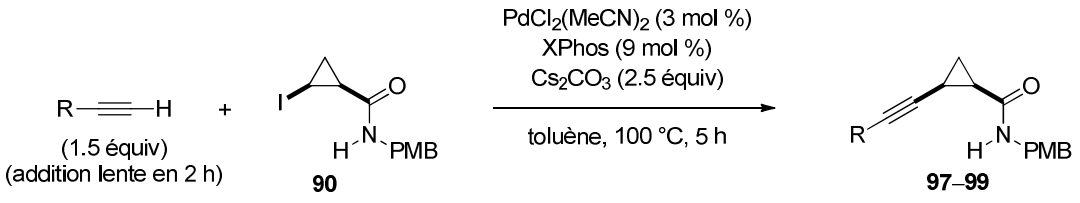
Schéma 144

La généralisation de ce couplage à divers partenaires acétyléniques ainsi qu'à d'autres dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique a ensuite été examinée.

3.2.2 - Réactivité des 2-iodocyclopropanecarboxamides 90 et 94

Dans les conditions optimisées précédemment (addition lente de l'alcyne terminal en 2 h, toluène, 100 °C), le *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **90** a été couplé avec divers partenaires acétyléniques substitués par un groupement triisopropylsilyle (Tableau 18, entrée 1) ou *n*-alkyle (Tableau 18, entrée 2) ou par l'acétal diéthylique du propynal (Tableau 18, entrée 3). Dans tous les cas, les *cis*-2-alcynylcyclopropanecarboxamides correspondants **97**–**99** ont été obtenus avec de très bons rendements (78–98%).

Tableau 18 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 90.

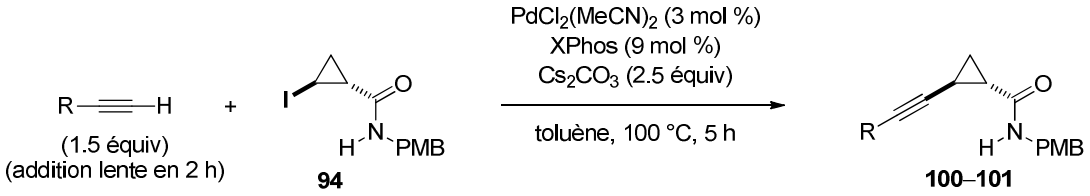


Entrée	R—≡—H	Produit (rdt)
1	(*i*-Pr)$_3$Si—≡—H	**97** (78%)
2	*n*-Pent—≡—H	**98** (98%)
3	EtO, EtO	**99** (87%)

[269] Une addition fractionnée, à intervalles réguliers, a été réalisée à partir d'une solution stock de phénylacétylène dans le toluène.

Le *trans*-2-iodocyclopropanecarboxamide **94** a pour sa part été couplé avec le phénylacétylène (Tableau 19, entrée 1) et le 1-heptyne (Tableau 19, entrée 2) pour conduire aux alcynylcyclopropanes correspondants **100** (92%) et **101** (76%).

Tableau 19 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 94.



Entrée	R—≡—H	Produit (rdt)
1	Ph—≡—H	**100** (92%)
2	*n*-Pent—≡—H	**101** (76%)

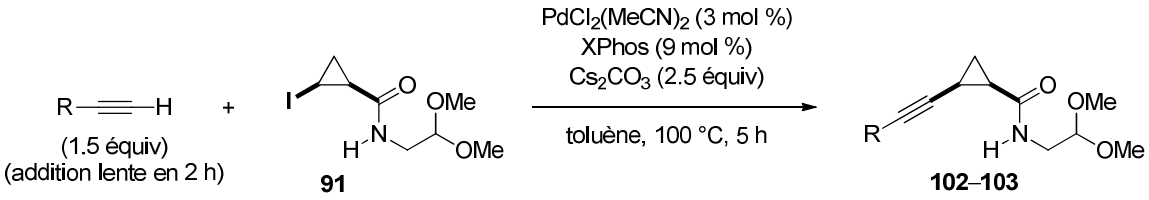
L'analyse des spectres RMN ^{1}H des alcynylcyclopropanes **100** et **101** a montré sans ambiguïté que ces composés étaient les épimères des alcynylcyclopropanes **96** et **98**, précédemment synthétisés, et leur configuration relative a également pu être attribuée par cette méthode. Ce résultat confirme que les couplages de Sonogashira de 2-iodocyclopropanecarboxamides impliquent un processus stéréospécifique avec rétention de configuration, ce qui exclut la formation éventuelle de cyclopropènecarboxamides de type **H** comme intermédiaires dans ces conditions.

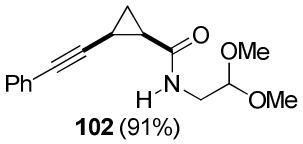
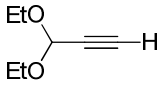
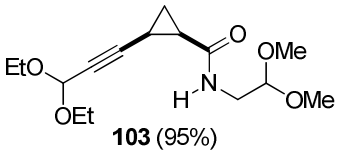
Afin de clore notre étude, d'autres dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique ont été utilisés comme partenaires de couplage.

3.2.3 - Réactivité d'autres dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique

Dans les conditions optimisées précédemment (addition lente de l'alcyne en 2 h, toluène, 100 °C), le *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide **91** a été couplé avec le phénylacétylène (Tableau 20, entrée 1) et avec l'acétal diéthylique du propynal (Tableau 20, entrée 2). Les alcynylcyclopropanes *cis*-1,2-disubstitués **102** et **103** ont été obtenus avec de très bons rendements de 91% et 95%, respectivement.

Tableau 20 : Couplages de Sonogashira impliquant l'iodure cyclopropanique 91.



Entrée	R—≡—H	Produit (rdt)
1	Ph—≡—H	 **102** (91%)
2		 **103** (95%)

Le champ d'application du couplage de Sonogashira a ensuite été étendu à l'amide de Weinreb **92**. Dans les conditions optimisées, le couplage avec le phénylacétylène a conduit à l'alcynylcyclopropane correspondant **104** avec un très bon rendement de 89% (Schéma 145).

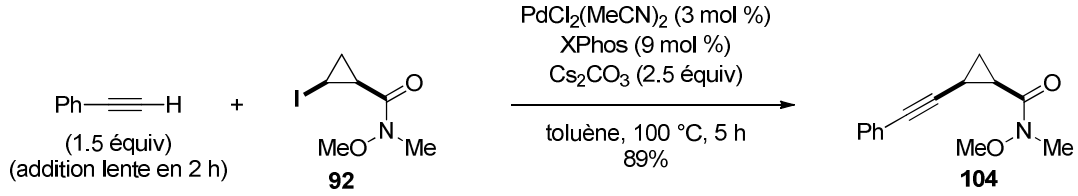
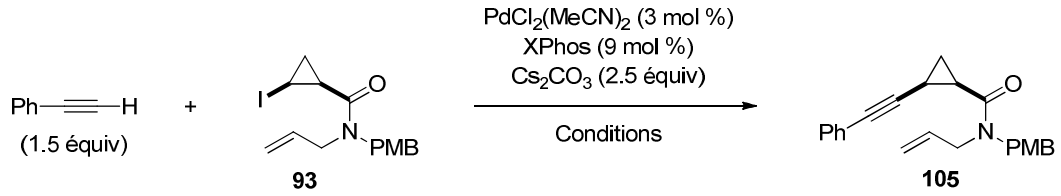


Schéma 145

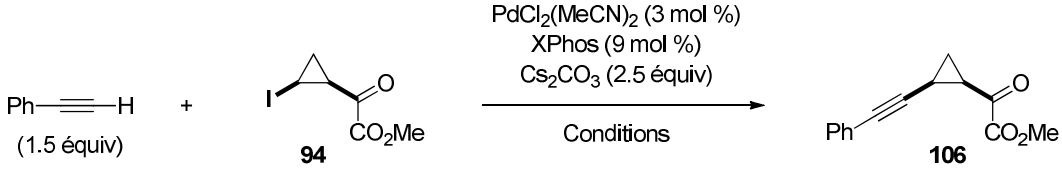
L'amide *N*,*N*-disubstitué **93** a également été engagé dans un couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène. Dans ce cas, l'addition lente du partenaire acétylénique n'est pas nécessaire et le couplage a été réalisé soit dans le toluène (100 °C, 2.5 h) soit dans le THF (60 °C, 14 h) pour conduire à l'alcynylcyclopropane correspondant **105** avec de très bons rendements de 94% et 88%, respectivement (Schéma 146). Le fait que l'addition lente ne soit pas nécessaire dans le cas du substrat **93** semble confirmer que c'est bien la présence d'un proton acide sur l'atome d'azote de l'amide qui était à l'origine des problèmes de réactivité initialement rencontrés dans les couplages impliquant le *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide *N*-substitué **90**. Notons que ceci n'a pas été systématiquement vérifié dans le cas des autres substrats (amide *cis*-1,2-disubstitué **91**, *trans*-1,2-disubstitué **94** ou amide de Weinreb **92**).



Conditions	Rendement
toluène, 100 °C, 2.5 h	94%
THF, 60 °C, 14 h	88%

Schéma 146

Le *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylate de méthyle **94** s'est révélé être un partenaire possible pour les couplages de Sonogashira. Dans ce cas, l'addition lente du phénylacétylène n'a pas non plus été nécessaire, ce qui confirme le résultat précédent. La réaction a pu être réalisée dans le toluène (100 °C, 1 h) ou dans le THF (60 °C, 2 h) pour fournir l'alcynylcyclopropane correspondant **106** avec de très bons rendements respectifs de 98% et 85% (Schéma 147).



Conditions	Rendement
toluène, 100 °C, 1 h	98%
THF, 60 °C, 2 h	85%

Schéma 147

4 - Bilan

Nous avons montré au cours de cette étude qu'il est possible de réaliser des couplages de Sonogashira pallado-catalysés (sans sels de cuivre) impliquant des iodures cyclopropaniques diversement substitués et fonctionnalisés et ainsi contribué à étendre le champ d'application des couplages avec cette famille de composés cyclopropaniques électrophiles.[270] Dans le cas des 2-iodocyclopropylméthanols substitués, des couplages avec divers partenaires acétyléniques ont été réalisés en présence de $PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %) comme précatalyseur, de XPhos (9 mol %) comme ligand et de Cs_2CO_3 (2.5 équiv) comme base dans le THF à 60 °C. La réaction conduit, avec rétention de configuration, aux alcynylcyclopropanes correspondants avec des rendements allant de bons à excellents

[270] de Carné-Carnavalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956–959.

(44–97%) (Schéma 148). Signalons que les iodures cyclopropaniques substitués en α de l'atome d'iode ne peuvent pas être inclus dans le champ d'application de cette réaction, du moins dans les conditions mises au point, car l'encombrement stérique ralentit considérablement l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-iode.

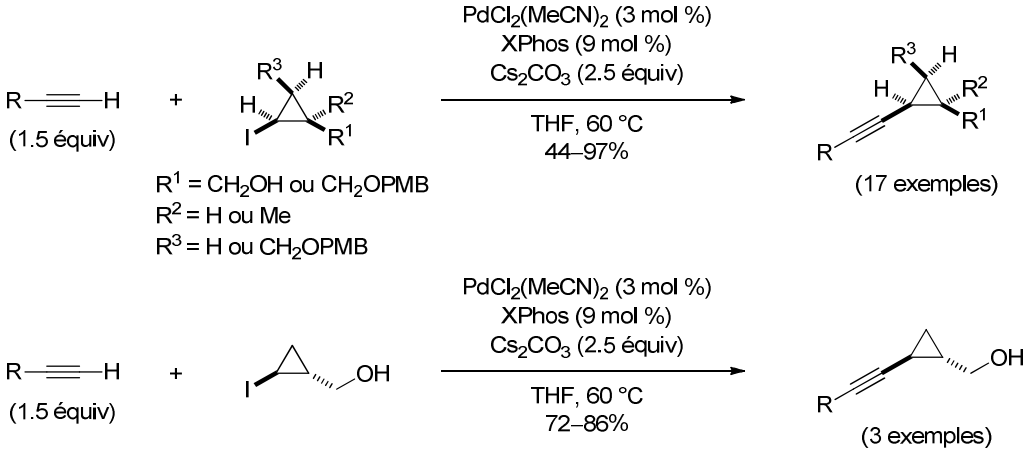


Schéma 148

Le couplage de Sonogashira impliquant des iodures cyclopropaniques a pu être étendu avec succès à des dérivés de l'acide 2-iodocyclopropanecarboxylique (amides et ester méthylique). Dans le cas des amides *N*-monosubstitués, il est nécessaire de modifier légèrement les conditions opératoires en effectuant une addition lente de l'alcyne terminal (afin d'éviter son oligomérisation compétitive) et en menant la réaction à une température plus élevée (toluène, 100 °C). Le couplage de Sonogashira permet de synthétiser, avec rétention de configuration, les dérivés 2-alcynylcyclopropanecarboxyliques correspondants avec de bons rendements (76–98%) (Schéma 149).

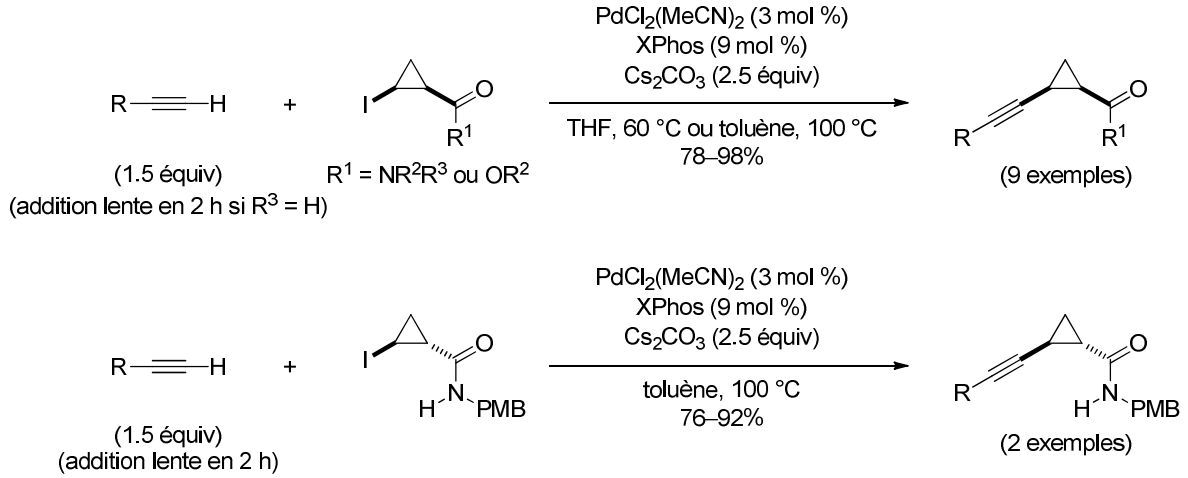


Schéma 149

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à l'application des couplages de Sonogashira impliquant des *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides à la synthèse de composés hétérocycliques azotés possédant un squelette de type 3-azabicyclo-[3.1.0]hexane. En effet, la cyclisation 5-*exo*-dig, en milieu basique, de l'atome d'azote sur la triple liaison conduirait à des énamides pouvant être utilisés comme plateformes pour accéder à des 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes diversement substitués (Schéma 150).

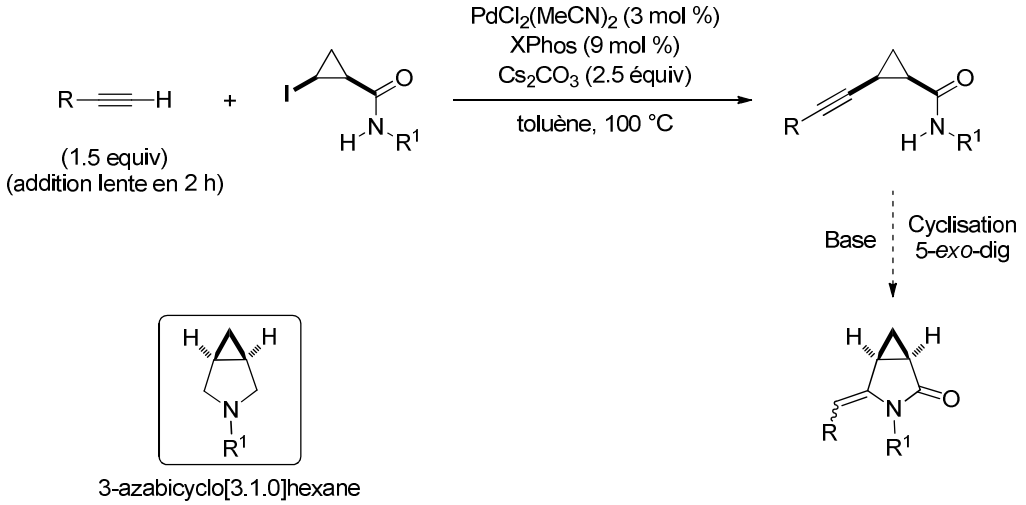


Schéma 150

Chapitre 4 :

Synthèse de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes substitués à partir de *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides

1 - Introduction et contexte bibliographique

Le motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexane est rencontré dans de nombreux composés biologiquement actifs tels que l'**amitifadine**,[9] un triple inhibiteur de recapture des neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine et dopamine) actuellement en phase d'essais cliniques pour le traitement de la dépression, ou la **trovafloxacine**,[271] un antibiotique de la famille des fluoroquinolones autrefois commercialisé par Pfizer (Trovan®) mais dont l'usage a été interrompu en raison de sa toxicité hépatique. Ce motif peut être intégré dans des structures plus complexes telles que celle de l'**indolizomycine**,[272] un antibiotique produit à partir de souches mutantes de *Streptomyces* ou encore la **duocarmycine A**,[273] un produit naturel possédant des propriétés antitumorales (Figure 10).

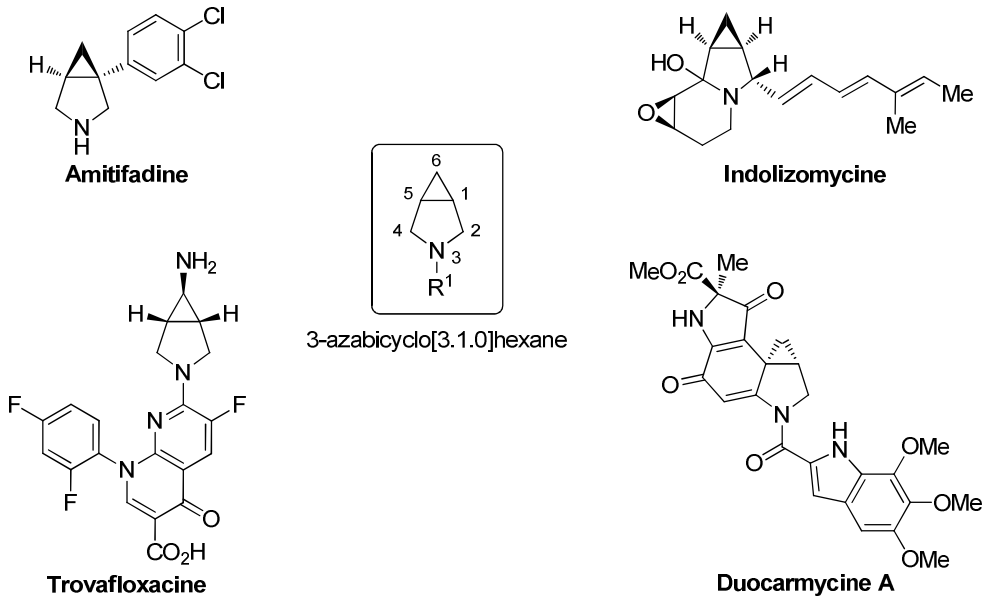


Figure 10

C'est pourquoi de très nombreuses stratégies de synthèse ont été développées pour construire le motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexane.[274] Les énumérer en détail conduirait à une très longue partie bibliographique qui dépasse largement le cadre de nos travaux et les différentes stratégies ont donc été résumées de manière schématique.

[271] (a) Child, J.; Andrews, J.; Boswell, F.; Brenwald, N.; Wise, R. *J. Antimicrob. Chemother.* **1995**, *35*, 869–876. (b) Gootz, T. D.; Zaniewski, R.; Haskell, S.; Schmieder, B.; Tankovic, J.; Girard, D.; Courvalin, P.; Polzer, R. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2691–2697.

[272] (a) Gomi, S.; Ikeda, D.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Yamashita, F.; Hotta, K.; Kondo, S.; Okami, Y.; Umezawa, H.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1491–1494. (b) Yamashita, F.; Hotta, K.; Kurasawa, S.; Okami, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 58–63.

[273] Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Garbaccio, R. M.; Goldberg, J. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 787–828 et références citées.

[274] Krow, G. R.; Cannon, K. C. *Org. Prep. Proc. Intl.* **2000**, *32*, 103–122.

La formation du motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexane en une seule opération, à partir de précurseurs acycliques, constitue une première stratégie possible (Schéma 151). Les méthodes mises au point reposent sur :

- la formation initiale du cycle à cinq chaînons par cyclisation ionique ou radicalaire (5-*exo*-trig) suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire de manière monotope [Schéma 151, voie (a)],[275]
- l'utilisation de réactions de type Kulinkovich intramoléculaire [Schéma 151, voie (b)],[52,276]
- la cyclopropanation intramoléculaire de *N*-allyl α-diazoacétamides catalysée par les complexes de rhodium(II) [Schéma 151, voie (c)],[277]
- des cyclisations d'énynes promues[266,278] ou catalysées[279-282] par des sels ou complexes de métaux de transition [Schéma 151, voie (d)].

[275] (a) Chan, S.; Braish, T. F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9943–9950. (b) Baldovini, N.; Bertrand, M.-P.; Carrière, A.; Nouguier, R.; Plancher, J.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3205–3208. (c) Galeazzi, R.; Geremia, S.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3573–3584. (d) Kamimura, A.; Kadowaki, A.; Yoshida, T.; Takeuchi, R.; Uno, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10330–10334.

[276] (a) Okamoto, S.; Iwakubo, M.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984–6990. (b) Cao, B.; Xiao, D.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1799–1801. (c) Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2485–2487. (d) Faler, C. A.; Cao, B.; Joullié M. M. *Heterocycles* **2006**, *67*, 519–522.

[277] (a) Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalmann, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763–5775. (b) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2179–2184. (c) Hendrata, S.; Bennett, F.; Huang, Y.; Sannigrahi, M.; Pinto, P. A.; Chan, T.-M.; Anderson Evans, C.; Osterman, R.; Buevich, A.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6469–6472.

[278] (a) Watanuki, S.; Mori, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5054–5061. (b) Bertolini, T. M.; Nguyen, Q. H.; Harvey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8675–8678. (c) Barluenga, J.; Tudela, E.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2349–2352.

[279] Pour des exemples de réactions pallado-catalysées, voir : (a) Grigg, R.; Rasul, R.; Redpath, J.; Wilson, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4609–4612. (b) Böhmer, J.; Grigg, R.; Marchbank, J. D. *Chem. Commun.* **2002**, 768–769. (c) Oppolzer, W.; Pimm, A.; Stammen, B.; Hume, W. E. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 623–639. (d) Tong, X.; Beller, M.; Tse, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906–4907. (e) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836–5837. (f) Ohno, H.; Takeoka, Y.; Miyamura, K.; Kadoh, Y.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4763–4766.

[280] Pour des exemples de réactions catalysées par l'or, voir : (a) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032. (b) Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838–5839. (c) Amijs, C. H. M.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 698–700. (d) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11152–11154.

[281] Pour des exemples de réactions catalysées par d'autres métaux de transition, voir : (a) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456–9462. (b) Feng, J.-J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7304–7307. (c) référence 47b.

[282] Pour des revues sur les cycloisomérisations d'énynes, voir : (a) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382. (b) références 47a et 48.

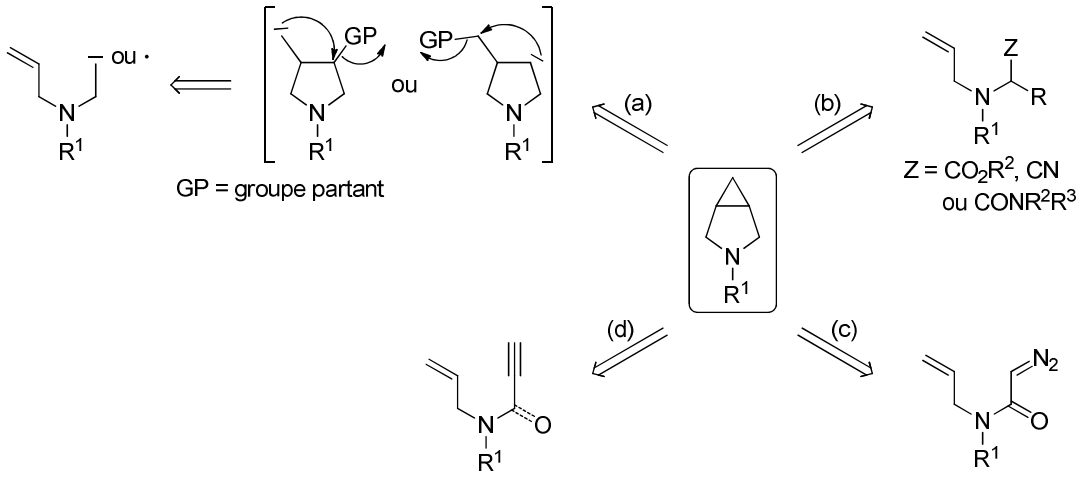


Schéma 151

Toutefois, les stratégies les plus décrites sont celles qui impliquent la formation du motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexane à partir de précurseurs possédant soit l'hétérocycle à cinq chaînons, soit le cycle à trois chaînons déjà formés.

La formation du cycle à trois chaînons à partir de composés hétérocycliques est réalisée de façon classique par cyclopropanation de Δ^3-pyrrolines par des carbènes ou des carbénoïdes métalliques,[283] ou par réaction de Kulinkovich–de Meijere intermoléculaire avec des amides [Schéma 152, voie (a)].[284] Des γ-lactames ou des maléimides α,β-insaturés ont également été cyclopropanés par des ylures de soufre,[285] ou encore par addition conjuguée suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire à partir de carbanions stabilisés substitués par un groupe partant [Schéma 152, voie (b)].[286]

La formation du cycle azoté à cinq chaînons à partir de composés cyclopropaniques substitués de façon appropriée peut être réalisée par attaque nucléophile de l'atome d'azote

[283] (a) Mustafa, A.; Zayed, S. M. A. D.; Khattab, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 145–149. (b) Lunn, G.; Banks, B. J.; Crook, R.; Feeder, N.; Pettman, A.; Sabnis, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4608–4611. (c) Brighty, K. E.; Castaldi, M. J. *Synlett* **1996**, 1097–1099. (d) Renslo, A. R.; Jaishankar, P.; Venkatachalam, R.; Hackbarth, C.; Lopez, S.; Patel, D. V.; Gordeev, M. F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5009–5024. (e) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; La Rosa, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2010–2017.

[284] (a) de Meijere, A.; Williams, C. M.; Kourdioukov, A.; Sviridov, S. V.; Chaplinski, V.; Kordes, M.; Savchenko, A. I.; Stratmann, C.; Noltemeyer, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3789–3801. (b) Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593–6600.

[285] (a) Izzo, P. T. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1713–1715. (b) Es-Sayed, M.; Devine, P.; Burgess, L. E.; de Meijere, A.; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 141–142. (c) Zhang, R.; Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 547–555. (d) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4639–4642. (e) Micheli, F.; Cavanni, P.; Arban, R.; Benedetti, R.; Bertani, B.; Bettati, M.; Bettelini, L.; Bonanomi, G.; Braggio, S.; Checchia, A.; Davalli, S.; Di Fabio, R.; Fazzolari, E.; Fontana, S.; Marchioro, C.; Minick, D.; Negri, M.; Oliosi, B.; Read, K. D.; Sartori, I.; Tedesco, G.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Visentini, F.; Zocchi, A.; Zonzini, L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2534–2551.

[286] (a) Braish, T. F.; Castaldi, M.; Chan, S.; Fox, D. E.; Keltonic, T.; McGarry, J.; Hawkins, J. M.; Norris, T.; Rose, P. R.; Sieser, J. E.; Sitter, B. J.; Watson Jr, H. *Synlett* **1996**, 1100–1102. (b) Norris, T.; Braish, T. F.; Butters, M.; DeVries, K. M.; Hawkins, J. M.; Massett, S. S.; Rose, P. R.; Santafianos, D.; Sklavounos, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1615–1622. (c) Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Synlett* **2003**, 1704–1706. (d) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393–10394.

(amine ou amide déprotoné) sur un atome de carbone électrophile substitué par un groupement carbonyle ou par un groupe partant [Schéma 152, voies (c) et (d)].[287]

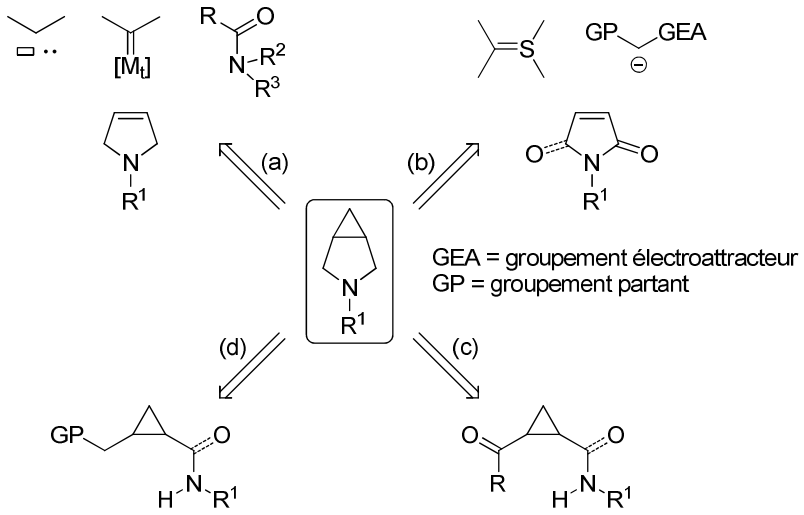


Schéma 152

Evidemment, à partir de composés possédant déjà le squelette 3-azabicyclo-[3.1.0]hexane, des transformations de groupements fonctionnels peuvent être utilisées pour introduire les substituants désirés. Les imides bicycliques **A**, dérivés du diacide *cis*-cyclopropane-1,2-dicarboxylique, constituent des précurseurs très intéressants. Ils peuvent subir l'attaque d'un nucléophile (organométallique ou hydrure) et conduire aux hémiaminals **B** (ou à leurs éthers correspondants). Ces derniers, en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted, sont susceptibles d'engendrer des ions *N*-acyliminiums électrophiles **C** pouvant être piégés par un second nucléophile de manière diastéréosélective (addition en *anti* par rapport au cyclopropane).[288] Des 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **D** possédant un centre stéréogène adjacent en C4 peuvent ainsi être synthétisées (Schéma 153).[289-291]

[287] Pour des exemples, voir : (a) Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Fanshawe, W. J.; Hofmann, C. M.; McKenzie, T. C.; Safir, S. R.; Osterberg, A. C.; Cosulich, D. B.; Lovell, F. M. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 481–490. (b) Bonnaud, B.; Bigg, D. C. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 505–508. (c) Sagnard, I.; Sasaki, N. A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3149–3152. (d) Renslo, A. R.; Gao, H.; Jaishankar, P.; Venkatachalam, R.; Gordeev, M. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2627–2630. (e) Xu, F.; Murry, J. A.; Simmons, B.; Corley, E.; Fitch, K.; Karady, S.; Tschaen, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3885–3888. (f) Zhang, M.; Jovic, F.; Vickers, T.; Dyck, B.; Tamiya, J.; Grey, J.; Tran, J. A.; Fleck, B. A.; Pick, R.; Foster, A. C.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3682–3686. La fermeture du cycle à cinq chaînons peut être réalisée grâce à une réaction de Michael, voir : (g) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680–3681.

[288] Pour des revues portant sur les ions *N*-acyliminiums, voir : (a) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. Additions to *N*-Acyliminium Ions. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 1047–1082. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628. (c) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311–2352.

[289] (a) Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2003–2005. (b) Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30–39.

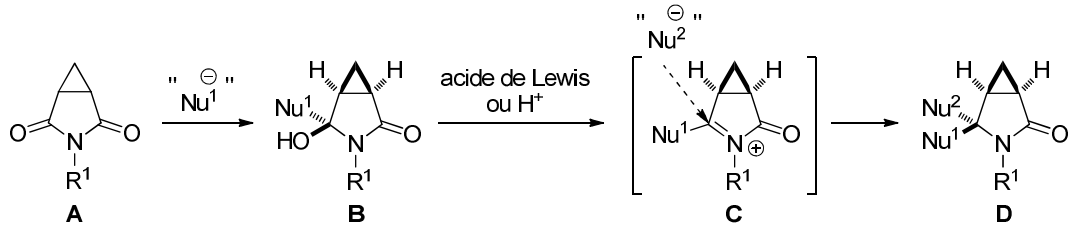


Schéma 153

Dans le contexte de la synthèse totale de l'indolizomycine, Danishefsky *et al.* ont décrit deux exemples de transformations de ce type. Le premier utilise l'imide **L291** comme substrat qui, après réduction et traitement par l'allyltriméthylsilane comme nucléophile (réaction intermoléculaire), conduit au composé bicyclique azoté **L293** (88%). Le second emploie l'imide **L292**, possédant un vinylsilane comme nucléophile, qui, après réduction et cyclisation en milieu acide, mène au composé tricyclique **L294** (91%) (Schéma 154).[289]

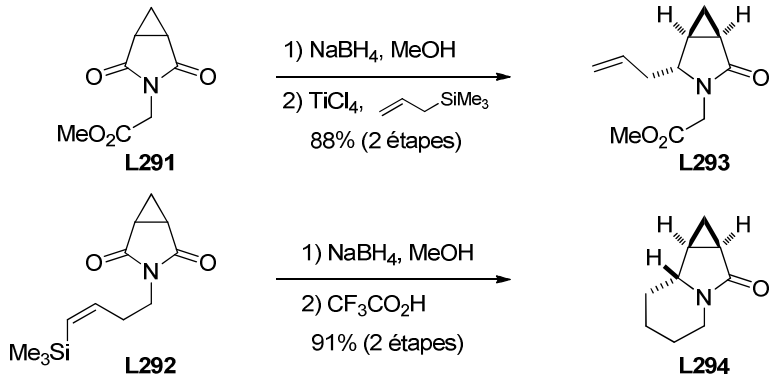


Schéma 154

Signalons qu'aucun exemple de synthèse de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones de type **D** possédant un centre quaternaire en C4 (Nu^1 et $Nu^2 \neq H$) n'a été rapporté, à notre connaissance, en utilisant cette méthode.

2 - Objectif

Nous avons voulu développer une nouvelle voie d'accès à des 3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ones substituées de type **E** possédant un centre quaternaire en C4. Au lieu d'utiliser des imides bicycliques **A** comme précurseurs, il a été envisagé d'engendrer les ions

[290] Pour d'autres exemples impliquant des imides bicycliques désymétrisés par lithiation énantiosélective (avec un amidure chiral) suivie d'addition d'un électrophile, voir : (a) Adams, D. J.; Simpkins, N. S.; Smith, T. J. N. *Chem. Commun.* **1998**, 1605–1606. (b) Adams, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Gill, C. D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4603–4615. (c) Gill, C. D.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9213–9230.

[291] Pour des exemples d'application en chimie médicinale, voir : (a) Fanshawe, W. J.; Epstein, J. W.; Crawley, L. C.; Hofmann, C. M.; Safir, S. R. U.S. Patent 4121611, 1978. (b) Mehta, A.; Silamkoti, A. V.; Kaur, K.; Gupta, J. B. WO 014853, 2004. (c) Bonanomi, G.; Micheli, F.; Terreni, S. WO 074716, 2008.

N-acyliminiums **F** à partir d'énamides **G** par protonation de la double liaison. Les énamides **G** pourraient être issus de la cyclisation 5-*exo*-dig de *cis*-2-alcynylcyclopropanecarboxamides **H** en milieu basique. Les composés **H**, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, peuvent être aisément préparés par couplage de Sonogashira entre des 2-iodocyclopropane-carboxamides *N*-substitués **I** et des alcynes terminaux (Schéma 155).

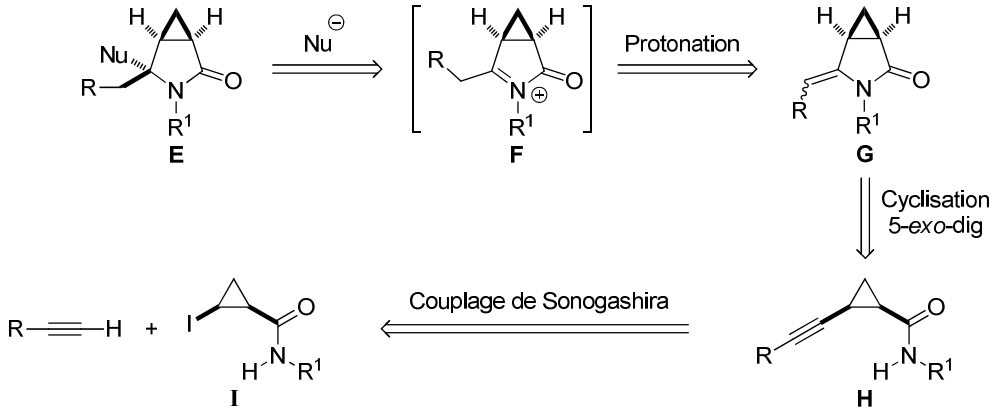


Schéma 155

Cette stratégie nous permettrait d'avoir rapidement accès à une grande diversité de composés **E** en faisant varier le groupement R^1 porté par l'atome d'azote de l'amide ainsi que l'alcyne terminal utilisé lors du couplage de Sonogashira. La faisabilité de la première étape ayant été validée, nous nous sommes donc logiquement intéressés à l'étude de la cyclisation des amides **H**.

3 - Etude de la cyclisation 5-*exo*-dig des 2-alcynylcyclopropane-carboxamides

En s'inspirant de conditions décrites pour réaliser la cyclisation d'*ortho*-(arylalcynyl)-benzamides *N*-substitués en 3-(arylméthylène)oxindoles correspondants,[292,293] le composé **96** a été traité par un excès d'éthanolate de sodium (3.0 équiv) dans l'éthanol au reflux. Dans ces conditions, la formation de l'énamide (*Z*)–**107** a bien été observée mais la réaction est incomplète (conversion : 30%) même après 5 h de chauffage au reflux. En opérant par chauffage sous irradiation par des micro-ondes à 150 °C, la réaction est totale en 0.5 h et

[292] (a) Khan, M.; Kundu, N. *Synlett* **1997**, 1435–1437. (b) Wu, M.-J.; Chang, L.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13193–13200. (c) Kundu, N. G.; Khan, M. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4777–4792.

[293] Pour d'autres exemples de cyclisation 5-*exo*-dig de β-alcynylpropionamides, voir : (a) Jacobi, P. A.; Brielmann, H. L.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5013–5023. (b) Yoshimatsu, M.; Machida, K.; Fuseya, T.; Shimizu, H.; Kataoka, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1839–1843. (c) Koseki, Y.; Kusano, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3517–3520. (d) Koseki, Y.; Kusano, S.; Ichi, D.; Yoshida, K.; Nagasaka, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8855–8865.

fournit l'énamide (*Z*)–**107** sous forme d'un unique isomère géométrique, isolé avec un rendement de 89%.

Nous avons observé que le composé (*Z*)–**107** s'isomérisait partiellement en énamide (*E*)–**107** par stockage prolongé en solution dans $CDCl_3$. La présence de traces d'acide contenues dans ce solvant provoque la formation de l'ion *N*-acyliminium **108** par protonation de l'énamide et l'isomérisation de la double liaison.[294] Celle-ci est totale lorsque l'énamide (*Z*)–**107** est chauffé en présence d'acide camphresulfonique (CSA, 5 mol %) dans le toluène à 100 °C et le composé (*E*)–**107** a alors été isolé avec un excellent rendement (99%). La configuration de la double liaison exocyclique des isomères géométriques (*Z*)–**107** et (*E*)–**107** a été déterminée sans ambiguïté par RMN sur la base des effets Overhauser nucléaires (nOe) observés (Schéma 156).

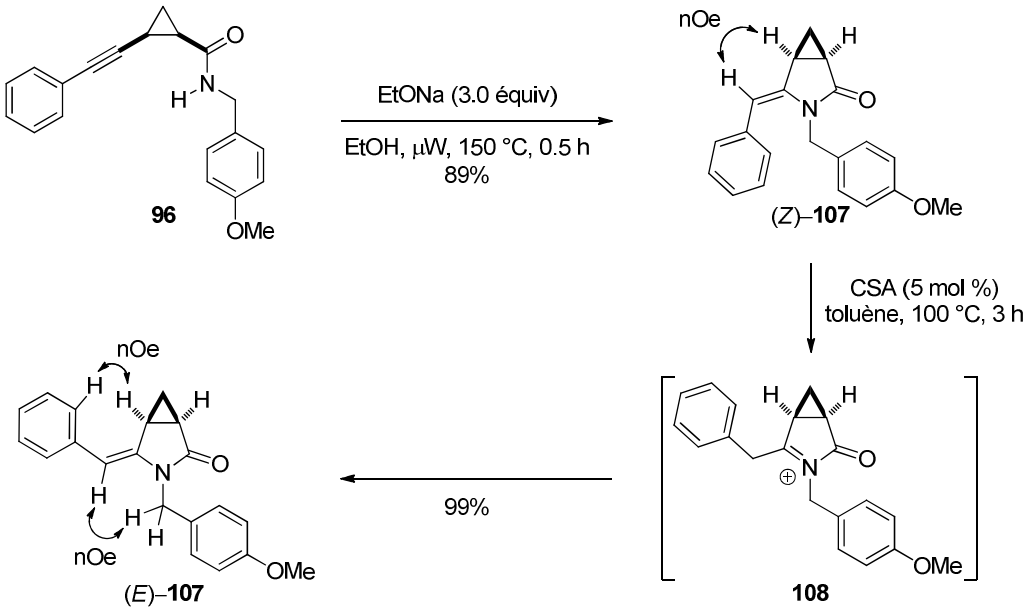


Schéma 156

Dans les conditions précédentes, il n'a pas été possible de réaliser la cyclisation 5-*exo*-dig de l'amide **98** substitué par un groupement hept-1-ynyle et ce dernier se décompose par chauffage prolongé à 150 °C (Schéma 157).

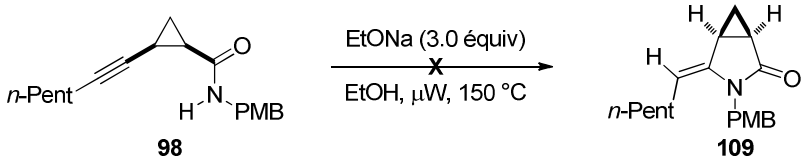


Schéma 157

Ce résultat montre que le groupement phényle du substrat **96** contribue à stabiliser le carbanion vinylique formé au cours de la cyclisation, ce dernier étant immédiatement protoné

[294] Cette isomérisation n'est pas observée lorsque les spectres de RMN sont enregistrés dans l'acétone–D_6.

par le solvant en *anti* par rapport à la liaison C–N formée (Schéma 158).[292,293]

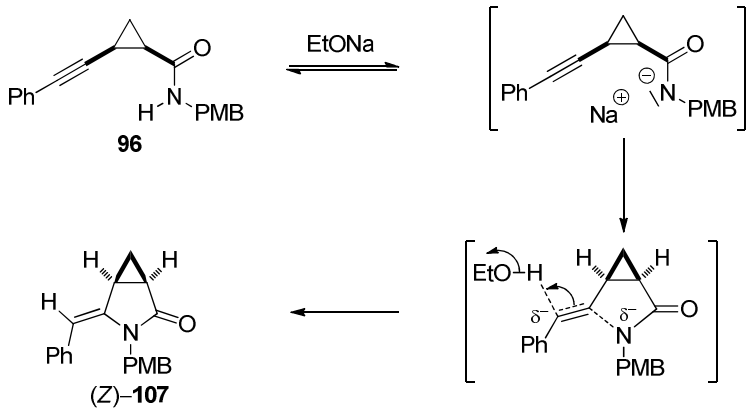


Schéma 158

Les 2-alcynylcyclopropanecarboxamides pouvant être impliqués dans des cyclisations 5-*exo*-dig sont donc uniquement ceux dont la triple liaison est substituée par un groupement susceptible de stabiliser une charge négative adjacente.

4 - Optimisation de la voie d'accès aux 4-méthylène-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ones substituées G

4.1 - Objectif

Les conditions précédemment utilisées pour réaliser la cyclisation de l'amide **96** en énamide (*Z*)–**107** (EtONa, EtOH, micro-ondes, 150 °C) étant relativement drastiques et susceptibles d'être incompatibles avec des substrats fonctionnalisés, nous avons recherché des protocoles expérimentaux pouvant permettre de la réaliser dans des conditions plus douces. D'autre part, afin d'optimiser la voie d'accès aux énamides bicycliques **G**, nous avons pensé qu'il pourrait être possible d'engendrer les 2-alcynylcyclopropanecarboxamides **H** par deux couplages de Sonogashira successifs utilisant des iodures cyclopropaniques **I**, des halogénures aromatiques et un équivalent de l'acétylène. En outre, la base utilisée dans ces couplages de Sonogashira (Cs_2CO_3) pourrait peut-être aussi permettre d'induire la cyclisation 5-*exo*-dig des amides **H** (Schéma 159).

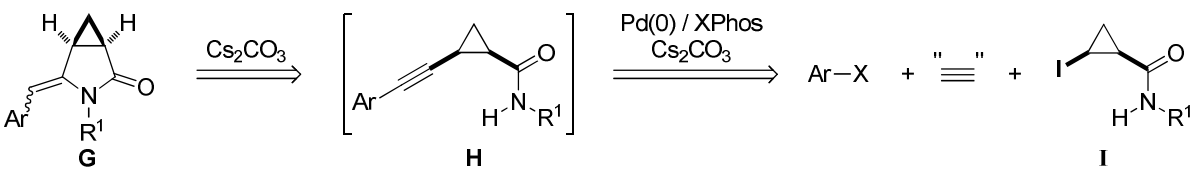


Schéma 159

Lorsque nous avons précédemment réalisé la synthèse des amides **H** par couplage de Sonogashira entre des alcynes et les iodures cyclopropaniques correspondants [$PdCl_2(MeCN)_2$, XPhos, Cs_2CO_3, toluène, 100 °C], aucune cyclisation 5-*exo*-dig n'a été observée dans ces conditions (chapitre 3, section 3.2.2). Cependant, nous avons pensé que le remplacement du toluène par un solvant polaire tel que l'acétonitrile pourrait permettre de réaliser cette opération grâce à une meilleure solubilité de Cs_2CO_3 et une plus forte dissociation des paires d'ions.

4.2 - Cyclisation 5-*exo*-dig : influence du solvant

Les études ont été conduites avec un nouveau substrat, le 2-iodocyclopropane-carboxamide **111** dont l'atome d'azote est substitué par un groupement 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle en vue de réaliser ultérieurement des cyclisations de Pictet-Spengler. Le substrat **111** a été facilement préparé par couplage entre l'acide carboxylique **88** et la 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine (homovératrylamine) **110** dans des conditions classiques (95%) (Schéma 160).

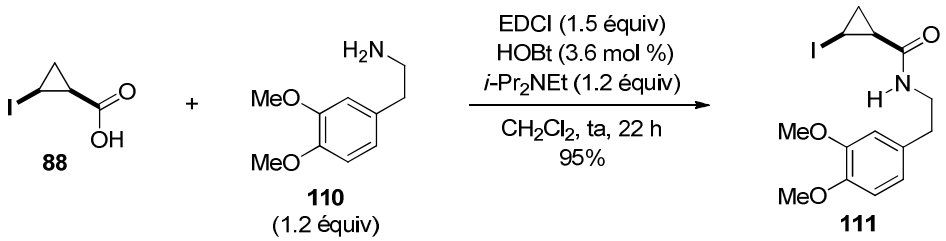


Schéma 160

Le couplage de Sonogashira entre l'iodure cyclopropanique **111** et le phénylacétylène, initialement conduit dans le toluène, a bien mené au 2-alcynylcyclopropanecarboxamide **112** avec un rendement de 89%. Ce dernier composé a été transformé en énamide bicyclique (*Z*)–**113** (87%) dans les conditions précédemment mises au point (EtONa, EtOH, micro-ondes, 150 °C). Lorsque le couplage de Sonogashira est réalisé dans l'acétonitrile (100 °C, tube scellé), il est possible, comme nous l'avions prévu, d'obtenir directement l'énamide **113**, cette fois sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques (*Z*/*E* = 90/10), avec un très bon rendement de 87% (Schéma 161). Etant donné que les deux isomères géométriques conduisent au même ion *N*-acyliminium par protonation de la double liaison de l'énamide, cette érosion de sélectivité ne constitue pas un problème.

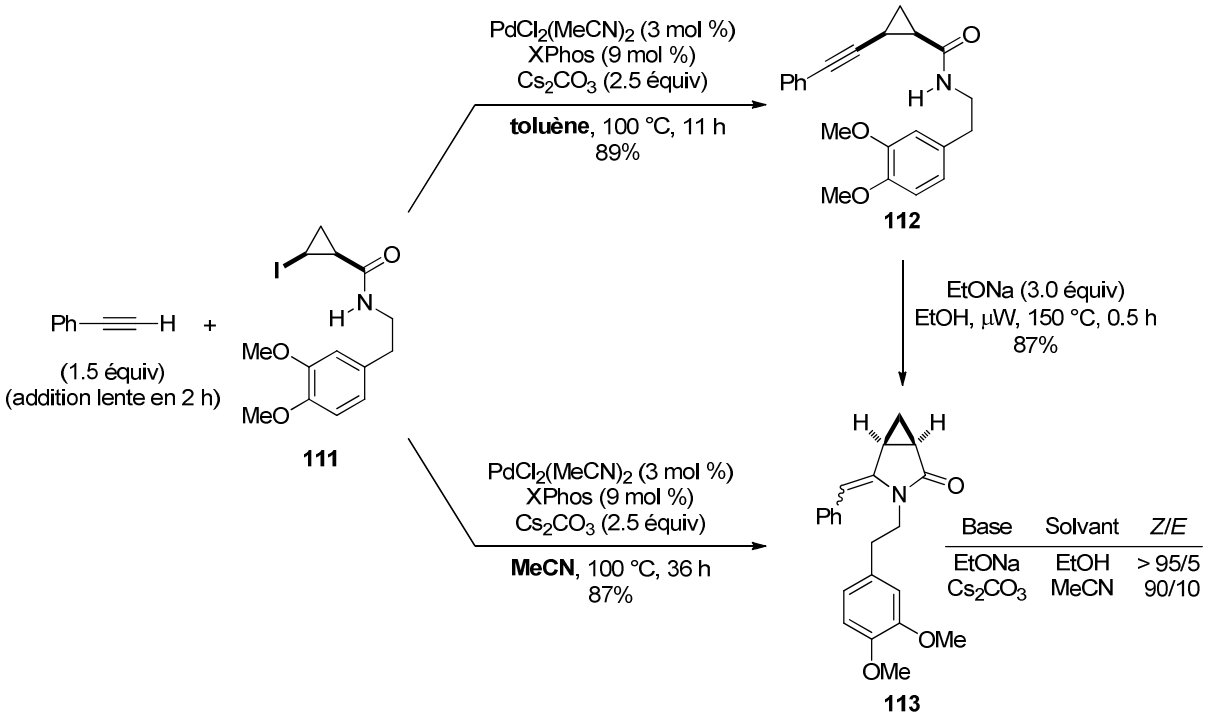


Schéma 161

4.3 - Développement de séquences monotopes

Pour le développement de séquences monotopes à partir de l'iodure cyclopropanique **111**, il nous fallait tout d'abord sélectionner un composé susceptible de se comporter comme équivalent de l'acétylène et d'agir ainsi comme "épingle acétylénique".[295] Notre choix s'est porté sur l'alcool propargylique tertiaire **114**. Nous avons tout d'abord vérifié que celui-ci pouvait être impliqué dans un couplage de Sonogashira avec l'iodure cyclopropanique **111** dans le toluène. Cette réaction nous a permis d'obtenir le 2-alcynylcyclopropanecarboxamide **115** avec un excellent rendement de 89%. Notons que l'élimination d'acétone sur le composé **115** n'a pas été observée dans le toluène et c'est à cette transformation que nous nous sommes ensuite intéressés. Lorsque le composé **115** a été traité par Cs_2CO_3 dans l'acétonitrile (100 °C, tube scellé), l'élimination d'acétone a eu lieu mais le 2-éthynylcyclopropanecarboxamide **116** n'a pas été obtenu. En effet, celui-ci subit immédiatement une cyclisation 5-*exo*-dig conduisant à la 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one **117** (65%) (Schéma 162).

[295] Pour un exemple d'utilisation de l'alcool **114** comme "épingle acétylénique" dans le développement d'un candidat médicament, voir : Königsberger, K.; Chen, G.-P.; Wu, R. R.; Girgis, M. J.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 733–742.

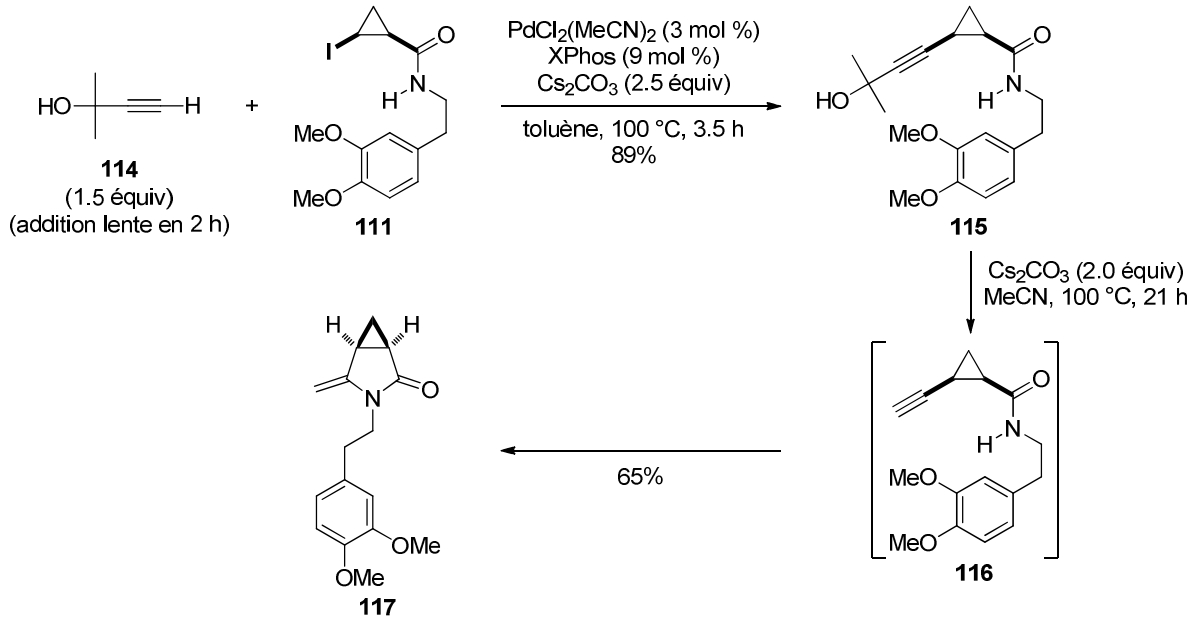


Schéma 162

Cette expérience montre que si l'on souhaite utiliser l'alcool **114** comme équivalent de l'acétylène, il est indispensable de réaliser le premier couplage de Sonogashira avec un halogénure aromatique puis, après élimination d'acétone, d'effectuer le second couplage avec le 2-iodocyclopropanecarboxamide. Effectivement, la réaction de l'alcool propargylique tertiaire **118** avec l'iodure cyclopropanique **111** dans les conditions du couplage de Sonogashira [$PdCl_2(MeCN)_2$ (3 mol %), XPhos (9 mol %)] en présence d'un excès de base Cs_2CO_3 (4.0 équiv) dans l'acétonitrile (100 °C, 5 h, tube scellé) a bien conduit directement à l'énamide bicyclique **113** (*Z*/*E* = 90/10) avec un bon rendement de 57%. Dans ces conditions, du phénylacétylène est graduellement engendré à partir de **118** par élimination d'acétone et il n'est donc plus nécessaire de réaliser une addition lente de l'alcyne terminal. Après couplage de Sonogashira et cyclisation 5-*exo*-dig, l'énamide **113** est alors obtenu (Schéma 163).

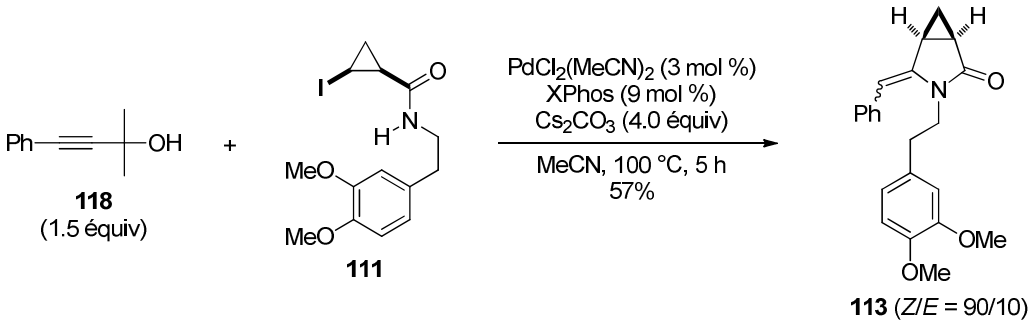


Schéma 163

Il est possible de réaliser l'ensemble de la séquence de manière monotope en partant du bromobenzène et de l'alcool tertiaire **114**. Le premier couplage de Sonogashira a été conduit en utilisant le même système catalytique que pour l'iodure cyclopropanique mais la

température peut être abaissée à 40 °C en raison de la plus grande réactivité du bromobenzène vis-à-vis de l'addition oxydante du palladium(0). Une fois le premier couplage terminé et l'alcool tertiaire **118** formé, l'iodure cyclopropanique **111** a alors été ajouté ainsi qu'une quantité supplémentaire de Cs_2CO_3 (2.5 équiv) et le milieu réactionnel a été chauffé à 100 °C pendant 20 h (tube scellé). Si l'énamide **113** a bien été obtenu à l'issue de cette séquence monotope (4 étapes), le rendement global de 25% est relativement faible, ce qui correspond à 70% de rendement en moyenne pour chaque étape. Ce résultat n'a malheureusement pas pu être amélioré (Schéma 164).

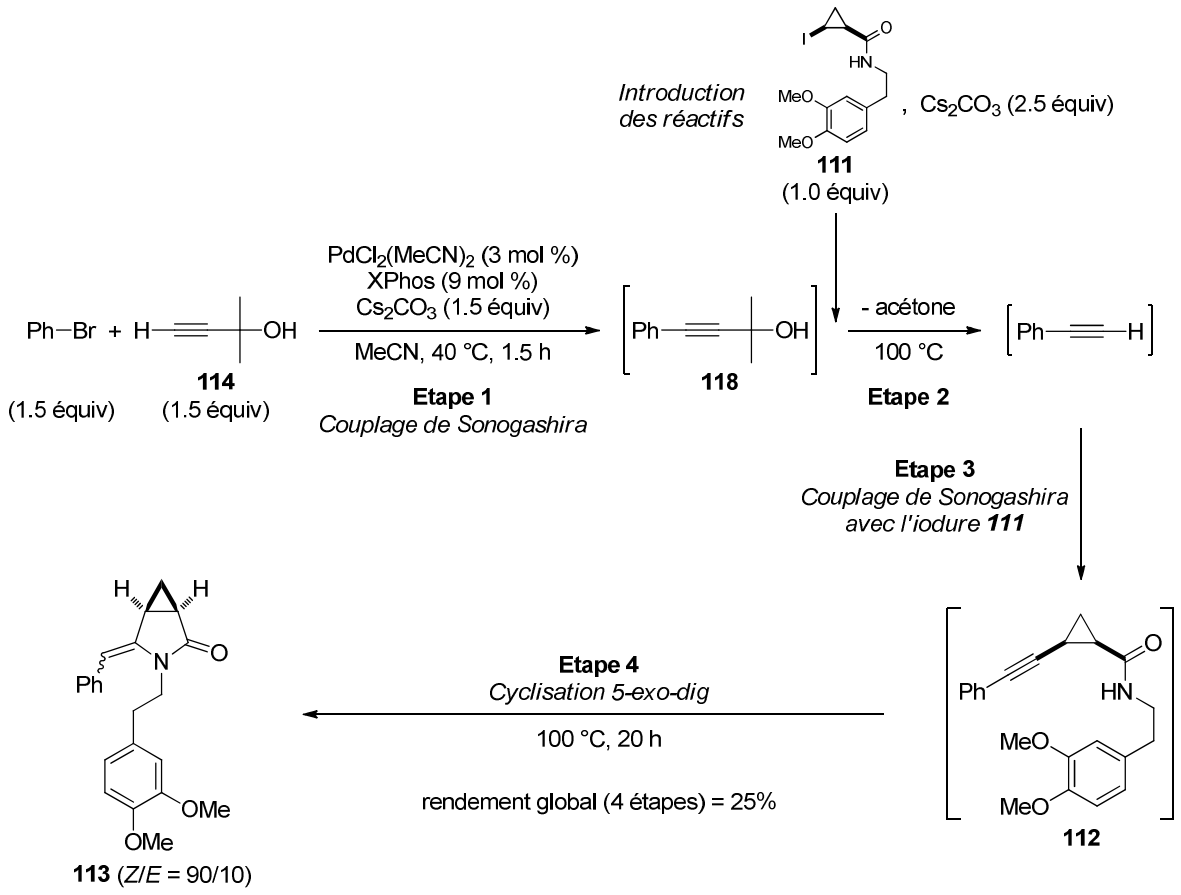


Schéma 164

Nous avons ainsi validé notre hypothèse et démontré que l'ensemble de la séquence pouvait potentiellement être réalisé de manière monotope. Cependant, des optimisations sont requises pour améliorer le rendement global en énamide bicyclique **113**.

4.4 - Bilan et stratégie retenue

Lorsque des essais ont été réalisés avec d'autres composés arylacétyléniques, nous nous sommes aperçus que l'acétonitrile était loin d'être un solvant idéal pour réaliser les couplages de Sonogashira avec des 2-iodocyclopropanecarboxamides et que de bien meilleurs

résultats étaient systématiquement obtenus dans le toluène. Par exemple, dans le cas du *p*-nitrophénylacétylène, les tentatives de couplage de Sonogashira avec l'iodure cyclopropanique **111** dans l'acétonitrile (100 °C, 20 h, tube scellé) n'ont conduit qu'à des produits de dégradation. En revanche, la réaction conduite dans le toluène (100 °C, 3.5 h) a fourni un mélange de l'alcynylcyclopropane **119** et de l'énamide **120** (*Z*/*E* = 50/50) dans un rapport 60/40. Dans ce cas, la présence du groupement *p*-nitrophényle facilite la cyclisation 5-*exo*-dig car celui-ci stabilise fortement le carbanion vinylique résultant. La cyclisation de l'alcynylcyclopropane **119** est incomplète mais il suffit alors de traiter le mélange des composés **119** et **120** par Cs_2CO_3 (1.0 équiv, MeCN, 100 °C, 4 h, tube scellé), après avoir éliminé le catalyseur au palladium par simple filtration du brut réactionnel sur Célite (AcOEt),[296] pour obtenir exclusivement l'énamide bicyclique **120** avec un rendement quasi quantitatif sur les deux étapes (99%) (Schéma 165).

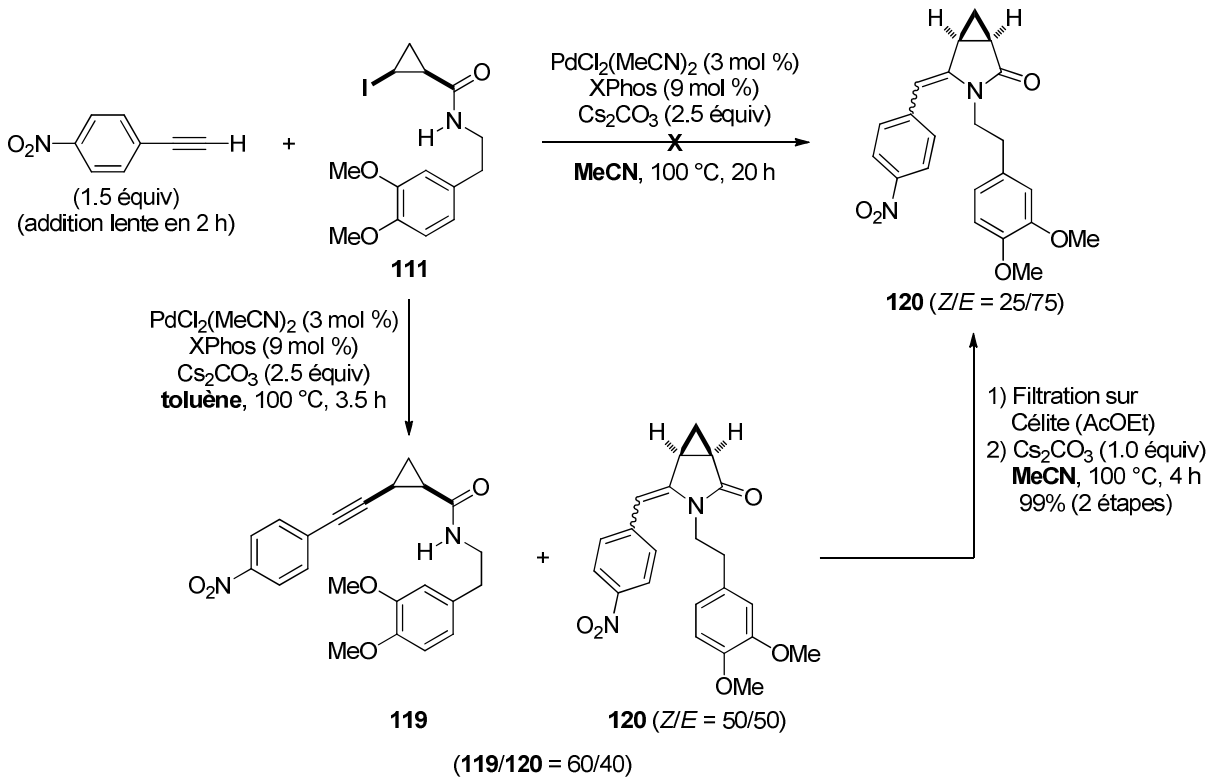


Schéma 165

C'est donc ce mode opératoire en deux étapes mais sans purification des 2-alcynyl-cyclopropanecarboxamides intermédiaires **H** qui a été retenu pour synthétiser une petite bibliothèque d'énamides bicycliques **G** à partir de 2-iodocyclopropanecarboxamides **I** (Schéma 166).

[296] Le catalyseur au palladium semble responsable de la dégradation de l'énamide **120** lors du chauffage prolongé de ce composé en présence de Cs_2CO_3 dans l'acétonitrile.

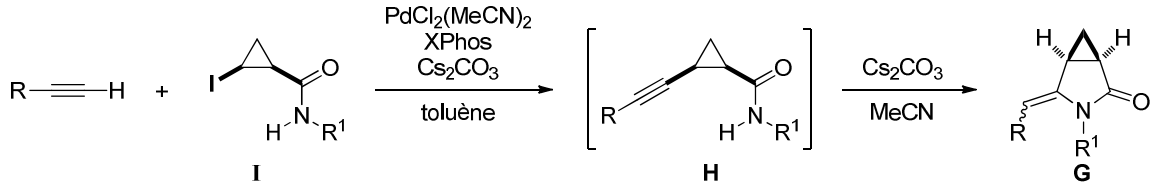


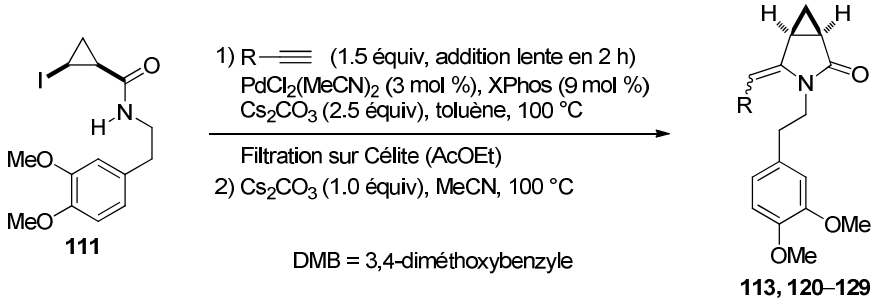
Schéma 166

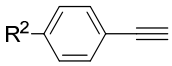
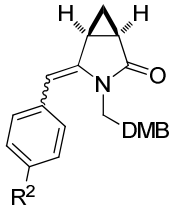
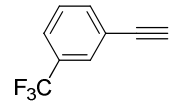
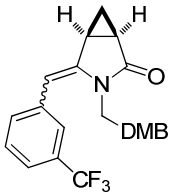
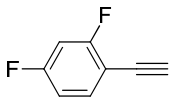
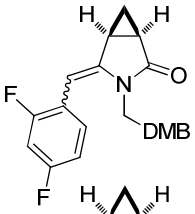
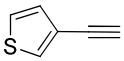
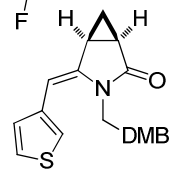
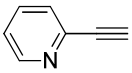
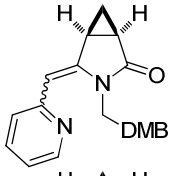
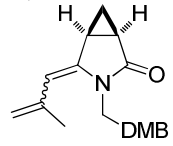
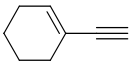
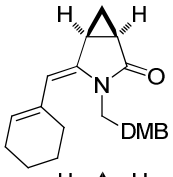
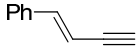
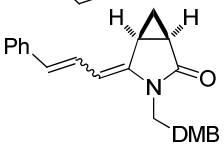
5 - Synthèse d'une bibliothèque de 4-méthylène-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ones substituées

En utilisant le protocole mis au point précédemment, une petite bibliothèque de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones a été préparée à partir du 2-iodocyclopropane-carboxamide **111** en utilisant différents alcynes terminaux comme partenaires. Les résultats sont présentés dans le Tableau 21.

Les conditions précédemment développées avec le *p*-nitrophénylacétylène (Tableau 21, entrée 1) ont évidemment donné un excellent résultat avec le phénylacétylène (Tableau 21, entrée 2), l'énamide bicyclique **113** étant isolé avec un rendement quasi quantitatif (99%). Dans le cas où le noyau aromatique du partenaire acétylénique est substitué en *para* par un groupement électrodonneur (OMe, NMe_2), la cyclisation 5-*exo*-dig est beaucoup plus lente (Tableau 21, entrées 3 et 4). Cependant, l'utilisation d'un chauffage sous irradiation par des micro-ondes à 200 °C permet de réduire considérablement le temps de réaction (Tableau 21, entrée 5). Le 3-trifluorométhylphénylacétylène et le 2,4-difluorophényl-acétylène ont conduit à d'excellents résultats, les énamides correspondants **123** et **124** ayant été isolés avec des rendements de 94% et 98%, respectivement (Tableau 21, entrées 6 et 7).

Tableau 21 : Synthèse de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones.



Entrée	Alcyne	Temps Etape 1	Temps Etape 2	Enamide (rdt)	*Z*/*E*
					
1	$R^2 = NO_2$	3.5 h	4 h	**120** (99%)	25/75
2	$R^2 = H$	8 h	5 h	**113** (99%)	90/10
3	$R^2 = OMe$	4 h	28 h	**121** (94%)	93/7
4	$R^2 = NMe_2$	9 h	30 h	**122** (85%)	> 95/5
5	$R^2 = NMe_2$	9 h	1.5 h[a]	**122** (90%)	> 95/5
6		7 h	4 h	**123** (94%) 	53/47
7		6.5 h	5 h	**124** (98%) 	95/5
8		5.5 h	7 h	**125** (98%) 	> 95/5
9		25 h	–[b]	**126** (67%) 	55/45
10		7 h	38 h	**127** (86%)	90/10
11		7 h	0.5 h[c]	**127** (84%) 	90/10
12		7 h	76 h	**128** (72%)	> 95/5
13		7 h	4 h[a]	**128** (76%) 	> 95/5
14		7.5 h	1 h[a]	**129** (88%) 	35/65

[a] Réaction sous irradiation par des micro-ondes à 200 °C. [b] La seconde étape n'a pas été nécessaire.
[c] Réaction sous irradiation par des micro-ondes à 150 °C.

Des alcynes terminaux substitués par des groupements hétéroaromatiques ont aussi été employés comme partenaires (Tableau 21, entrées 8 et 9). Dans le cas de la 2-éthynylpyridine, l'énamide bicyclique **126** a directement été obtenu à l'issue du couplage de Sonogashira (Tableau 21, entrée 9). En effet, le groupement 2-pyridyle stabilise de manière particulièrement efficace le carbanion vinylique engendré par cyclisation 5-*exo*-dig (Schéma 167).

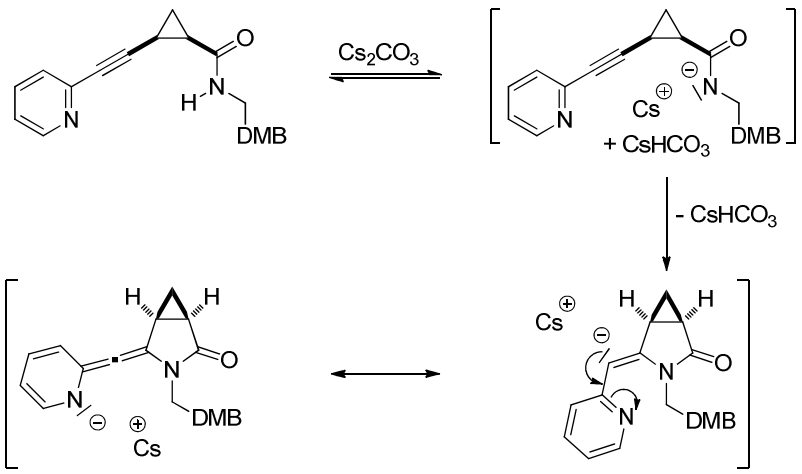


Schéma 167

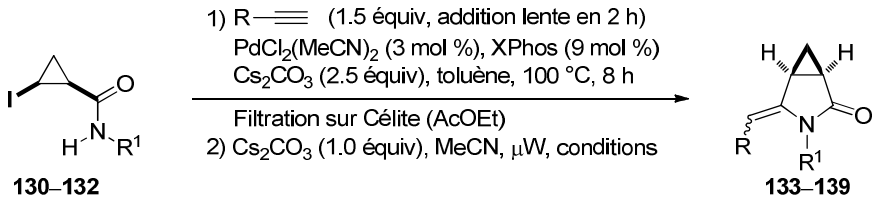
Le champ d'application a finalement été étendu avec succès à l'utilisation d'énynes conjugués comme partenaires (Tableau 21, entrées 10–14). En raison de la plus faible aptitude de la double liaison à stabiliser un carbanion adjacent par rapport à un noyau aromatique substitué par un groupement électroattracteur, la cyclisation 5-*exo*-dig de l'atome d'azote de l'amide sur la triple liaison requiert des temps de chauffage particulièrement longs dans l'acétonitrile à 100 °C (38–76 h, tube scellé) (Tableau 21, entrées 10 et 12). Une fois encore, les temps de réaction sont considérablement réduits en opérant à plus haute température (150–200 °C) par chauffage sous irradiation par des micro-ondes (Tableau 21, entrées 11 et 13). Dans le cas du 1-phénylbut-1-èn-3-yne, cette modification des conditions opératoires pour la cyclisation 5-*exo*-dig s'est aussi révélée nécessaire, bien que la double liaison soit substituée par un groupement phényle en β, et l'énamide **129** a été isolé avec un bon rendement de 88% (Tableau 21, entrée 14).

L'attribution de la configuration de la double liaison exocyclique des énamides **120**–**129** a été réalisée par spectroscopie RMN ^{1}H. En effet, l'examen des effets Overhauser nucléaires avait précédemment permis d'attribuer sans ambiguïté celles des énamides isomères géométriques (*Z*)–**113** et (*E*)–**113** et il existe une analogie entre les déplacements chimiques observés pour un des protons du groupement méthylène du cycle à trois chaînons selon la configuration (*Z*) et (*E*) de la double liaison (voir partie expérimentale).

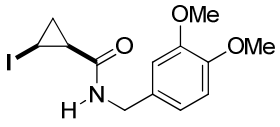
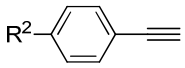
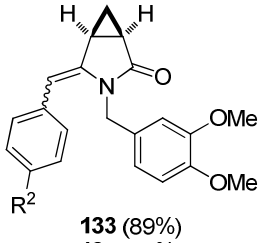
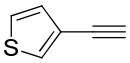
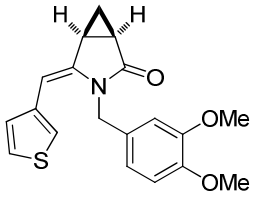
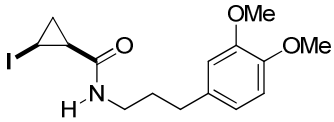
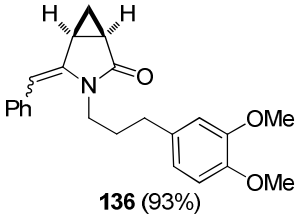
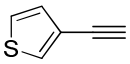
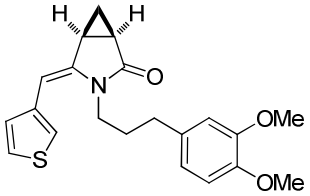
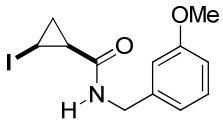
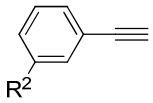
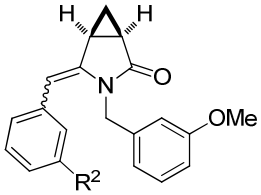
La synthèse d'énamides bicycliques **G** possédant d'autres substituants sur l'atome d'azote a ensuite été étudiée (Tableau 22). Le groupement 3,4-diméthoxyphényle devant ultérieurement être amené à jouer le rôle de nucléophile de type π dans des cyclisations de Pictet-Spengler, nous avons donc tout d'abord fait varier la longueur de la chaîne carbonée reliant ce dernier à l'atome d'azote. Avec un atome de carbone en moins ou en plus, les énamides **133**–**135** et **136**–**137** ont été synthétisés avec de bons rendements (89–94%) à partir des 2-iodocyclopropanecarboxamides **130** et **131**,[297] respectivement (Tableau 22, entrées 1–5). Les énamides **138** (84%) et **139** (96%) ont également été préparés à partir de l'iodure cyclopropanique **132**,[297] dont l'atome d'azote est substitué par un groupement *méta*-méthoxybenzyle, par couplage avec le phénylacétylène (Tableau 22, entrée 6) ou le 3-trifluorométhylphénylacétylène (Tableau 22, entrée 7), respectivement.

[297] La synthèse des 2-iodocyclopropanecarboxamides *N*-substitués correspondants, par couplage peptidique classique entre l'amine primaire et l'acide *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylique **88**, est décrite en partie expérimentale.

Tableau 22 : Synthèse de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones.



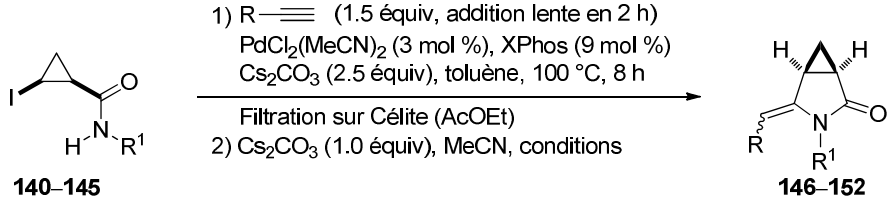
130–132 → **133–139**

Entrée	Iodure cyclopropanique	Alcyne et conditions (étape 2)	Enamides (rdt)	*Z*/*E*
1	 **130**	 R^2 = H 150 °C, 0.5 h	 **133** (89%)	75/25
2		R^2 = OMe 200 °C, 40 min	**134** (94%)	> 95/5
3		 150 °C, 3 h	 **135** (94%)	> 95/5
4	 **131**	Ph—≡ 150 °C, 45 min	 **136** (93%)	75/25
5		 150 °C, 1 h	 **137** (89%)	> 95/5
6	 **132**	 R^2 = H 150 °C, 1.5 h	 **138** (84%)	75/25
7		R^2 = CF_3 150 °C, 1 h	**139** (96%)	40/60

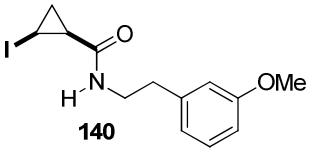
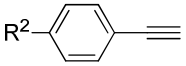
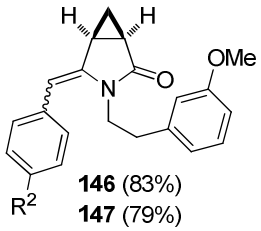
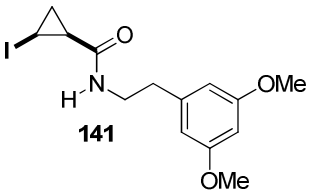
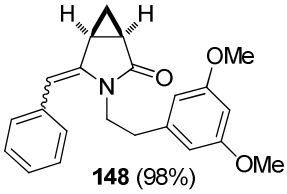
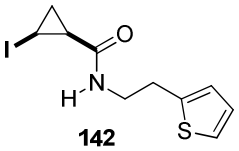
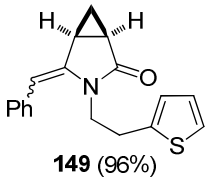
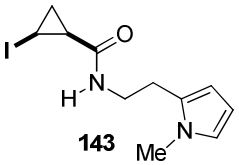
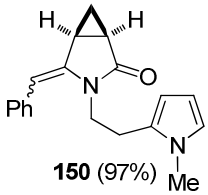
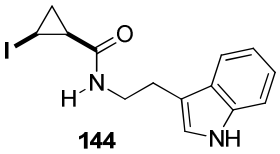
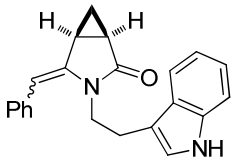
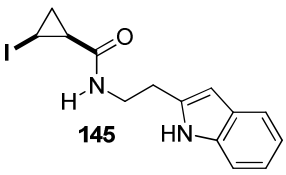
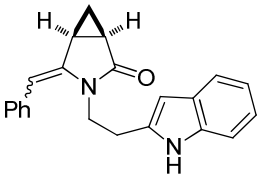
Nous avons ensuite fait varier la nature du nucléophile de type π relié à l'atome d'azote par une chaîne éthyle. Les amides **140** et **141** ont été préparés[297] et ceux-ci diffèrent de l'amide **111**, précédemment utilisé comme substrat de référence, par la présence d'un ou deux groupement(s) méthoxy en *méta* sur le noyau aromatique (Tableau 23, entrées 1–3).

Des nucléophiles π de type hétéroaromatiques ont ensuite été considérés et les amides **142**–**145** ont été synthétisés (Tableau 23, entrées 4–7).[297] Dans tous les cas, les énamides **146**–**152**, préparés par couplage de Sonogashira suivi d'une cyclisation 5-*exo*-dig, ont été obtenus avec de très bons rendements (79–98%) (Tableau 23).

Tableau 23 : Synthèse de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones.



140–**145** → **146**–**152**

Entrée	Iodure cyclopropanique	Alcyne et conditions (étape 2)	Enamides (rdt)	*Z*/*E*
1	 **140**	 R^2 = H μW, 150 °C, 0.5 h	 **146** (83%)	85/15
2		R^2 = OMe μW, 150 °C, 3.5 h	**147** (79%)	93/7
3	 **141**	Ph—≡ 100 °C, 4 h	 **148** (98%)	90/10
4	 **142**	Ph—≡ μW, 150 °C, 1 h	 **149** (96%)	85/15
5	 **143**	Ph—≡ 100 °C, 4 h	 **150** (97%)	85/15
6	 **144**	Ph—≡ μW, 150 °C, 0.5 h	 **151** (87%)	80/20
7	 **145**	Ph—≡ μW, 150 °C, 0.5 h	 **152** (94%)	90/10

Disposant d'une bibliothèque de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **G** diversement substituées dans lesquelles l'atome d'azote est connecté à un nucléophile de type π par une chaîne carbonée de longueur variable, leur cyclisation de Pictet-Spengler a été étudiée.

6 - Cyclisations de Pictet-Spengler impliquant les ions *N*-acyliminiums engendrés à partir des énamides bicycliques G

6.1 - Etudes préliminaires

Différentes conditions ont été testées pour promouvoir la formation de l'ion *N*-acyliminium **153** par protonation de l'énamide bicyclique (*Z*)–**113**, sélectionné comme substrat de référence, et réaliser ainsi une cyclisation de Pictet-Spengler conduisant au composé tétracyclique **154** (Schéma 168).[298]

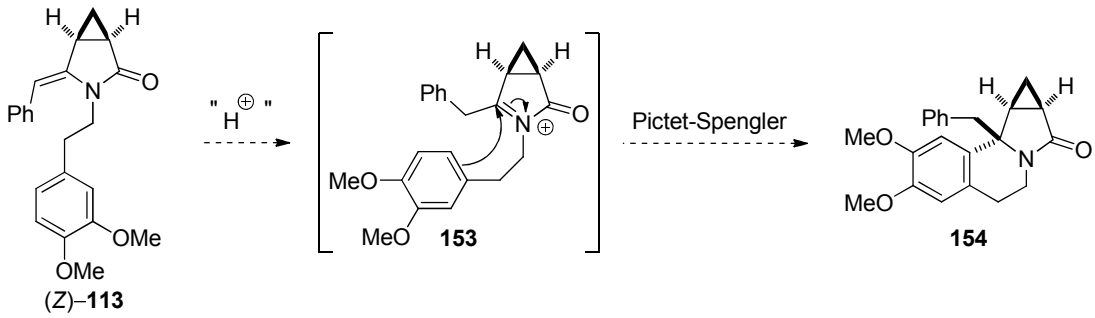


Schéma 168

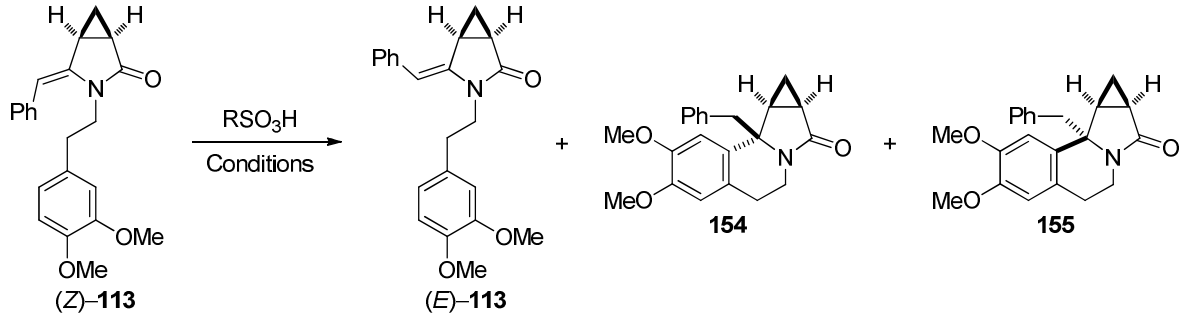
L'énamide (*Z*)–**113** a été traité par une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique (5 mol %) dans CH_2Cl_2 (50 °C, tube scellé) ou le toluène (110 °C, tube scellé) (Tableau 24, entrées 1 et 2). Dans ces conditions, l'isomérisation en énamide (*E*)–**113** est rapide mais la cyclisation de Pictet-Spengler ne se produit que relativement lentement et demeure incomplète après un jour, y compris au reflux du toluène. Un mélange de l'énamide (*E*)–**113** et du composé tétracyclique désiré **154**, sous forme d'un unique diastéréoisomère, a alors été obtenu dans un rapport 20/80.

L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant a conduit à une conversion totale de l'énamide (*Z*)–**113** après 4 h de chauffage à 100 °C (tube scellé). Curieusement, la cyclisation de Pictet-Spengler a mené aux deux tétracycles **154** et **155**, épimères au niveau du centre quaternaire formé, dans un rapport de 70/30 (Tableau 24, entrée 3). Ces composés ont été

[298] Pour des revues sur la réaction de Pictet-Spengler, voir : (a) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842. (b) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538–8564.

séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et isolés avec des rendements de 69% et 30%, respectivement. Leur configuration a été déterminée par spectroscopie RMN (NOESY).[299]

Tableau 24 : Optimisation de la cyclisation de Pictet-Spengler.



Entrée	RSO_3H	Conditions	Résultat	Produits isolés (rdt)
1	TsOH (5 mol %)	CH_2Cl_2, 50 °C, 26 h	(*E*)–**113**/**154** = 20/80	–
2	TsOH (5 mol %)	toluène, 110 °C, 24 h	(*E*)–**113**/**154** = 20/80	–
3	TsOH (5 mol %)	MeCN, 100 °C, 4 h	**154**/**155** = 70/30	**154** (69%) and **155** (30%)
4	TsOH (1.1 équiv)	toluène, 110 °C, 1 h	**154**/**155** > 95/5	**154** (97%)
5	TsOH (1.1 équiv)	CH_2Cl_2, 50 °C, 1.5 h	**154**/**155** > 95/5	**154** (94%)
6	MsOH (1.1 équiv)	CH_2Cl_2, 50 °C, 2 h	**154**/**155** > 95/5	**154** (99%)

Le diastéréoisomère majoritaire **154** correspond à l'attaque nucléophile du noyau aromatique sur la face la moins encombrée de l'ion *N*-acyliminium **153** (en *anti* par rapport au cyclopropane). L'observation de l'épimère **155**, lorsque le solvant utilisé est l'acétonitrile, pourrait être imputée au caractère nucléophile de ce dernier. L'addition (réversible) de l'acétonitrile sur la face la plus dégagée de l'ion **153** forcerait l'aromatique à substituer ensuite l'espèce nitrilium **156** en attaquant en *syn* par rapport au cycle à trois chaînons (Schéma 169). Ce type d'inversion de sélectivité a déjà été rapporté dans le cas de glycosylations bien que d'autres explications aient été proposées pour rationnaliser l'influence du solvant (notamment un effet sur la conformation de l'espèce électrophile réactive).[300]

[299] Les corrélations observées sont décrites en partie expérimentale.
[300] Satoh, H.; Hansen, H. S.; Manabe, S.; van Gunsteren, W. F.; Hünenberger, P. H. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1783–1797.

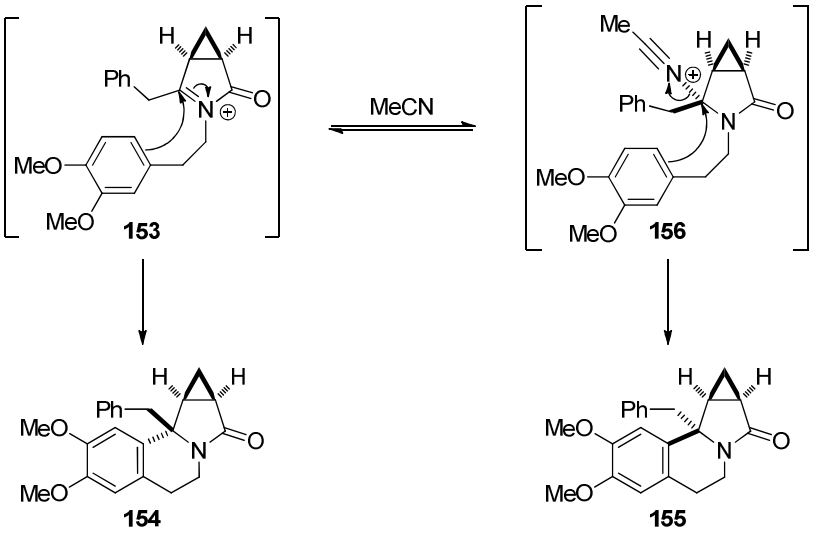


Schéma 169

Finalement, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acide *p*-toluènesulfonique (1.1 équiv) a permis de convertir l'énamide (*Z*)–**113** en composé tétracyclique **154** (94–97%) de manière totalement diastéréosélective en opérant dans le toluène ou le dichlorométhane (Tableau 24, entrées 4 et 5). Avec l'acide méthanesulfonique (CH_2Cl_2, 50 °C, tube scellé), le composé **154** a été isolé avec un rendement quasi quantitatif (99%) (Tableau 24, entrée 6).

Notons que le tétracycle **154** peut être impliqué dans des transformations synthétiques ultérieures permettant d'obtenir d'autres composés hétérocycliques azotés substitués. La réduction de la fonction amide par $LiAlH_4$ (Et_2O, 0 °C à ta) a permis d'obtenir l'amine **157** avec un rendement quasi quantitatif (99%) (Schéma 170). Dans le but d'introduire des substituants en α de l'atome d'azote et du cyclopropane, des essais de réduction partielle de l'amide en hémiaminal ont été réalisés en présence de $LiEt_3BH$. Cependant, la réaction est lente, même à température ambiante, et mène de nouveau à l'amine **157**.

L'utilisation d'un protocole récemment décrit par Allen et Lambert a permis d'introduire un groupement cyano en α de l'atome d'azote de manière diastéréosélective par traitement de l'amine **157** avec du cyanure de potassium et du tétrafluoroborate de tropylium.[301] L'α-aminonitrile **158** a été isolé avec un rendement moyen de 41% dû à une réaction incomplète (non optimisée) (Schéma 170). Ce composé pourrait potentiellement être utilisé ultérieurement comme précurseur d'ion iminium.[288]

Par analogie avec les résultats décrits par Danishefsky *et al.* lors de la synthèse de l'indolizomycine,[289] une autre méthode de fonctionnalisation de l'amide **154** repose sur sa

[301] Allen, J. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1260–1262.

transformation initiale en thioamide **159** (99%) par action du réactif de Lawesson (toluène, reflux). Le thioamide **159** a alors été engagé dans une réaction de type Eschenmoser-Rapoport en utilisant le bromoacétate de méthyle comme agent alkylant pour conduire, après désulfurisation, au β-aminoester **160** avec un bon rendement de 78%.[302] Ce dernier a finalement été réduit par $NaBH_3CN$ (HCl, MeOH, ta) pour fournir le β-aminoester **161** (72%) sous forme d'un unique diastéréoisomère (réduction de l'iminium en *anti* par rapport au cyclopropane) (Schéma 170).

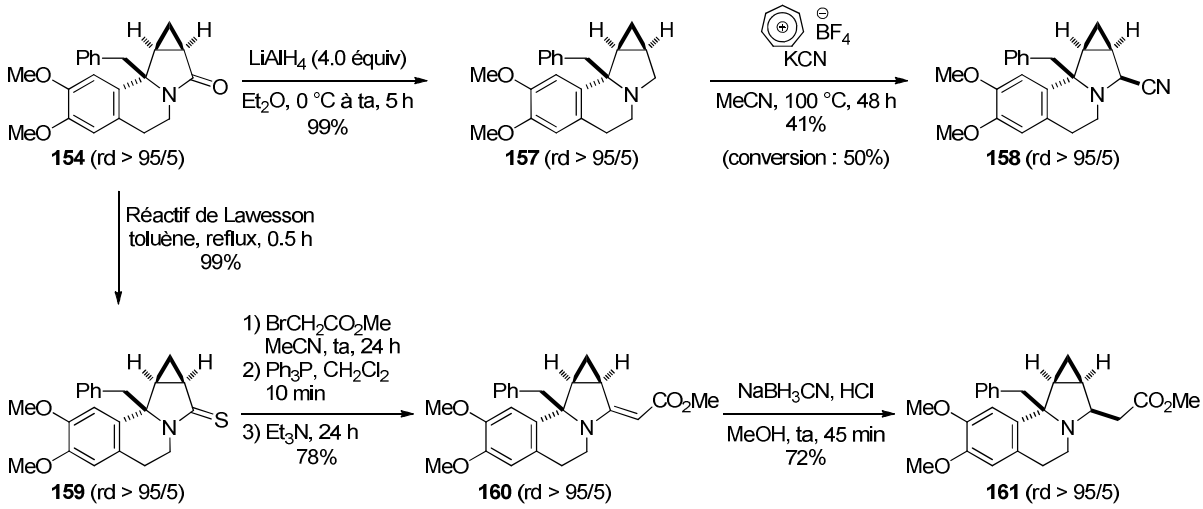


Schéma 170

Compte tenu de l'intérêt potentiel des composés tétracycliques analogues à **154** et leur structure originale, nous avons cherché à généraliser la cyclisation de Pictet-Spengler aux énamides bicycliques précédemment synthétisés. La réactivité des énamides bicycliques **120**–**129**, dérivés de l'homovératrylamine, a tout d'abord été examinée.

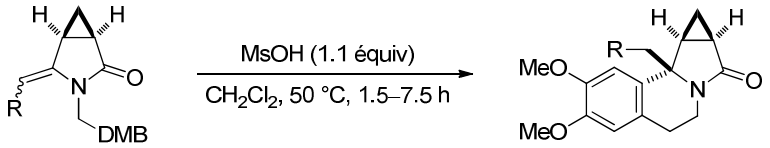
6.2 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés de l'homovératrylamine

Les énamides bicycliques **120**–**129**, dérivés de l'homovératrylamine, ont tous été traités par de l'acide méthanesulfonique (MsOH) dans CH_2Cl_2 à 50 °C (tube scellé). Lorsque la double liaison exocyclique est substituée par un groupement aromatique (Tableau 25, entrées 1–5) ou hétéroaromatique (Tableau 25, entrées 6 et 7), les composés tétracycliques correspondants **162**–**168** ont été obtenus avec de bons rendements (83–95%) et sous la forme d'uniques diastéréoisomères. Dans le cas de l'aniline **122** et de la pyridine **126**, possédant un atome d'azote basique, deux équivalents de MsOH ont été utilisés et les tétracycles correspondants **164** (86%) et **168** (83%) ont été isolés après neutralisation du milieu

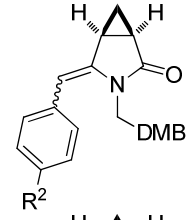
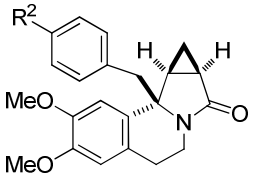
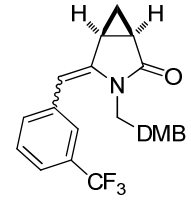
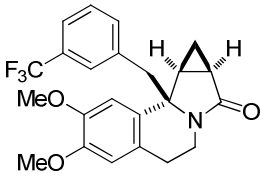
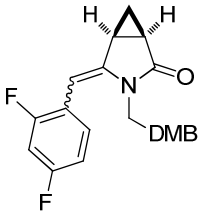
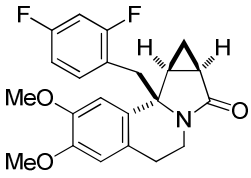
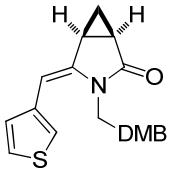
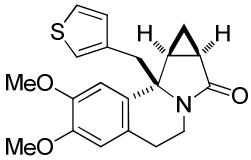
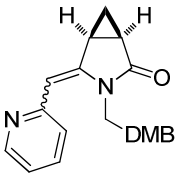
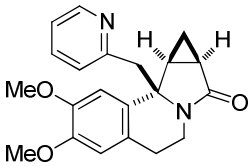
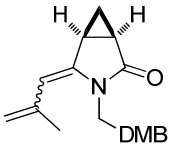
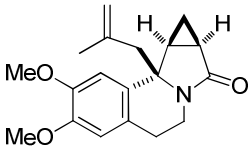
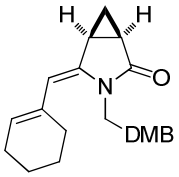
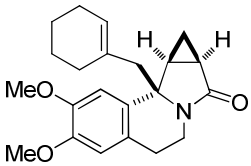
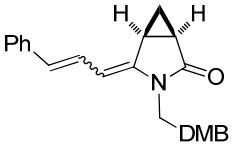
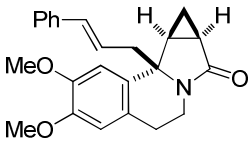
[302] Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539–4547.

réactionnel par la triéthylamine (Tableau 25, entrées 3 et 7).

Tableau 25 : Cyclisation de Pictet-Spengler des énamides 120–129.



120–129 **162–171** (rd > 95/5)

Entrée	Enamide (*Z*/*E*)	Tétracycle (rdt)
1	 **120** (25/75) $R^2 = NO_2$	 **162** (90%)
2	**121** (93/7) $R^2 = OMe$	**163** (85%)
3	**122** (> 95/5) $R^2 = NMe_2$	**164** (86%)[a]
4	 **123** (53/47)	 **165** (95%)
5	 **124** (95/5)	 **166** (93%)
6	 **125** (> 95/5)	 **167** (95%)
7	 **126** (55/45)	 **168** (83%)[a]
8	 **127** (90/10)	 **169** (0%)
9	 **128** (> 95/5)	 **170** (43%)
10	 **129** (35/65)	 **171** (71%)

[a] Utilisation de 2.1 équivalents de MsOH et isolement des tétracycles après neutralisation par Et_3N.

Dans le cas de l'énamide **127**, le composé tétracyclique attendu **169** n'a pas pu être obtenu (Tableau 25, entrée 8). La réaction a conduit à un mélange complexe de plusieurs produits duquel le composé **172** (15%), possédant la structure tétracyclique désirée mais un groupement méthyle sur le centre quaternaire, a été isolé (Schéma 171). L'énamide **128**, dont la double liaison exocyclique est substituée par le groupement cyclohexén-1-yle, a bien conduit au tétracycle **170** avec un rendement moyen de 43% (Tableau 25, entrée 9) et, dans ce cas aussi, la formation du sous-produit **172** (17%) a été détectée (Schéma 171). Afin de confirmer la structure du composé **172**, l'énamide **117**, substitué par un méthylène en C4, a été soumis aux conditions de cyclisation de Pictet-Spengler. Le tétracycle **172** a alors été obtenu sous forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 171).

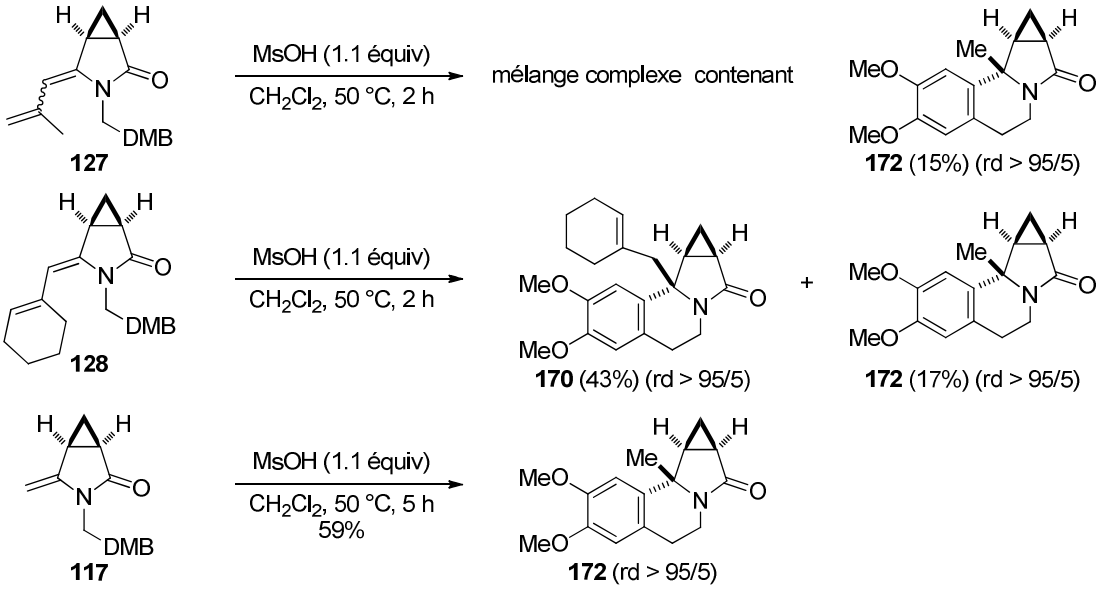


Schéma 171

La formation du tétracycle **172** au cours de la cyclisation des énamides **127** et **128** est difficile à expliquer avec certitude. Dans ce cas, la protonation de l'énamide ou de la double liaison des groupements isopropényle et cyclohexényle conduit au cation **J** stabilisé par mésomérie. Si la cyclisation de Pictet-Spengler de ce dernier ne se produit pas aussi rapidement que dans les cas étudiés précédemment, des traces d'eau pourraient induire la formation des alcools tertiaires **K**. Ceux-ci pourraient subir une fragmentation en cétone **L** et en énamide **117** substitué par un méthylène en C4, lequel engendrerait alors le tétracycle **172** par cyclisation de Pictet-Spengler. Toutefois, aucune étude mécanistique n'a été réalisée pour étayer cette hypothèse (Schéma 172).

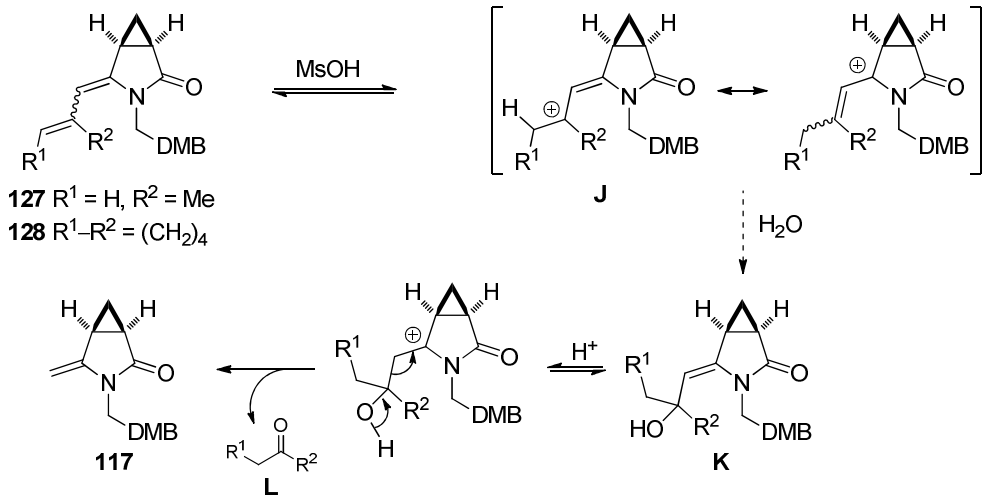


Schéma 172

Cette réaction secondaire semble être spécifique aux énamides **127** et **128** dont la double liaison exocyclique est liée à un substituant alcényle α,α-disubstitué susceptible de conduire à un cation tertiaire de type **J** par protonation. En effet, dans les mêmes conditions, l'énamide **129** substitué par un groupement (*E*)-cinnamyle a bien fourni le composé tétracyclique attendu **171** (71%) et aucun sous-produit n'a été détecté (Tableau 25, entrée 10). Ce composé est intéressant car, après coupure oxydante de la double liaison par dihydroxylation (OsO_4 cat., NMO, acétone/H_2O) et traitement par $NaIO_4$ (THF/H_2O), il est possible d'obtenir le tétracycle **173** (88%) dont le centre quaternaire est substitué par un groupement formylméthyle potentiellement utile pour accéder à d'autres tétracycles fonctionnalisés (Schéma 173).

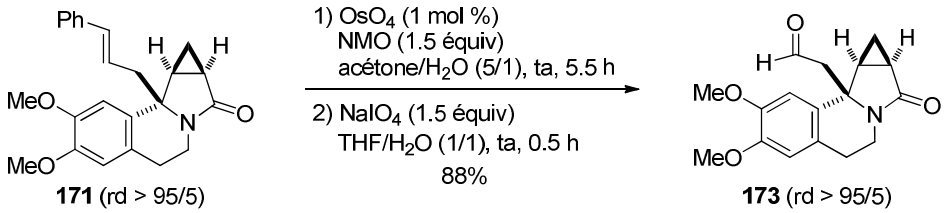


Schéma 173

L'influence de la longueur de la chaîne entre l'atome d'azote et le groupement 3,4-diméthoxyphényle, agissant comme nucléophile de type π, ou le remplacement de ce dernier par un autre groupement aromatique ou hétéroaromatique ont ensuite été étudiés.

6.3 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés de la vératrylamine ou de la 3-(3,4-diméthoxyphényl)propylamine

Le traitement des énamides **133** et **136** par l'acide méthanesulfonique (1.1 équiv) (CH_2Cl_2, 50 °C, 2–7 h, tube scellé) n'a conduit qu'à leur isomérisation en stéréoisomères de configuration (*E*) et aucune trace de produits **174** et **175**, issus d'une cyclisation de Pictet-Spengler, n'a été obtenue. En opérant dans le toluène à 120 °C (tube scellé), après plusieurs heures de chauffage, une dégradation totale des composés **133** et **136** a été observée. Dans le premier cas, la cyclisation de Pictet-Spengler impliquerait une cyclisation 5-*endo*-trig défavorisée d'après les règles de Baldwin,[251] alors que dans le second cas c'est probablement la trop grande flexibilité conformationnelle de la chaîne qui ralentit la formation d'un cycle à sept chaînons (Schéma 174).[303]

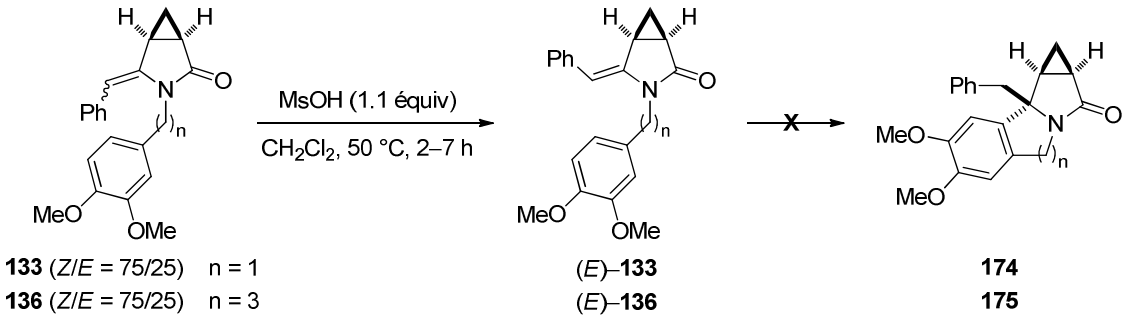
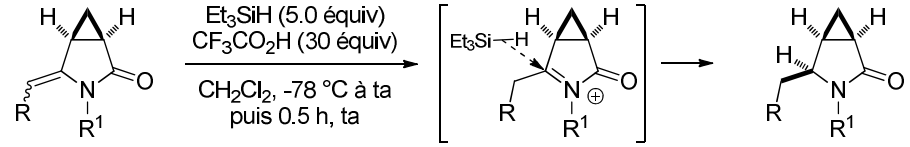


Schéma 174

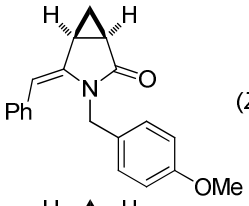
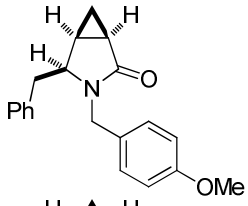
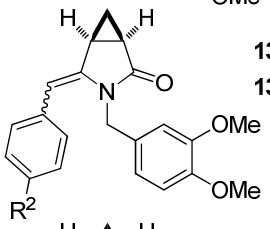
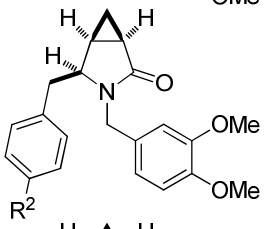
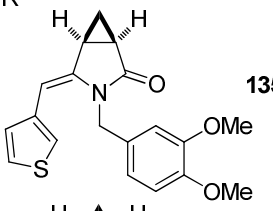
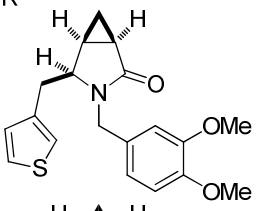
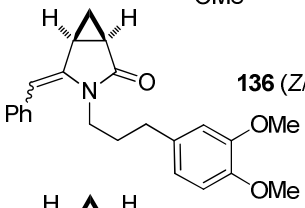
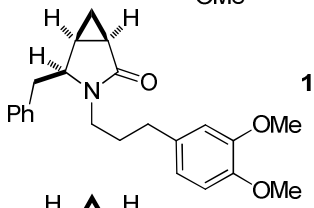
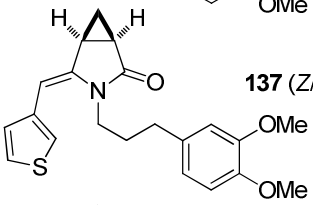
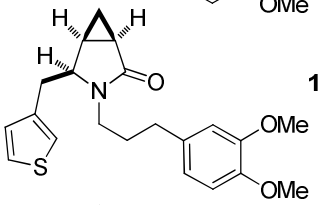
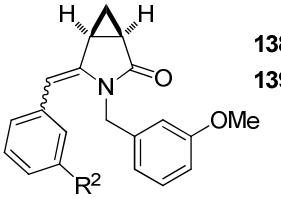
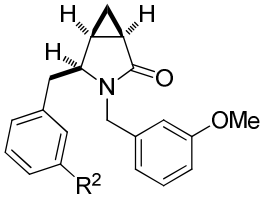
Les énamides (*Z*)–**107** et **133**–**139**, bien que ne pouvant pas être impliqués dans les cyclisations de Pictet-Spengler en raison de la longueur inadaptée de la chaîne reliant le groupe aromatique à l'atome d'azote, peuvent cependant être utilisés comme substrats dans des réductions ioniques en présence d'acide trifluoroacétique et de triéthylsilane comme donneur d'hydrure.[304] Dans ces conditions, les ions *N*-acyliminiums **F** ainsi engendrés subissent une réduction diastéréosélective (transfert de l'hydrure en *anti* par rapport au cyclopropane) et les 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones **176**–**183**, possédant un centre stéréogène contrôlé en C4, ont été isolés avec de bons rendements (90–97%) (Tableau 26).[305]

[303] Pour un exemple récent illustrant ces différences de réactivité dans les cyclisations de Pictet-Spengler, voir : Gigant, N.; Claveau, E.; Bouyssou, P.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 844–847.
[304] Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2625–2632.
[305] La configuration relative de **176** a été déterminée par RMN (NOESY, voir partie expérimentale) et celle des composés **177**–**183** a été attribuée par analogie.

Tableau 26 : Synthèse de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones par réduction d'énamides.



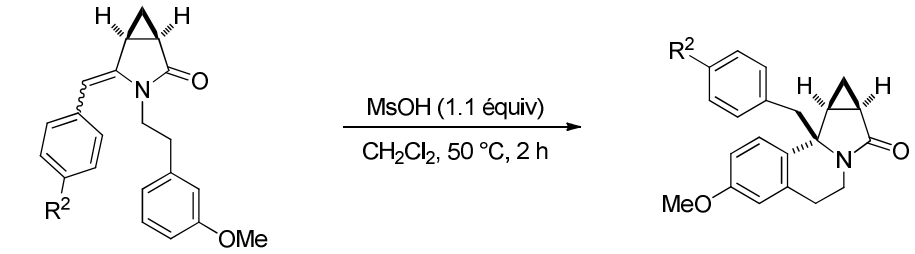
(*Z*)–**107**, **133**–**139** **F** **176**–**183** (rd > 95/5)

Entrée	Enamides	Produits (rdt)
1	 (*Z*)–**107** (*Z*/*E* > 95/5)	 **176** (95%)
2	 **133** (*Z*/*E* = 75/25) R^2 = H	 **177** (92%)
3	**134** (*Z*/*E* > 95/5) R^2 = OMe	**178** (91%)
4	 **135** (*Z*/*E* > 95/5)	 **179** (97%)
5	 **136** (*Z*/*E* = 75/25)	 **180** (94%)
6	 **137** (*Z*/*E* > 95/5)	 **181** (92%)
7	 **138** (*Z*/*E* = 75/25) R^2 = H	 **182** (90%)
8	**139** (*Z*/*E* = 40/60) R^2 = CF_3	**183** (91%)

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à des cyclisations de Pictet-Spengler impliquant des énamides bicycliques **G** comportant d'autres groupes aromatiques ou hétéroaromatiques connectés à l'atome d'azote par une chaîne éthyle.

6.4 - Cyclisations de Pictet-Spengler des énamides bicycliques dérivés d'autres 2-aryl- et 2-hétéroaryléthylamines

Les énamides **146** et **147**, dérivés de la 2-(3-méthoxyphényl)éthylamine, ont conduit aux composés tétracycliques **184** (76%) et **185** (80%), respectivement, sous la forme d'uniques diastéréoisomères, par traitement avec l'acide méthanesulfonique (CH_2Cl_2, 50 °C, 2 h, tube scellé). La présence d'un seul groupe méthoxy sur le noyau aromatique suffit donc pour réaliser la cyclisation, du moins si ce dernier peut orienter la substitution électrophile dans une position appropriée (*para*) (Schéma 175).

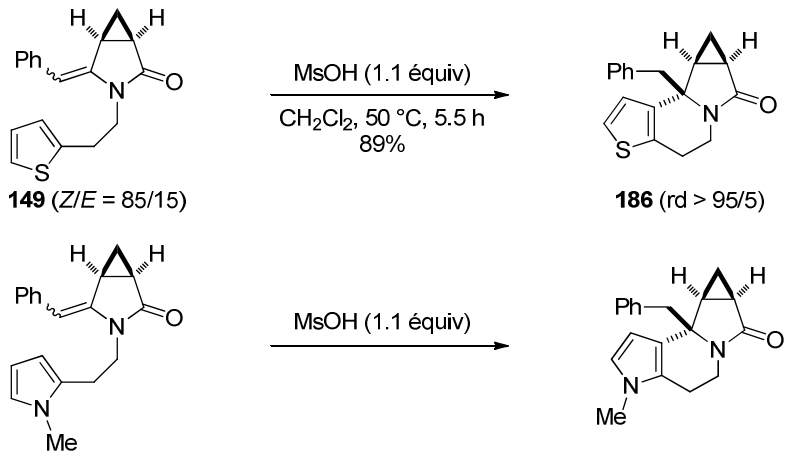


146 (*Z*/*E* = 85/15) R^2 = H
147 (*Z*/*E* = 93/7) R^2 = OMe

184 (76%) (rd > 95/5)
185 (80%) (rd > 95/5)

Schéma 175

Le remplacement de l'aromatique par un groupement hétéroaromatique a ensuite été étudié. Dans le cas des énamides **149** et **150**, dérivés de la 2-(2-thiényl)éthylamine et de la 2-(1-méthylpyrrol-2-yl)éthylamine, respectivement, les tétracycles **186** et **187** ont facilement été obtenus par cyclisation de Pictet-Spengler dans les conditions habituelles, et isolés avec des rendements respectifs de 89% et 73%. Signalons que dans le cas du *N*-méthylpyrrole, noyau hétéroaromatique particulièrement riche en électrons, la réaction peut être conduite dans CH_2Cl_2 à température ambiante, ce qui permet d'obtenir le tétracycle **187** avec un rendement légèrement supérieur (80%) (Schéma 176).



149 (*Z*/*E* = 85/15)

186 (rd > 95/5)

150 (*Z*/*E* = 85/15)

CH_2Cl_2, 50 °C, 4 h
CH_2Cl_2, ta, 0.5 h

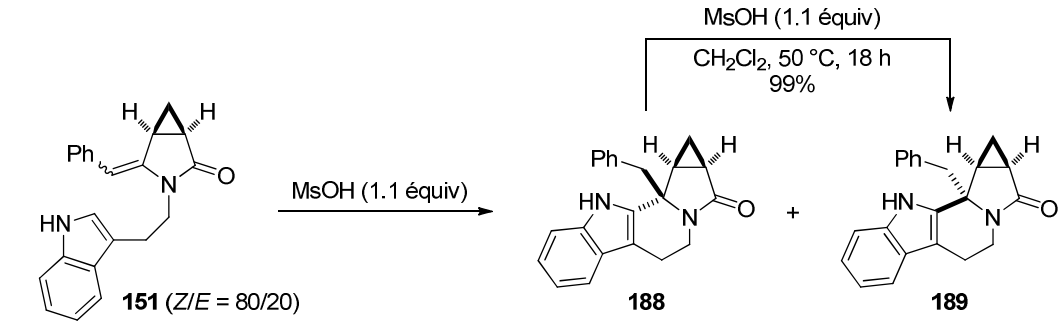
187 (73%) (rd > 95/5)
187 (80%) (rd > 95/5)

Schéma 176

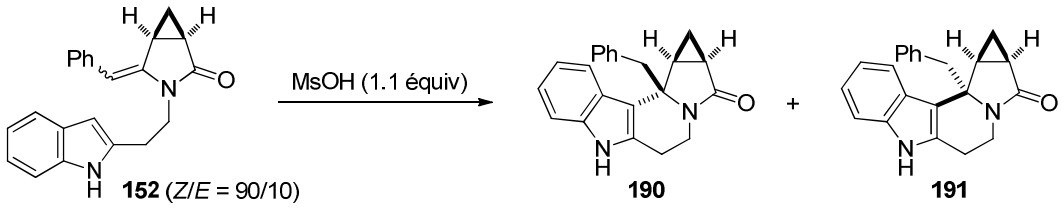
L'utilisation de l'indole comme nucléophile de type π a conduit à des résultats que nous avons jugés très intéressants. Ainsi, lorsque l'énamide **151**, dérivé de la tryptamine, a été traité dans les conditions habituelles [MsOH (1.1 équiv), CH_2Cl_2, 50 °C, tube scellé], un mélange de deux composés pentacycliques (**188** et **189**) a été obtenu dans un rapport de 40/60 (67%). L'érosion de la diastéréosélectivité apparaissant relativement surprenante par rapport aux résultats précédemment obtenus, la formation de régioisomères (substitution électrophile en β de l'atome d'azote indolique et réarrangement par migration-1,2 qui conduirait au pentacycle **190**) a initialement été suspectée. Cependant, dans les mêmes conditions [MsOH (1.1 équiv), CH_2Cl_2, 50 °C, tube scellé] l'énamide **152**, dérivé de la 2-(indol-2-yl)éthylamine, a également conduit à un mélange (équimolaire, 76 %) de composés pentacycliques **190** et **191** tous deux différents de ceux précédemment obtenus (**188** et **189**) ce qui est incompatible avec notre hypothèse première.

L'indole étant un nucléophile riche en électrons, les cyclisations de Pictet-Spengler des énamides **151** et **152** ont pu être conduites à température ambiante. Dans ces conditions, les composés pentacycliques correspondants **188** (85%) et **190** (84%) ont été sélectivement obtenus cette fois sous la forme d'uniques diastéréoisomères. Le chauffage prolongé du milieu réactionnel dans CH_2Cl_2 est donc responsable de l'érosion de la diastéréosélectivité observée précédemment. En effet, lorsque le composé pentacyclique **188**, après isolement, a été mis en réaction en présence de MsOH (1.1 équiv) dans CH_2Cl_2 (50 °C, 18 h, tube scellé) une isomérisation en pentacycle **189**, épimère au niveau du carbone stéréogène quaternaire, a été observée.

Si les cyclisations de Pictet-Spengler sont conduites à température plus élevée (toluène, 120 °C, tube scellé), il est possible, à partir des énamides **151** et **152**, d'obtenir, avec une diastéréosélectivité totale, les pentacycles **189** (86%) et **191** (82%) épimères respectifs des composés **188** et **190** au niveau du centre quaternaire formé (Schéma 177).



Conditions	**188**/**189**	Rendement
CH_2Cl_2, 50 °C, 4 h	40/60	67%
CH_2Cl_2, ta, 1 h	> 95/5	85%
toluène, 120 °C, 1 h	< 5/95	86%



Conditions	**190**/**191**	Rendement
CH_2Cl_2, 50 °C, 1.5 h	50/50	76%
CH_2Cl_2, ta, 0.5 h	> 95/5	84%
toluène, 120 °C, 3 h	< 5/95	82%

Schéma 177

Les résultats obtenus indiquent que les pentacycles **188** et **190** résultent de la cyclisation de Pictet-Spengler des énamides respectifs **151** et **152** sous contrôle cinétique. La configuration relative des composés **188** et **190**, déterminée par RMN (NOESY), montre qu'ils proviennent de l'attaque des ions *N*-acyliminiums intermédiaires **192** et **194** sur leur face la plus accessible (en *anti* par rapport au cycle à trois chaînons). Inversement, la formation des épimères au niveau du centre quaternaire en jonction de cycle **189** et **191** résulte d'un contrôle thermodynamique (Schéma 178). Il est remarquable d'obtenir des sélectivités aussi élevées, en particulier dans le dernier cas, et de pouvoir former, à souhait, l'un ou l'autre des deux épimères par simple modification des conditions expérimentales (CH_2Cl_2, ta ou toluène, 120 °C). L'origine de la plus grande stabilité thermodynamique de **189** et **191** par rapport à **188** et **190** est difficile à rationnaliser en l'absence de calculs théoriques.

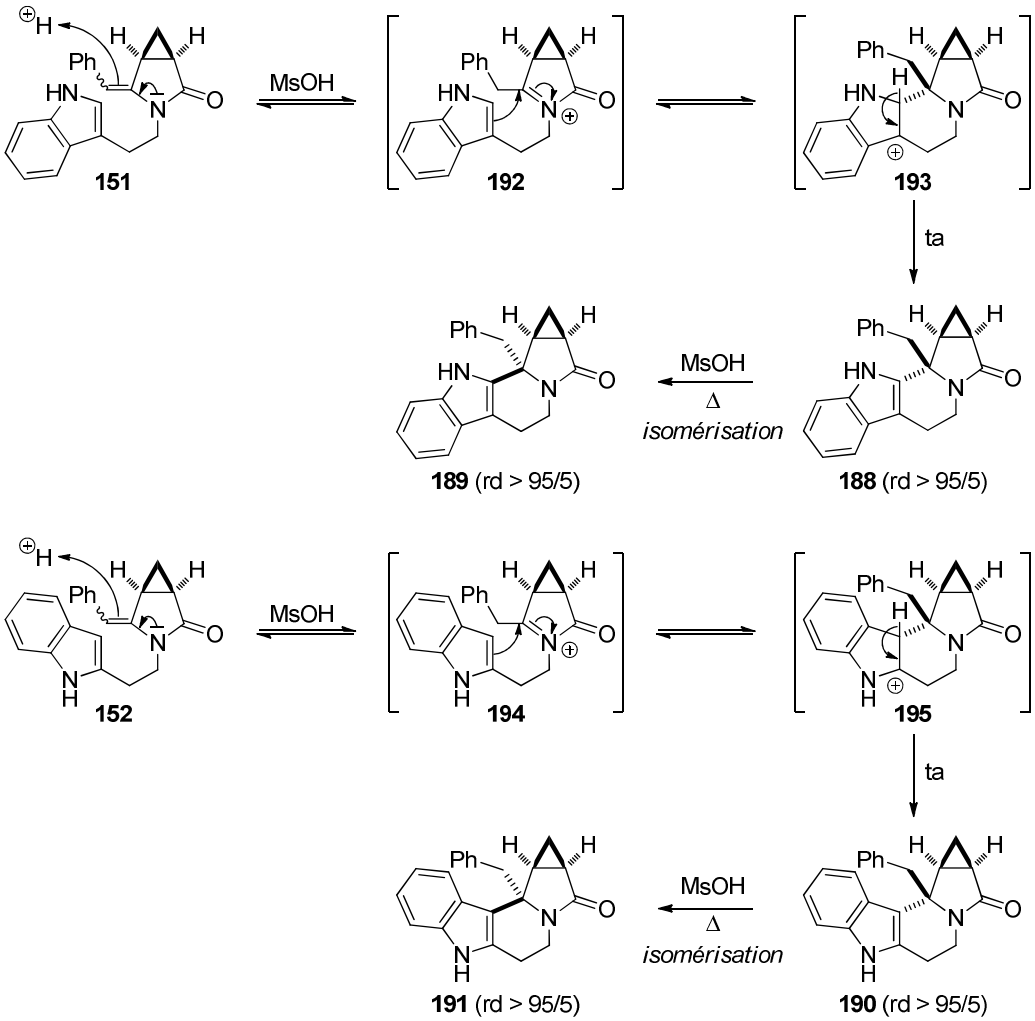


Schéma 178

Afin de savoir si le même type de contrôle pouvait opérer dans le cas d'autres nucléophiles de type π que les indoles substitués en C2 ou C3, la cyclisation des énamides **113**, **149** et **150**, précédemment conduite dans CH_2Cl_2 à 50 °C, a cette fois été réalisée dans le toluène à 120 °C. Dans le cas de l'énamide **113** dérivé de l'homovératrylamine, aucune isomérisation du tétracycle **154**, initialement formé par cyclisation de Pictet-Spengler, n'a été observée même après 24 h de chauffage du milieu réactionnel (toluène, 120 °C, tube scellé). Il en est de même pour l'énamide **149** dans lequel le nucléophile de type π est un groupement 2-thiényle.

En revanche, une inversion de diastéréosélectivité a de nouveau été observée dans le cas de la cyclisation de Pictet-Spengler de l'énamide **150** impliquant un *N*-méthylpyrrole comme nucléophile. Cependant, le substrat se dégrade partiellement dans ces conditions (toluène, 120 °C, tube scellé) et le tétracycle **197**, épimère de **187** au niveau du centre quaternaire, n'a été isolé qu'avec un rendement moyen de 53% (Schéma 179).

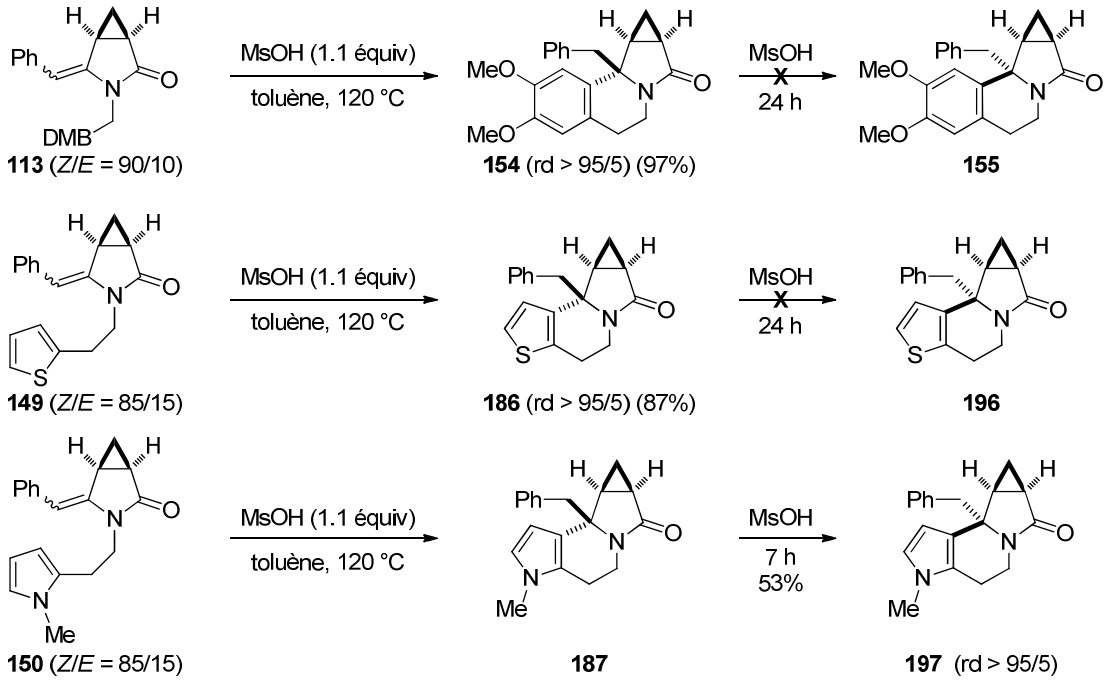


Schéma 179

L'isomérisation ne semble donc se produire que dans le cas où le nucléophile de type π est un groupe hétéroatomique riche en électrons (indole ou pyrrole).

Deux mécanismes peuvent être considérés pour expliquer cette isomérisation. Le premier fait intervenir une réaction de type rétro-Pictet-Spengler. Ainsi, la reprotonation de l'indole en α de l'atome d'azote du diastéréoisomère "cinétique" **188** conduirait au cation benzylique **193**. Après fragmentation en ion *N*-acyliminium **192**, l'indole peut attaquer ce dernier sur sa face la plus accessible pour reformer **188** (ce qui est favorisé cinétiquement) ou en *syn* par rapport au cyclopropane (ce qui devient possible à température plus élevée) pour former le diastéréoisomère **189** plus stable (Schéma 180).

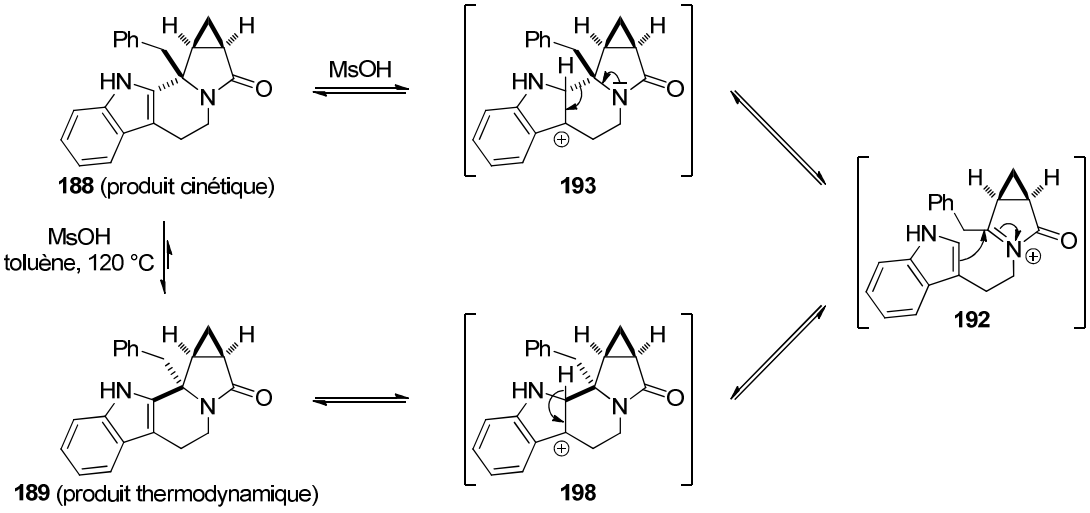


Schéma 180

Un mécanisme analogue (reposant sur une réaction de rétro-Pictet-Spengler) peut être écrit pour expliquer l'isomérisation de **190** en **191** et de **187** en **197** par protonation de l'indole ou du pyrrole, respectivement, en β de l'atome d'azote.

Le second mécanisme envisagé fait intervenir la coupure de la liaison carbone-azote en α de l'hétérocycle après protonation de l'amide. Comme illustré dans le cas du diastéréoisomère "cinétique" **188**, la rupture de liaison C–N, assistée par le groupement hétéroaromatique qui stabilise le carbocation adjacent par effet mésomère, conduirait à l'intermédiaire **200** possédant un cycle à neuf chaînons fusionné à l'indole et au cyclopropane. Il faudrait alors supposer que le cation **200** puisse subir l'attaque nucléophile transannulaire de l'atome d'azote de l'amide pour expliquer l'équilibre observé entre les diastéréoisomères **188** et **189** (Schéma 181).

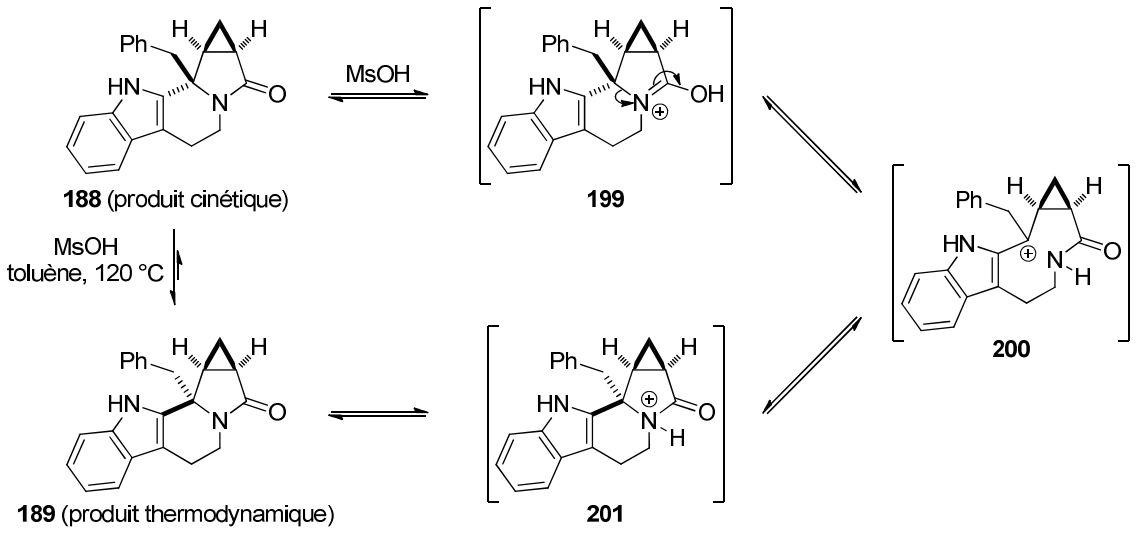


Schéma 181

Alors que le premier mécanisme (rétro-Pictet-Spengler) fait intervenir la protonation initiale du groupement hétéroatomique, le second repose sur l'aptitude de ce dernier à stabiliser un carbocation adjacent.

Nous avions précédemment observé que le tétracycle **154**, dérivé de la 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine, ne s'isomérisait pas en son épimère **155** par chauffage en présence de MsOH dans le toluène à 120 °C. Ceci pourrait être dû soit à la lenteur de la protonation du noyau aromatique menant à **202** si le premier mécanisme opère, soit à une ionisation lente de la liaison C–N adjacente à l'aromatique, bien que le cation tertiaire

benzylique **204** soit relativement stable,[306,307] dans le cas du second mécanisme (Schéma 182).

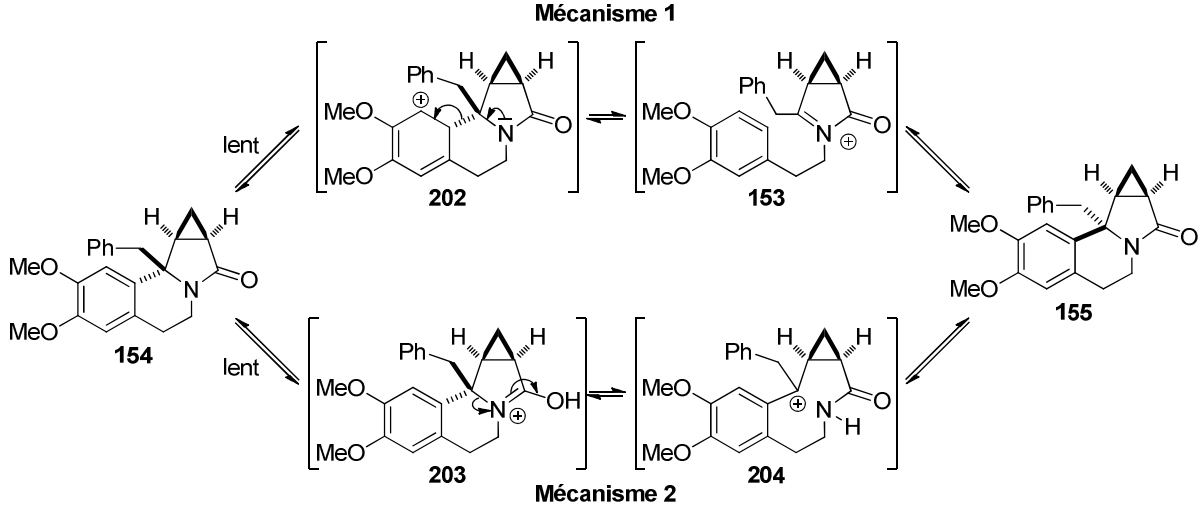


Schéma 182

Quel que soit le mécanisme opérant, l'épimérisation devrait être beaucoup plus favorable pour un noyau aromatique 2,4-disubstitué par des groupements méthoxy en raison de la plus grande stabilisation des espèces réactives susceptibles d'être engendrées à partir du tétracycle "cinétique" **205**, à savoir les cations **206** et **207** (Schéma 183).

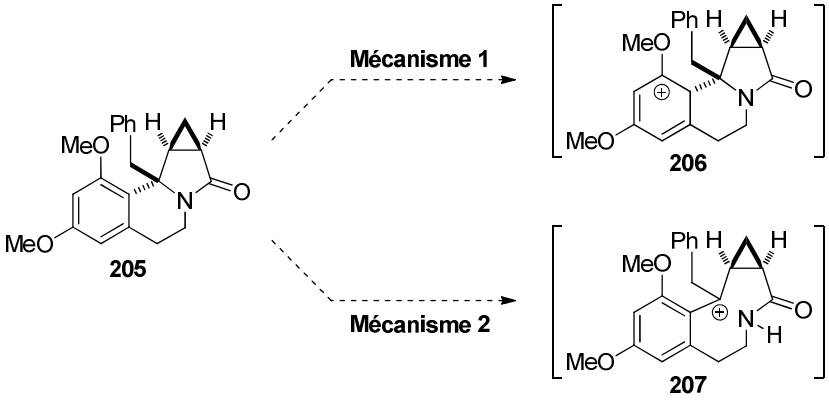


Schéma 183

Afin de vérifier cette hypothèse, la cyclisation de Pictet-Spengler de l'énamide bicyclique **148**, dérivé de la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine, a été réalisée en présence de MsOH dans CH_2Cl_2 à température ambiante ou dans le toluène à 120 °C (tube scellé). Par simple contrôle des conditions opératoires, il a de nouveau été possible d'accéder de manière diastéréosélective à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre stéréogène

[306] La déprotection d'amides *N*-substitués par un groupement 3,4-diméthoxybenzyle a été décrite, voir par exemple : Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10413–10414.
Aucun exemple impliquant des amides similaires disubstitués en position benzylique n'a été rapporté.

[307] Le cyclopropane est susceptible de stabiliser les cations adjacents, voir référence 12c. L'absence de produits de réarrangement ou d'ouverture pourrait être due à la présence du groupe électroattracteur (amide) sur le cycle à trois chaînons.

quaternaire formé et les tétracycles **205** et **208** ont été isolés avec d'excellents rendements (88% et 89%, respectivement). Signalons qu'en opérant dans CH_2Cl_2 à 50 °C (tube scellé), le diastéréoisomère **205** est encore sélectivement formé sans trace de son épimère **208**. L'isomérisation de **205** en **208** est donc plus lente que celle des pentacycles "cinétiques" **188** et **190** substitués par un indole (Schéma 184).

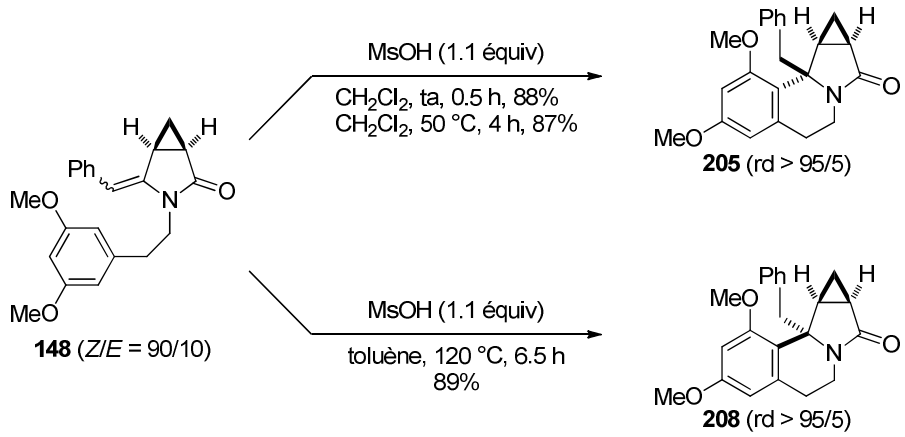


Schéma 184

Cependant, les résultats de cette expérience ne permettent pas de départager les deux mécanismes d'isomérisation proposés.

Le contrôle de la diastéréosélectivité lors des cyclisations de Pictet-Spengler impliquant les ions iminiums engendrés à partir d'esters de tryptophane *N*-substitués et d'aldéhydes est un problème bien connu. Les *cis*-1,2,3,4-tétrahydro-β-carbolines **L296**, isomères majoritairement obtenus sous contrôle cinétique, peuvent s'isomériser en milieu acide en *trans*-1,2,3,4-tétrahydro-β-carbolines **L298** (isomères "thermodynamiques").[298,308] Les études mécanistiques réalisées (études cinétiques, absence d'effet isotopique en remplaçant CF_3CO_2H par CF_3CO_2D) semblent indiquer que l'isomérisation se produit par coupure de la liaison C–N en α de l'hétérocycle, après protonation de l'atome d'azote de l'amine, et non par réaction de type rétro-Pictet-Spengler (Schéma 185).[308c]

[308] (a) Alberch, L.; Bailey, P. D.; Clingan, P. D.; Mills, T. J.; Price, R. A.; Pritchard, R. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1887–1890. (b) Kumpaty, H. J.; Van Linn, M. L.; Kabir, M. S.; Försterling, F. H.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2771–2779. (c) Van Linn, M. L.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3587–3599.

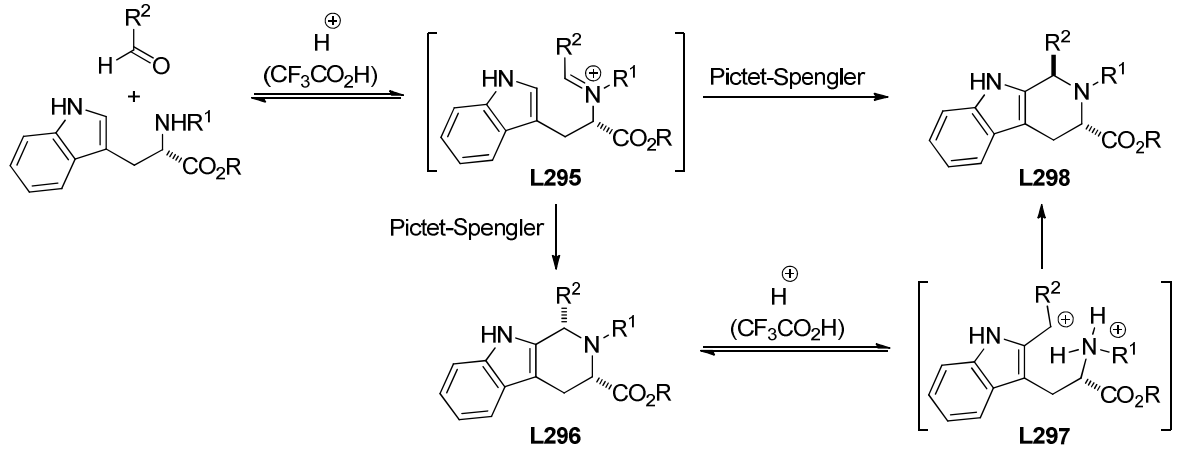


Schéma 185

Toutefois, il est difficile de transposer les conclusions de cette étude aux réactions de Pictet-Spengler impliquant les ions *N*-acyliminiums dérivés des énamides bicycliques **G**.

7 - Bilan

Nous avons montré au cours de cette étude que les *cis*-2-alcynylcyclopropane-carboxamides, engendrés par couplages de Sonogashira entre des iodures cyclopropaniques et des alcynes terminaux substitués par un groupement aryle, hétéroaryle ou alcényle, peuvent conduire, après cyclisation 5-*exo*-dig en milieu basique de l'atome d'azote sur la triple liaison, à des énamides bicycliques. Après avoir optimisé la voie de synthèse, en s'affranchissant notamment de la purification des alcynylcyclopropanes intermédiaires, une bibliothèque de 4-méthylène-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones substituées a été préparée à partir de divers *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides *N*-substitués avec de bons rendements (65–99%) et des rapports *Z*/*E* dépendants du partenaire acétylénique utilisé (Schéma 186).[309]

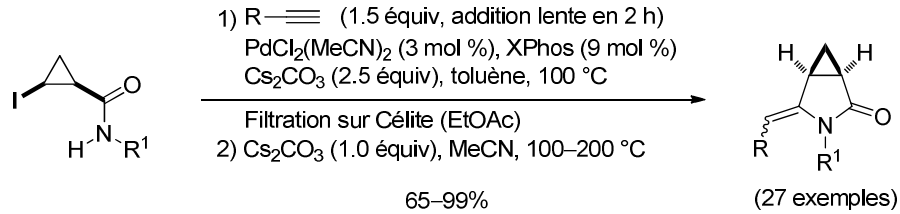


Schéma 186

Dans le cas où l'atome d'azote est connecté à un nucléophile de type π (aryle, hétéroaryle) par un lien comportant un ou trois atomes de carbone, il n'est pas possible de réaliser la cyclisation de Pictet-Spengler des énamides précédemment obtenus. Toutefois ces

[309] de Carné-Carnavalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16716–16727.

substrats ont été impliqués dans des réductions ioniques intermoléculaires pour fournir les 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones possédant un centre stéréogène contrôlé en C4, avec d'excellents rendements (90–97%) et sous la forme d'uniques diastéréoisomères (Schéma 187).[310]

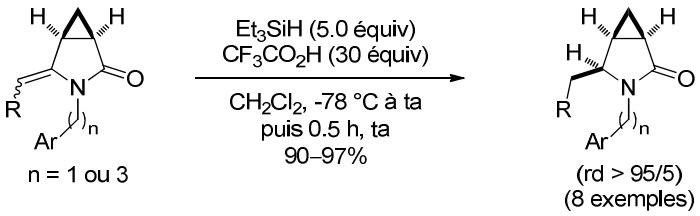


Schéma 187

Lorsque le lien séparant l'atome d'azote du nucléophile de type π comporte deux atomes de carbone, les énamides ont été engagés dans des cyclisations de Pictet-Spengler pour mener aux composés tétracycliques possédant un centre stéréogène quaternaire contrôlé en C4, avec des rendements compris entre 43% et 99% et sous la forme d'uniques diastéréoisomères (Schéma 187).[309]

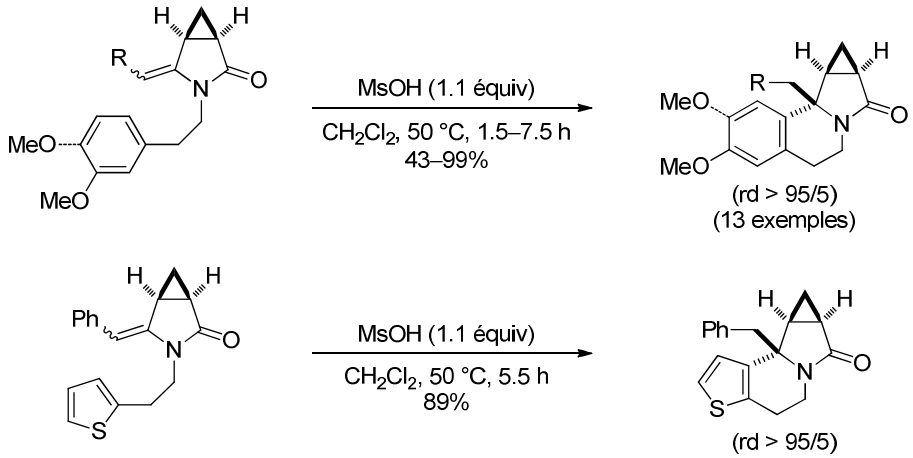


Schéma 188

Dans le cas où le nucléophile de type π est un hétérocycle riche en électrons (indole substitué en C2 ou C3, *N*-méthylpyrrole substitué en C2) ou un groupement 3,5-diméthoxyphényle, la cyclisation de Pictet-Spengler peut conduire sélectivement à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre quaternaire selon le choix des conditions expérimentales (contrôle cinétique ou thermodynamique) (Schéma 189).

[310] de Carné-Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5794–5799.

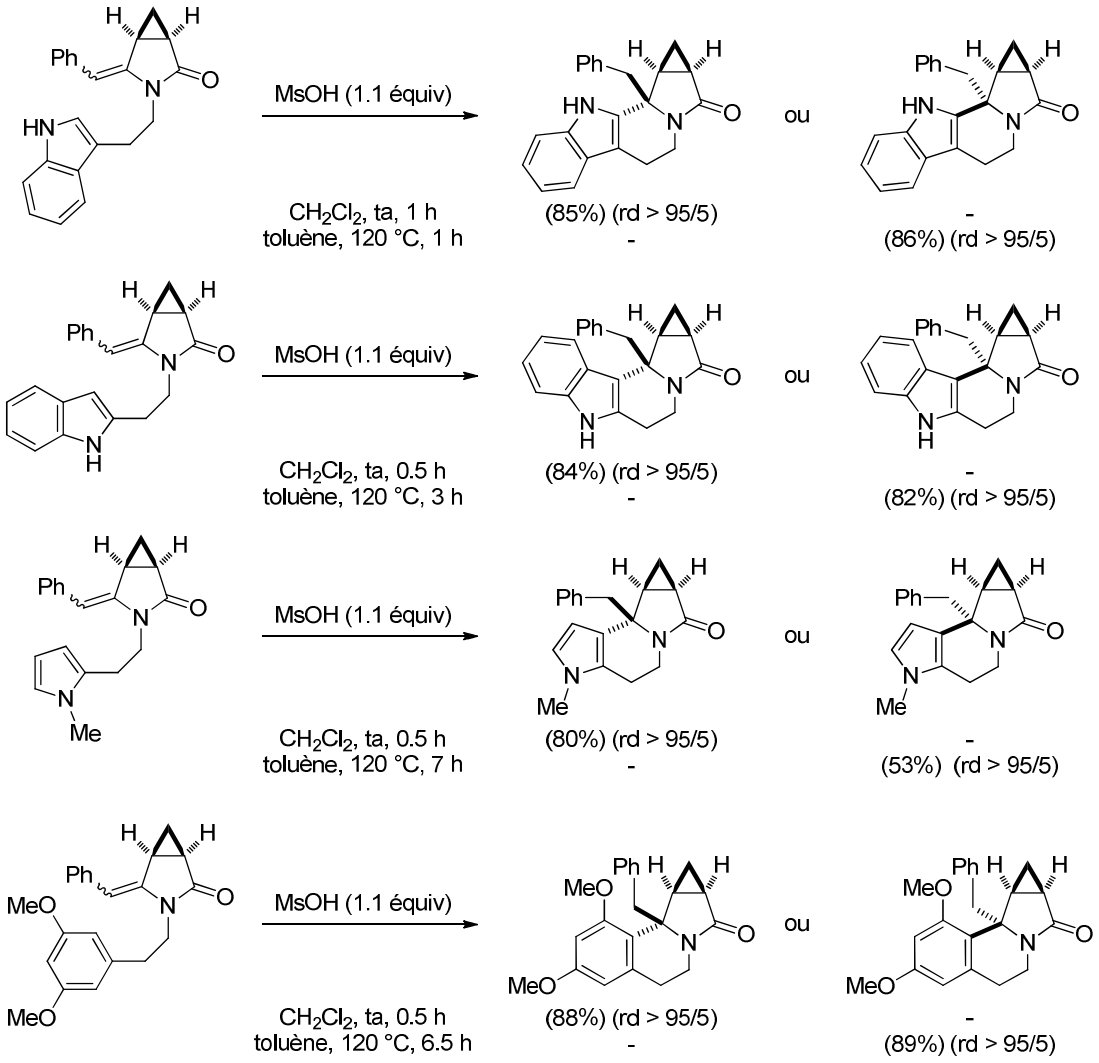

MsOH (1.1 équiv)
CH2Cl2, ta, 1 h
toluène, 120 °C, 1 h
(85%) (rd > 95/5)
-
ou
-
(86%) (rd > 95/5)
MsOH (1.1 équiv)
CH2Cl2, ta, 0.5 h
toluène, 120 °C, 3 h
(84%) (rd > 95/5)
-
ou
-
(82%) (rd > 95/5)
MsOH (1.1 équiv)
CH2Cl2, ta, 0.5 h
toluène, 120 °C, 7 h
(80%) (rd > 95/5)
-
ou
-
(53%) (rd > 95/5)
MsOH (1.1 équiv)
CH2Cl2, ta, 0.5 h
toluène, 120 °C, 6.5 h
(88%) (rd > 95/5)
-
ou
-
(89%) (rd > 95/5)

Schéma 189

Conclusion et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont contribué à étendre le champ d'application des couplages pallado-catalysés impliquant des organométalliques et des iodures cyclopropaniques.

Des voies de synthèse stéréosélectives de *cis*- et *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborates de potassium ont été mises au point. Ces composés constituent de nouveaux exemples de cyclopropyltrifluoroborates de potassium fonctionnalisés et leur réactivité a été étudiée dans des couplages de Suzuki-Miyaura. Suite à un travail de mise au point, des conditions ont été trouvées pour réaliser le couplage du *trans*-2-benzyloxycyclopropyltrifluoroborate de potassium **8** avec l'iodobenzène, conduisant à un mélange de cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **16** et d'éther d'énol **17**. Le composé désiré **16** a alors été isolé avec un rendement de 51%. Dans les mêmes conditions, le diastéréoisomère *cis* **14** a fourni le benzyloxycyclopropane **24** avec un excellent rendement (95%) (Schéma 190).

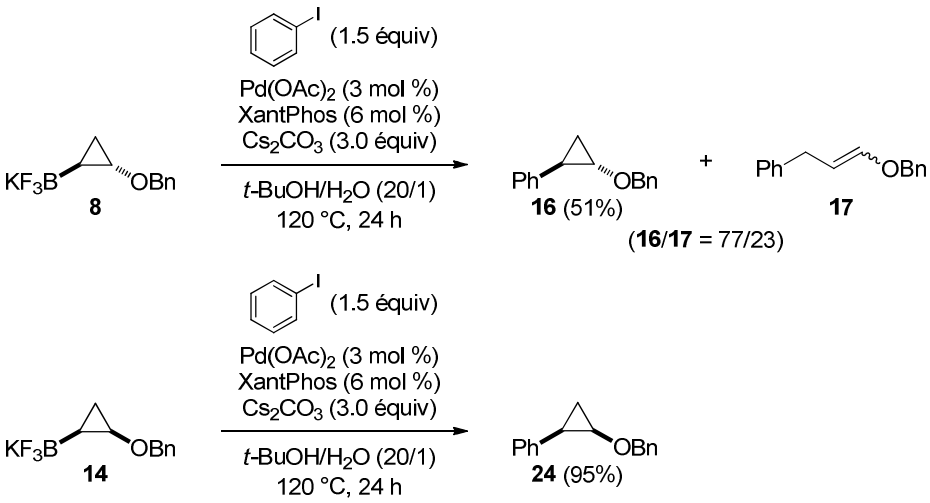


Schéma 190

Ces résultats constituent, à notre connaissance, les premiers exemples de couplages de Suzuki-Miyaura impliquant des 2-alcoxycyclopropyltrifluoroborates de potassium. Le champ d'application de cette méthode à d'autres halogénures (iodures ou bromures aromatiques, hétéroaromatiques et vinyliques) reste à réaliser.

De plus, si la réaction se révèle générale, les résultats obtenus avec l'isomère *cis* étant particulièrement encourageants, la préparation de 2-alcoxycyclopropyltrifluoroborates de potassium énantioenrichis pourra être considérée.

L'étude des couplages d'Hartwig-Buchwald impliquant des iodures cyclopropaniques et des nucléophiles azotés a conduit à des résultats plus mitigés. Cette réaction n'a pas pu être mise au point de manière intermoléculaire mais nous avons observé une amination intramoléculaire pallado-catalysée impliquant l'iodure cyclopropanique **45**. Bien qu'ayant effectué un criblage de ligands, y compris en utilisant ceux réputés comme extrêmement performants dans les couplages d'Hartwig-Buchwald, cette réaction conduisant à la méthanopyrrolidine **49** (35%) n'a pas pu être optimisée (Schéma 191).

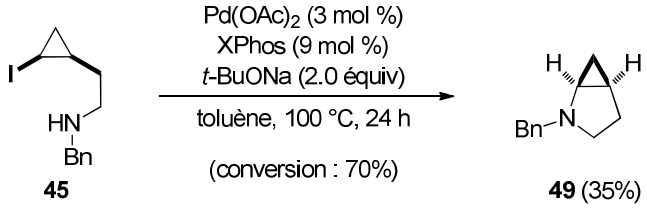


Schéma 191

Nous avons décrit les premiers exemples de couplages de Sonogashira pallado-catalysés (sans sels de cuivre) impliquant des iodures cyclopropaniques diversement substitués. Ces réactions permettent d'obtenir les 2-alcynylcyclopropanes correspondants avec d'excellents rendements et rétention de configuration (Schéma 192).

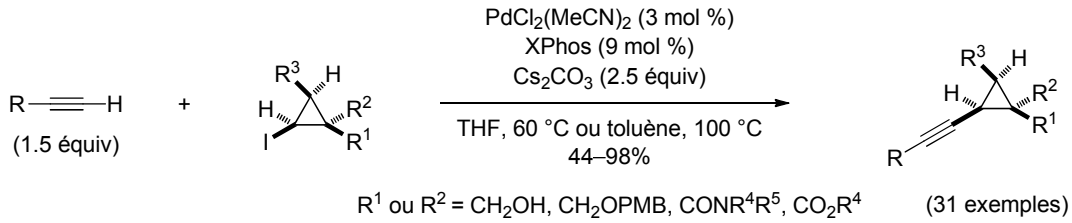


Schéma 192

A partir de *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides *N*-substitués, des couplages de Sonogashira avec des alcynes terminaux substitués par un groupement aryle, hétéroaryle ou alcényle suivis de la cyclisation 5-*exo*-dig de l'atome d'azote de l'amide sur la triple liaison ont permis d'accéder à des énamides bicycliques incorporant un motif 3-azabicyclo-[3.1.0]hexane (Schéma 193).

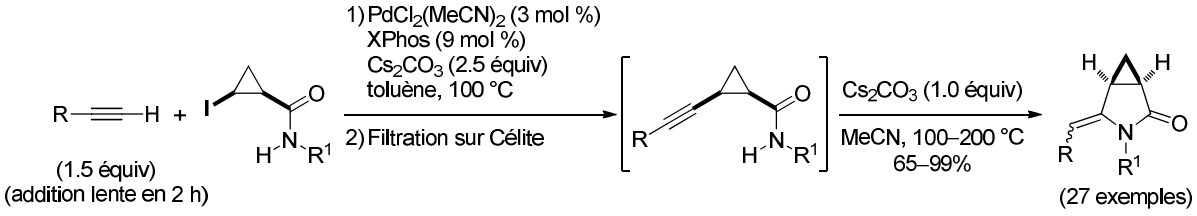


Schéma 193

Les ions *N*-acyliminiums engendrés à partir de ces énamides bicycliques ont été impliqués dans des réactions diastéréosélectives : des réductions ioniques intermoléculaires ou des cyclisations de Pictet-Spengler quand un nucléophile de type π est judicieusement localisé (Schéma 194).

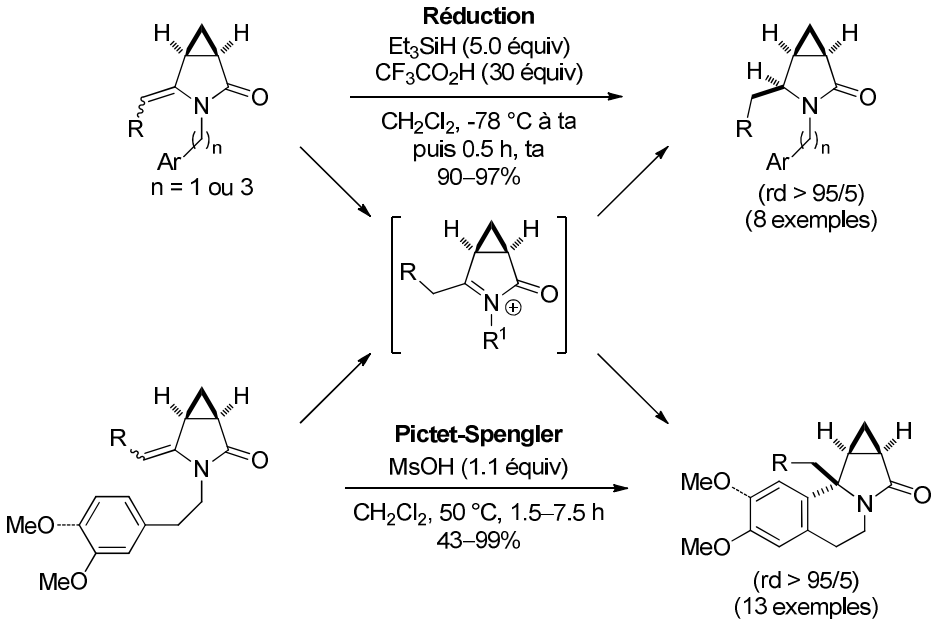


Schéma 194

Lorsque le nucléophile de type π est un indole substitué en C2 ou C3, un *N*-méthylpyrrole substitué en C2 ou encore un groupement 3,5-diméthoxyphényle, il est possible d'accéder sélectivement à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire, formé lors de la cyclisation de Pictet-Spengler, par simple contrôle des conditions opératoires. Ceci a été illustré ci-dessous avec un exemple (Schéma 195).

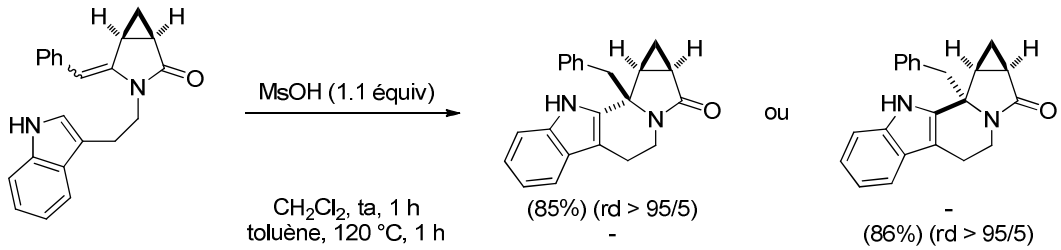


Schéma 195

Des études sont en cours pour déterminer le mécanisme de cette isomérisation inédite dans le cas de cyclisations de Pictet-Spengler impliquant des ions *N*-acyliminiums bicycliques.

Des travaux complémentaires, sortant du cadre de notre étude sur les couplages pallado-catalysés impliquant des partenaires cyclopropaniques, ont été réalisés et sont présentés dans l'annexe ci-après. Les résultats indiquent que cette isomérisation est également observée dans le cas de cyclisations de Pictet-Spengler impliquant d'autres ions *N*-acyliminiums bicycliques dans lesquels le cycle pyrrolidone est accolé à un cycle à quatre ou six chaînons, voire un bicycle ponté.

Annexe :

Étude de la réversibilité de la cyclisation de Pictet-Spengler d'autres ions *N*-acyliminiums bicycliques

En parallèle de nos travaux sur la synthèse de cyclopropanes substitués par des couplages catalysés au palladium, nous nous sommes intéressés à l'étude du champ d'application de la réversibilité de la cyclisation de Pictet-Spengler observée dans le cas des ions *N*-acyliminiums engendrés à partir d'énamides incorporant un motif 3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (chapitre 4, section 6.4). L'objectif de cette étude était de déterminer la diastéréosélectivité de la cyclisation d'autres ions *N*-acyliminiums bicycliques **A**, dérivés de la tryptamine (type **A1**) ou de la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine (type **A2**), en fonction de la taille du cycle accolé au cycle pyrrolidone et des conditions expérimentales utilisées (Figure 11).

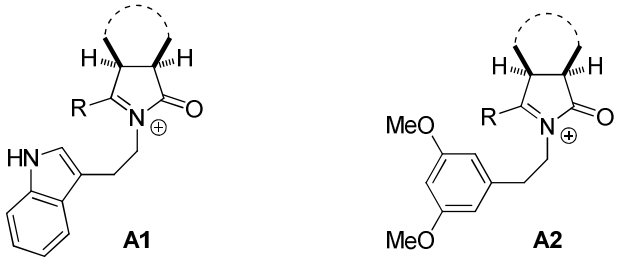


Figure 11

1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude

Pour cette étude, nous avons sélectionné des bicycles dans lesquels le cycle pyrrolidone est accolé à un cycle à quatre ou à six chaînons, ou encore à un bicycle ponté (motif norbornène). Les ions *N*-acyliminiums **A** pourraient être engendrés par déshydratation, en milieu acide, des hémiaminals **B** qui sont facilement accessibles à partir des anhydrides bicycliques **D** par condensation avec une amine suivie de l'attaque des imides **C** résultants par un réactif de Grignard (Schéma 196).

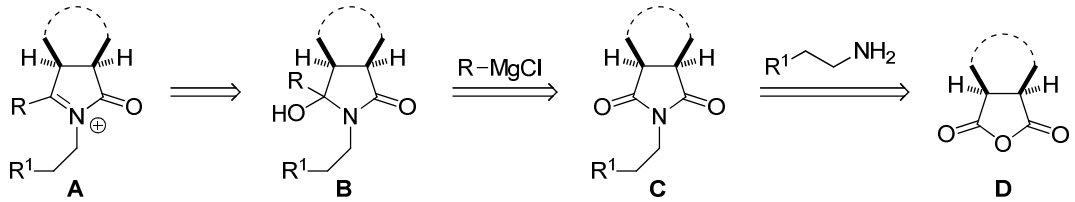


Schéma 196

1.1 - Préparation d'hémiaminals bicycliques B comportant un cycle à quatre chaînons

1.1.1 - Hémiaminals dérivés de la tryptamine

La synthèse d'hémiaminals bicycliques **B** comportant un cycle à quatre chaînons accolé au cycle pyrrolidone et dérivés de la tryptamine a tout d'abord été réalisée.

La condensation de l'anhydride bicyclique **209**, commercial, avec la tryptamine (pyridine, reflux) a conduit à l'imide **210** avec un bon rendement (85%).[311] Après addition d'un réactif de Grignard (chlorure de benzylmagnésium ou d'allylmagnésium), les hémiaminals **211** (R = Bn) et **212** (R = Allyle) ont été isolés avec des rendements de 89% et 84%, respectivement, et sous la forme d'uniques diastéréoisomères.[312] Leur configuration relative n'a pas été établie avec certitude mais il est logique de penser que l'addition du réactif de Grignard s'effectue sur la face la plus dégagée du groupe carbonyle, en *anti* par rapport au cycle à quatre chaînons (Schéma 197). Signalons que cet élément n'a pas d'importance puisque des ions *N*-acyliminiums bicycliques seront ensuite engendrés en milieu acide à partir des hémiaminals **211** et **212**.

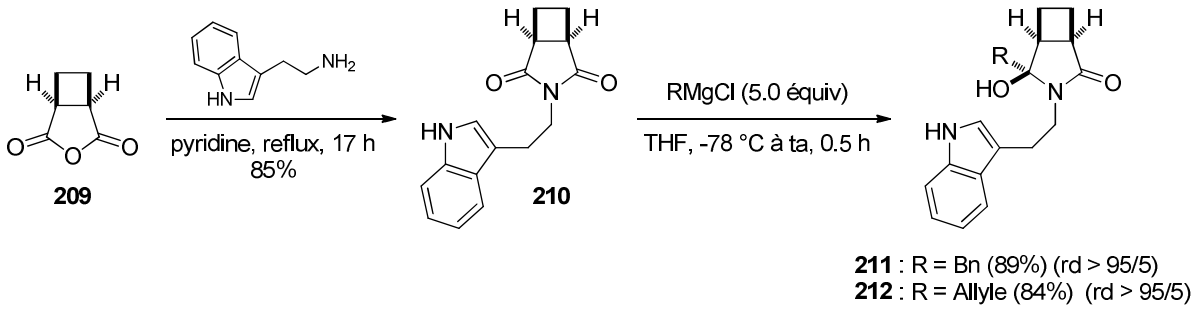


Schéma 197

1.1.2 - Hémiaminals dérivés de la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine

Des hémiaminals bicycliques **B** comportant un cycle à quatre chaînons accolé au cycle pyrrolidone et dérivés de la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine ont ensuite été préparés selon la même stratégie. La condensation de l'anhydride bicyclique **209** avec la 2-(3,5-diméthoxyphényl)éthylamine (pyridine, reflux) a tout d'abord mené à l'imide **213** avec un bon rendement (90%). L'addition de chlorure de benzylmagnésium ou de phénylmagnésium a ensuite fourni les hémiaminals **214** (85%) et **215** sous la forme d'uniques diastéréoisomères. Ce dernier composé n'a pas été purifié (Schéma 198).

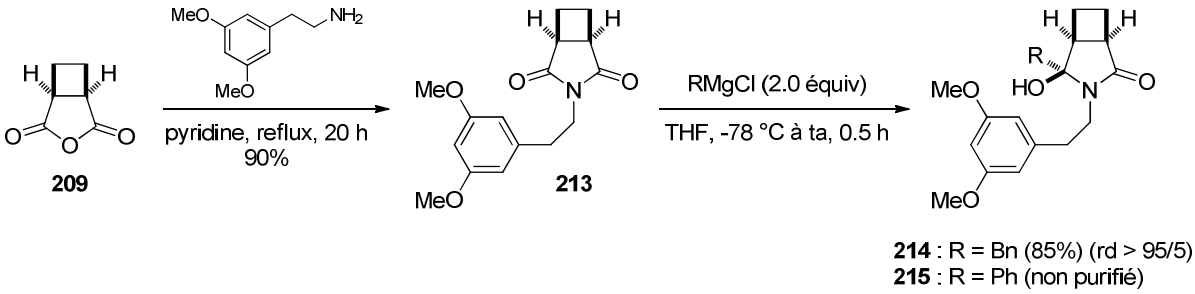
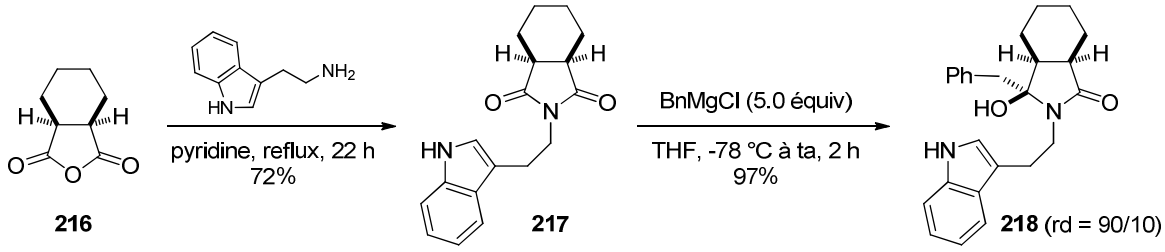


Schéma 198

[311] Jursic, B. S.; Patel, P. K. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2858–2866.
[312] Blake, A. J.; Gill, C.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S.; Zhang, F. *Synthesis* **2005**, 3287–3292.

1.2 - Préparation d'un hémiaminal bicyclique B comportant un cycle à six chaînons

Afin d'étudier l'influence de la taille du cycle accolé au cycle pyrrolidone sur la diastéréosélectivité de la cyclisation de Pictet-Spengler, un hémiaminal **B** comportant un cycle à six chaînons a été synthétisé, selon la stratégie précédente, à partir de l'anhydride bicyclique **216** par condensation avec la tryptamine puis addition du chlorure de benzylmagnésium sur l'imide **217** (70%, 2 étapes). L'hémiaminal **218** a été isolé sous forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères dans un rapport 90/10 (Schéma 199).

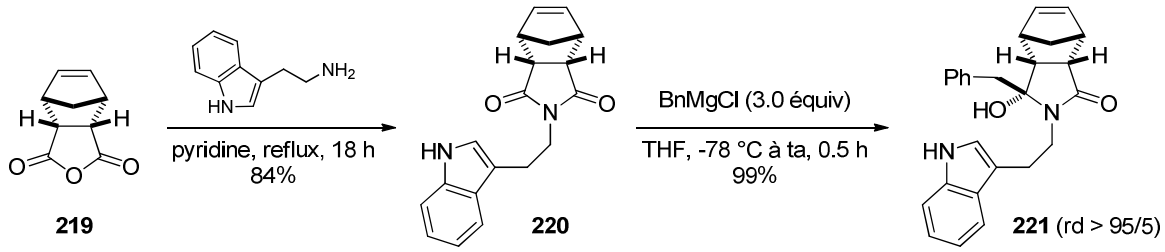


216 **217** **218** (rd = 90/10)

Schéma 199

1.3 - Préparation d'un hémiaminal B comportant un bicycle ponté

Finalement la synthèse d'un dernier hémiaminal **B** comportant un bicycle ponté (motif norbornène) accolé au cycle pyrrolidone a été réalisée, toujours suivant la même stratégie, à partir de l'anhydride bicyclique **219**. L'hémiaminal **221** a alors été isolé avec un bon rendement (83%, 2 étapes) sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 200).



219 **220** **221** (rd > 95/5)

Schéma 200

La présence du motif norbornène pourrait potentiellement permettre de réaliser, après cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal **B** conduisant aux composés polycycliques **E**, une réaction de rétro-Diels-Alder pour accéder aux lactames insaturés **F** (Schéma 201).[313]

[313] (a) Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7841–7844. (b) Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12361–12378.

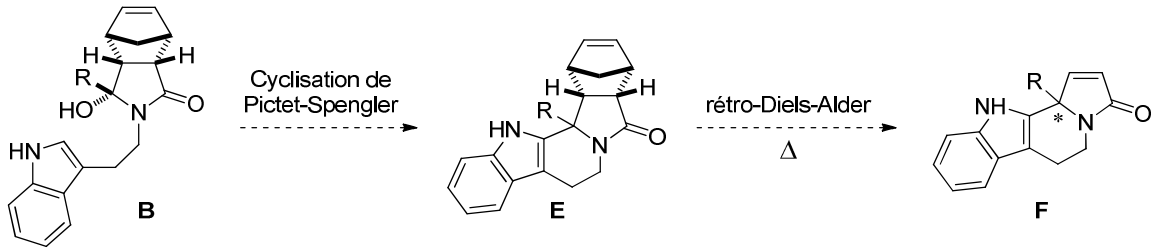


Schéma 201

2 - Cyclisations de Pictet-Spengler impliquant les ions *N*-acyliminiums engendrés à partir des hémiaminals B

2.1 - Cyclisations de Pictet-Spengler des hémiaminals B comportant un cycle à quatre chaînons

2.1.1 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique 211

Par analogie avec les résultats obtenus dans le cas de l'énamide **151** comportant un cycle à trois chaînons accolé au cycle pyrrolidone, la cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique **211** a été réalisée en présence d'acide méthanesulfonique (1.1 équiv) dans CH_2Cl_2 à température ambiante ou dans le toluène à 120 °C (tube scellé). Par simple contrôle des conditions opératoires, il a de nouveau été possible d'accéder de manière diastéréosélective à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire formé et les pentacycles **222** et **223** ont tous deux été isolés avec un excellent rendement de 96%. Signalons qu'en opérant dans CH_2Cl_2 à 50 °C (tube scellé), le diastéréoisomère "cinétique" **222**, correspondant à une attaque nucléophile de l'indole sur la face la moins encombrée de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire (en *anti* par rapport au cyclobutane), est encore sélectivement formé (86%) sans trace de son épimère **223** (Schéma 202). Dans le cas de l'énamide bicyclique **151**, comportant un cycle à trois chaînons, les deux pentacycles diastéréoisomères **188** et **189** étaient obtenu dans un rapport 40/60 dans ces mêmes conditions (chapitre 4, Schéma 177). L'isomérisation du composé **222**, comportant un cycle à quatre chaînons, en **223** est donc plus lente que celle du pentacycle "cinétique" **188** comportant un cycle à trois chaînons.

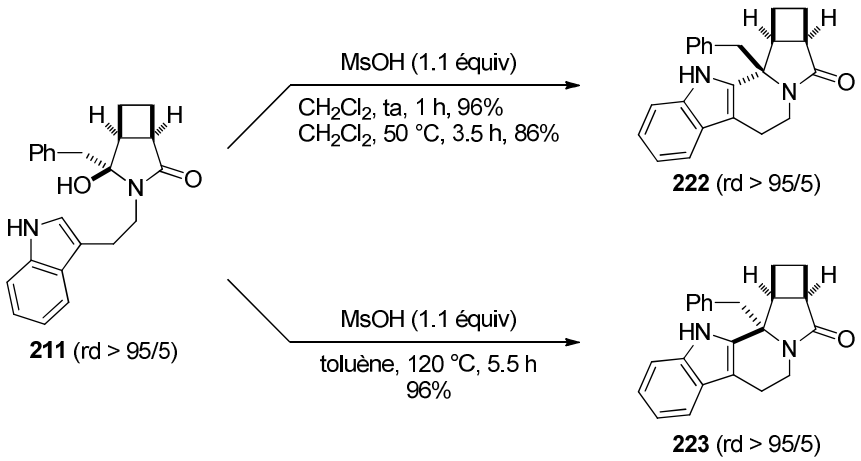


Schéma 202

La cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique **212**, substitué par un groupement allyle, a ensuite été étudiée.

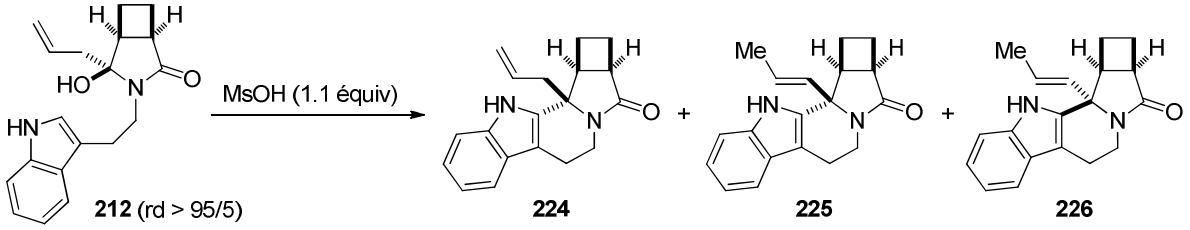
2.1.2 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique 212

2.1.2.1 - <u>En présence d'un acide de Brønsted</u>

Le traitement de l'hémiaminal bicyclique **212** par l'acide méthanesulfonique (1.1 équiv) dans CH_2Cl_2 à température ambiante (1.5 h) a bien conduit au pentacycle **224** attendu, résultant de l'attaque nucléophile de l'indole sur la face la moins encombrée de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire (en *anti* par rapport au cyclobutane). Cependant, la réaction s'accompagne d'une isomérisation de la double liaison terminale de la chaîne allyle menant au composé régioisomère **225** possédant un alcène disubstitué de configuration (*E*). Les produits **224** et **225**, inséparables, ont été obtenus dans un rapport 60/40 (Tableau 27, entrée 1). En diminuant la température, l'isomérisation de la double liaison devient plus lente et la proportion en composé **224** augmente (Tableau 27, entrée 2). Ce dernier a été sélectivement formé en opérant à -40 °C et isolé avec un rendement de 74% (Tableau 27, entrée 3).

En augmentant le temps de réaction à température ambiante (CH_2Cl_2, 28 h) ou en opérant à 50 °C (tube scellé) ou encore dans le toluène à 120 °C (tube scellé), la formation progressive du pentacycle **226**, épimère de **225** au niveau du centre stéréogène quaternaire formé, a été observée (Tableau 27, entrées 4–6). Toutefois, les composés **225** et **226** semblent se dégrader par chauffage prolongé et n'ont pu être isolés qu'avec des rendements faibles de 30% et 11%, respectivement (Tableau 27, entrées 5 et 6). De plus, il n'a pas été possible de former sélectivement **225**, ce dernier étant toujours obtenu en mélange, soit avec son régioisomère **224** (Tableau 27, entrée 1), soit avec son épimère **226** (Tableau 27, entrée 5).

Tableau 27 : Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal 212 en présence de MsOH.



Entrée	Conditions	**224**/**225**/**226**	Produit isolé (rdt)
1	CH_2Cl_2, ta, 1.5 h	60/40/0	--
2	CH_2Cl_2, -20 °C, 1 h	85/15/0	--
3	CH_2Cl_2, -40 °C, 6 h	100/0/0	**224** (74%)
4	CH_2Cl_2, ta, 28 h	20/70/10	--
5	CH_2Cl_2, 50 °C, 4.5 h	0/75/25	**225** (30%)
6	toluène, 120 °C, 3 h	0/0/100	**226** (11%)

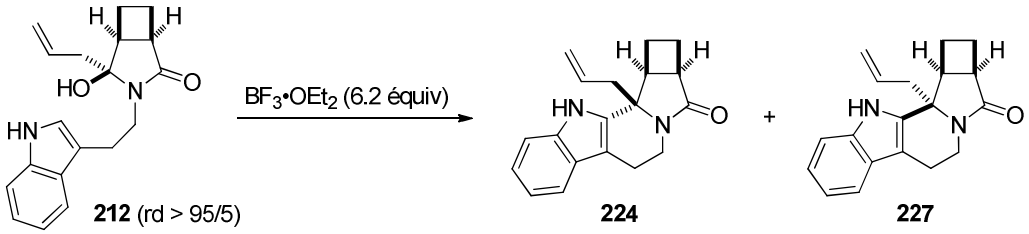
2.1.2.2 - <u>En présence d'un acide de Lewis</u>

Dans le but d'éviter l'isomérisation de la double liaison terminale du pentacycle **224**, la cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique **212** a été conduite en présence d'un acide de Lewis tel que BF_3•OEt_2.[314] En opérant dans CH_2Cl_2 à température ambiante, le diastéréoisomère **224** est majoritairement formé et a été isolé avec un rendement de 67%. Dans ces conditions, aucune isomérisation de la double liaison terminale ne se produit. Toutefois, à cette température l'épimérisation de **224** en pentacycle **227** est déjà observée (**224**/**227** = 90/10) (Tableau 28, entrée 1). En abaissant la température à 0 °C, celle-ci est un peu plus lente (**224**/**227** = 95/5) et le composé **224** a pu être isolé avec un meilleur rendement de 77% (Tableau 28, entrée 2).

Lorsque le milieu réactionnel est chauffé (CH_2Cl_2, 50 °C, tube scellé), l'épimère "thermodynamique" **227** est alors majoritairement formé (**224**/**227** = 5/95) mais un temps de réaction long (31 h) est nécessaire. De plus, le pentacycle **227** semble se dégrader partiellement par chauffage prolongé et n'a donc été isolé qu'avec un rendement moyen de 62% (Tableau 28, entrée 3). En opérant à plus haute température [1,2-dichloroéthane (DCE), 90 °C, tube scellé], l'isomérisation est plus rapide et le diastéréoisomère "thermodynamique" **227** a alors été obtenu sélectivement avec un très bon rendement de 90% (Tableau 28, entrée 4). A une température plus élevée (toluène, 120 °C, tube scellé), le rendement en composé **227** diminue à 26% en raison de son instablité dans ces conditions (Tableau 28, entrée 5).

[314] Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149–7152.

Tableau 28 : Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal 212 en présence de BF_3•OEt_2.



Entrée	Conditions	**224/227**	Produit isolé (rdt)
1	CH_2Cl_2, ta, 5.5 h	90/10	**224** (67%)
2	CH_2Cl_2, 0 °C, 4.5 h	95/5	**224** (77%)
3	CH_2Cl_2, 50 °C, 31 h	5/95	**227** (62%)
4	DCE, 90 °C, 1 h	0/100	**227** (90%)
5	toluène, 120 °C, 1 h	0/100	**227** (26%)

La réversibilité de la cyclisation de Pictet-Spengler a donc été observée pour des ions *N*-acyliminiums engendrés à partir d'hémiaminals bicycliques comportant un cycle à quatre chaînons accolé au cycle pyrrolidone et dérivés de la tryptamine. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude de la réactivité des hémiaminals bicycliques **214** et **215** comportant un autre nucléophile de type π : le groupement 3,5-diméthoxyphényle.

2.1.3 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique 214

Par analogie avec les résultats obtenus dans le cas de l'énamide **148** comportant un cycle à trois chaînons accolé au cycle pyrrolidone, la diastéréosélectivité de la cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique **214** a pu être contrôlée suivant les conditions opératoires utilisées. Ainsi, dans CH_2Cl_2 à température ambiante ou à 50 °C (tube scellé), le tétracycle "cinétique" **228**, correspondant à une attaque nucléophile du noyau aromatique sur la face la moins encombrée de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire (en *anti* par rapport au cyclobutane), a été isolé avec de très bons rendements respectifs de 90% et 99%. Le diastéréoisomère "thermodynamique" **229**, épimère au niveau du centre stéréogène quaternaire formé, a quant à lui été obtenu dans le toluène à 120 °C (tube scellé) avec un excellent rendement de 92% (Schéma 203). Signalons que l'isomérisation du composé **228**, comportant un cycle à quatre chaînons, est plus lente que celle du tétracycle "cinétique" **205** comportant un cycle à trois chaînons (22 h contre 6.5 h, chapitre 4, Schéma 184).

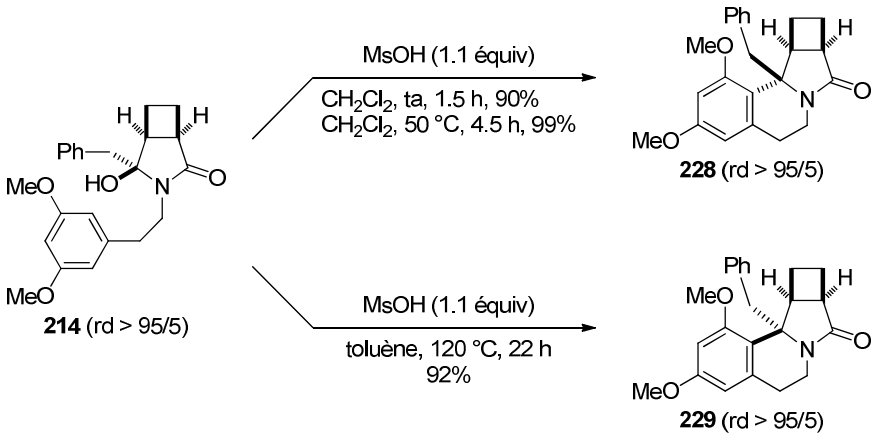


Schéma 203

2.1.4 - Réactivité de l'hémiaminal bicyclique 215

La réactivité de l'hémiaminal bicyclique **215** a ensuite été examinée. Celui-ci est substitué par un groupement phényle et non plus benzyle comme dans la plupart des exemples étudiés précédement. Selon les conditions opératoires utilisées [CH_2Cl_2, ta ou toluène, 120 °C (tube scellé)], il a de nouveau été possible d'accéder de manière diastéréosélective à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire formé et les tétracycles **230** et **231** ont été isolés avec de bons rendements de 87% et 77% (2 étapes à partir de **213**), respectivement (Schéma 204). Notons que l'isomérisation du composé **230** en **231** est plus lente que celle du composé homologue **228** substitué par un groupement benzyle sur le carbone stéréogène quaternaire (44 h contre 22 h).

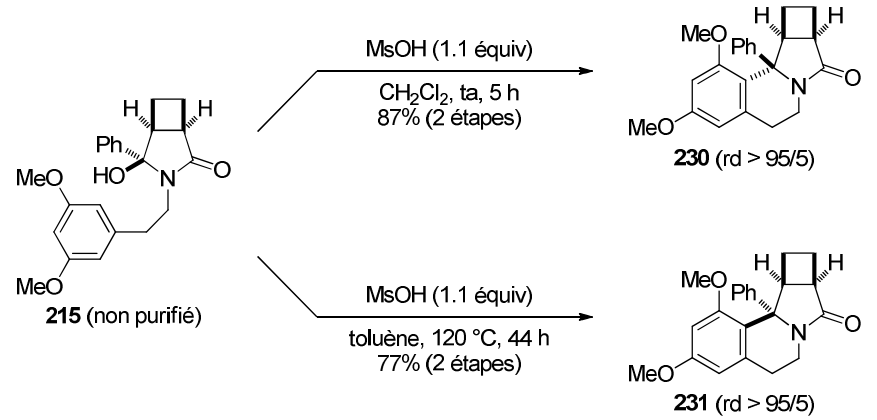


Schéma 204

Ce résultat semble indiquer que le mécanisme d'isomérisation fait intervenir une réaction de rétro-Pictet-Spengler initiée par protonation de l'aromatique riche en électrons (mécanisme 1) et non pas une coupure de la liaison C–N en position benzylique qui impliquerait la formation d'un cation intermédiaire **G** (mécanisme 2). En effet, si l'isomérisation s'effectuait selon le second mécanisme, elle devrait alors être plus rapide pour le substrat **230** substitué par un groupement phényle (R = Ph) que pour son homologue **228**

portant un groupement benzyle (R = CH_2Ph) en raison d'une meilleure stabilisation du cation correspondant **G** (Schéma 205).

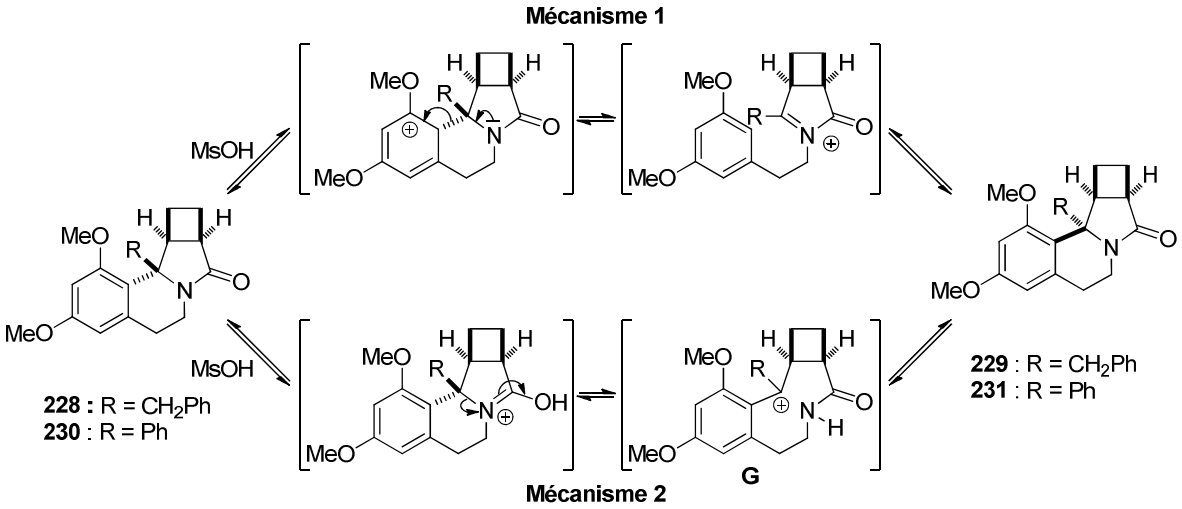
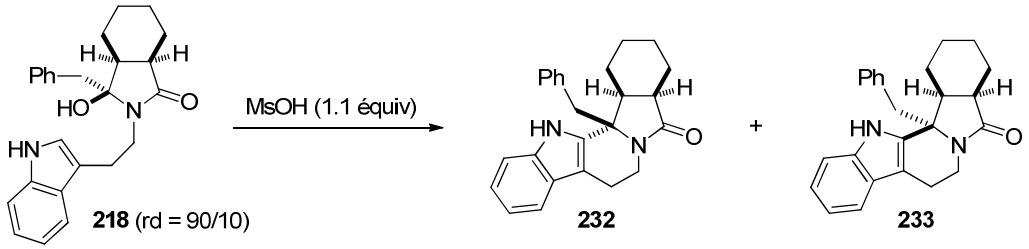


Schéma 205

2.2 - Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal bicyclique 218 comportant un cycle à six chaînons

Lorsque l'hémiaminal bicyclique **218** a été mis en présence d'acide méthanesulfonique (1.1 équiv) dans CH_2Cl_2 à différentes températures [-40 °C, -20 °C, ta ou 50 °C (tube scellé)], des mélanges des deux pentacycles **232** et **233**, épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire formé, ont invariablement été obtenus dans des rapports allant de 50/50 à 30/70 (Tableau 29, entrées 1–4). En opérant dans le toluène à 120 °C (tube scellé), le rapport **232**/**233** augmente à 10/90 mais n'évolue plus ensuite quel que soit le temps de réaction (Tableau 29, entrées 5–7). Les deux diastéréoisomères **232** et **233**, de polarités similaires, n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice.

Tableau 29 : Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal 218.



Entrée	Conditions	**232/233**	Rendement
1	CH_2Cl_2, -40 °C, 6 h	50/50	98%
2	CH_2Cl_2, -20 °C, 1 h	45/55	99%
3	CH_2Cl_2, ta, 1 h	45/55	93%
4	CH_2Cl_2, 50 °C, 4 h	30/70	87%
5	toluène, 120 °C, 6.5 h	10/90	94%
6	toluène, 120 °C, 15 h	10/90	95%
7	toluène, 120 °C, 30 h	10/90	90%

Avec un ion *N*-acyliminium bicyclique comportant un cycle à six chaînons accolé au cycle pyrrolidone, la cyclisation de Pictet-Spengler n'est pas diastéréosélective même en opérant dans des conditions favorisant un contrôle cinétique. Ce résultat pourrait être expliqué par la plus grande flexibilité conformationnelle du cycle à six chaînons par rapport aux cycles à trois ou à quatre chaînons. De plus, à l'équilibre thermodynamique, par isomérisation en milieu acide, les composés **232** et **233** ne sont obtenus qu'en mélange dans un rapport 10/90.

2.3 - Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal 221 comportant un bicycle ponté

Nous nous sommes ensuite intéressés à la cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal **221** possédant un bicycle ponté (motif norbornène) accolé au cycle pyrrolidone. Ce composé a tout d'abord été traité par l'acide méthanesulfonique (1.1 équiv) dans CH_2Cl_2 à température ambiante. Dans ces conditions, le diastéréoisomère "cinétique" **234**, correspondant à une attaque nucléophile de l'indole sur la face la moins encombrée de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire, a été isolé avec un excellent rendement de 94% (Schéma 206).

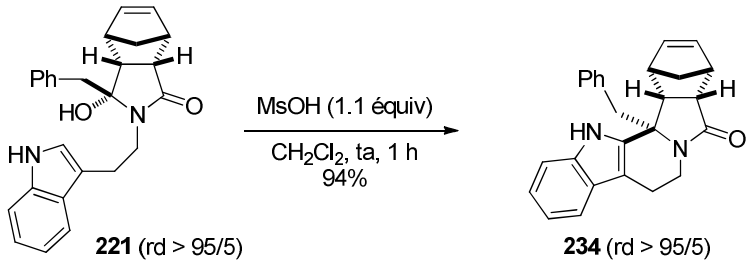


Schéma 206

En opérant dans le toluène à 120 °C (tube scellé), la formation stéréosélective d'un nouveau produit a bien été observée. Toutefois, celui-ci s'est révélé être le composé **236** issu d'une réaction ène impliquant la double liaison du norbornène comme énophile et un hydrogène "allylique" de l'indole du diastéréoisomère "thermodynamique" **235** initialement formé. Le produit **236**, qui se décompose partiellement dans ces conditions, n'a été isolé qu'avec un rendement faible de 32% (Schéma 207).

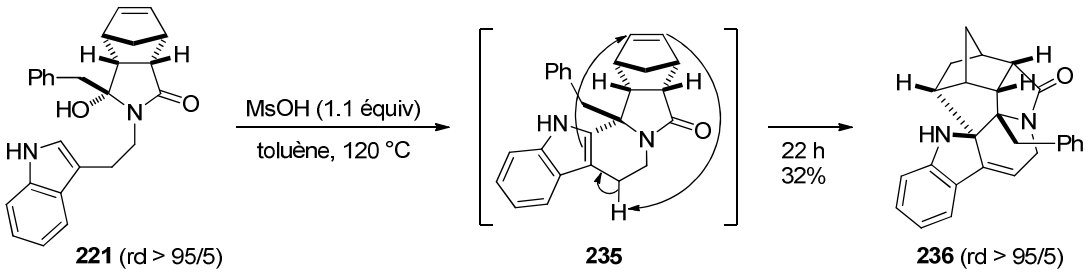
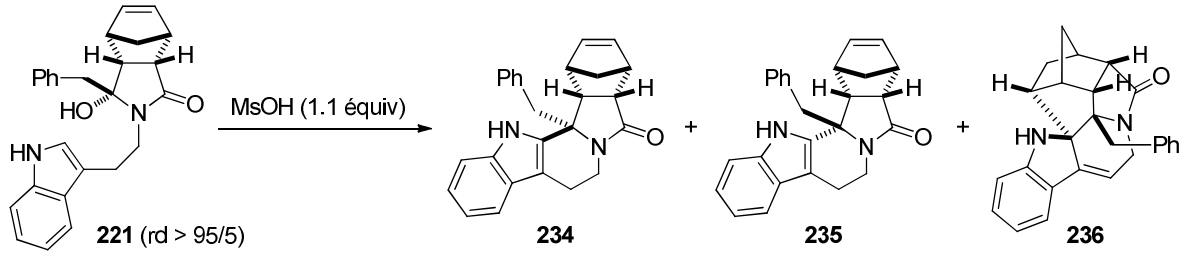


Schéma 207

Des essais de cyclisation de Pictet-Spengler ont été menés en abaissant la température pour tenter d'isoler le diastéréoisomère "thermodynamique" **235**. Dans CH_2Cl_2 à 50 °C (tube scellé), un mélange des deux pentacycles **234** et **235**, épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire formé, a été obtenu dans un rapport 85/15 et le composé **234** a été isolé avec un bon rendement de 82% (Tableau 30, entrée 1). En opérant dans le DCE à 60 °C, le diastéréoisomère **235** devient alors majoritaire. Toutefois, même au bout de 96 h, l'épimérisation n'est pas totale et l'apparition du composé **236** finit par être observée (Tableau 30, entrée 2). A 70 °C, le pentacycle **234** est complètement isomérisé en **235** après 24 h de chauffage et un mélange des composés **235** et **236** est alors formé dans un rapport 90/10. Le produit **235** a alors pu être isolé avec un bon rendement de 82% (Tableau 30, entrée 3).

Tableau 30 : Cyclisation de Pictet-Spengler de l'hémiaminal 221.



Entrée	Conditions	**234/235/236**	Produit isolé (rdt)
1	CH_2Cl_2, 50 °C, 3.5 h	85/15/0	**234** (82%)
2	DCE, 60 °C, 96 h	10/85/5	--
3	DCE, 70 °C, 24 h	0/90/10	**235** (82%)

3 - Bilan

Au cours de cette étude annexe, nous avons montré que la réversibilité de la cyclisation de Pictet-Spengler observée dans le cas des énamides incorporant un motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one est généralisable à d'autres ions *N*-acyliminiums dérivés d'imides bicycliques dans lesquels le cycle pyrrolidone est accolé à un cycle à quatre ou six chaînons voir à un bicycle ponté (motif norbornène).

En effet, il est possible, par simple contrôle des conditions opératoires, d'accéder de manière diastéréosélective à l'un ou l'autre des deux épimères au niveau du centre stéréogène quaternaire formé au cours de la cyclisation dans le cas d'un cycle à quatre chaînons ou d'un bicycle ponté (Schéma 208).

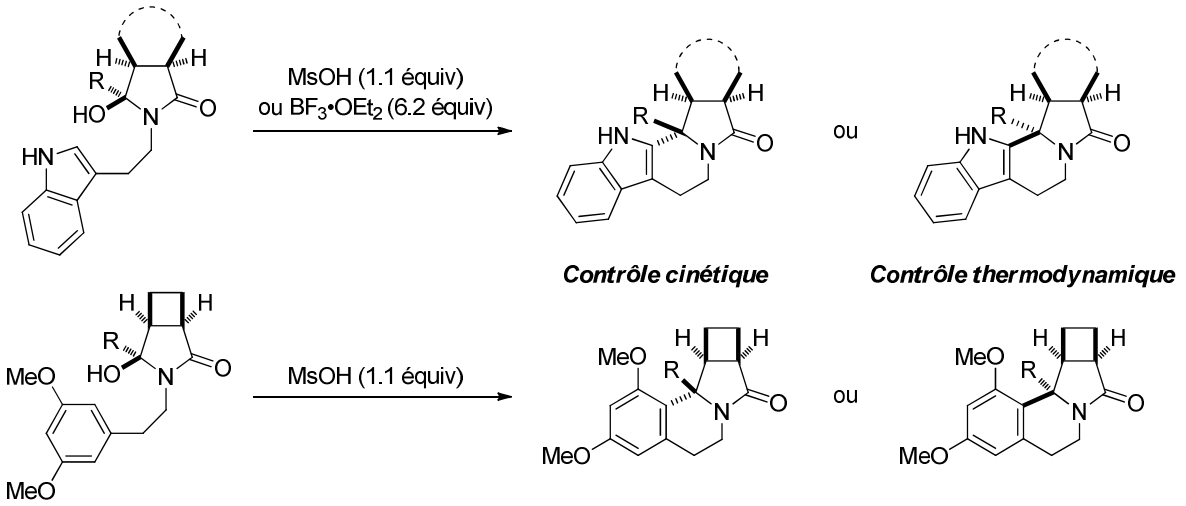


Schéma 208

Pour un cycle à six chaînons, la cyclisation de Pictet-Spengler n'est pas diastéréosélective sous contrôle cinétique mais une épimérisation (contrôle thermodynamique) permet d'obtenir majoritairement le diastéréoisomère correspondant formellement à l'attaque nucléophile de l'indole sur la face la plus encombrée de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire (en *syn* par rapport au cyclohexane) (Schéma 209).

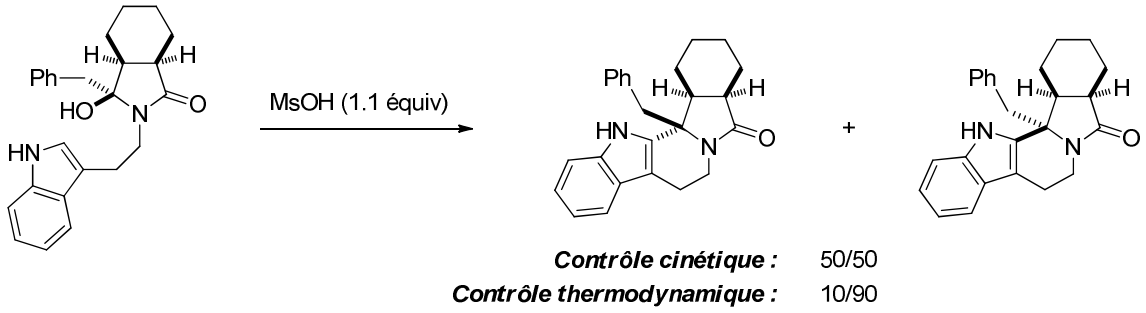


Schéma 209

Les observations expérimentales suggèrent qu'une réaction de rétro-Pictet-Spengler soit responsable des épimérisations observées.

Experimental Section:

Synthesis of Heterosubstituted Cyclopropanes by Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Chapter 2)

General experimental methods

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks and under an atmosphere of argon.

THF and Et_2O were distilled from sodium–benzophenone. CH_2Cl_2 and DME were distilled from CaH_2. Toluene was purified using a MBraun SPS800 purificator. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp (254 nm), or by using solutions of *p*-anisaldehyde–sulfuric acid–acetic acid in EtOH, $KMnO_4$–K_2CO_3 in water, ceric ammonium molybdate–sulfuric acid in water or ninhydrin-acetic acid in EtOH, followed by heating. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

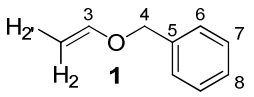
The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the different atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution of the signals in the NMR spectra.

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR^{TM} 27 (IRFT), wave numbers are indicated in cm^{-1}. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane (as an internal indicator in $CDCl_3$, otherwise the residual undeuterated solvent signal is used for calibration), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator for calibration ($CDCl_3$ δ 77.0 ppm, acetone δ 206.2 ppm, DMSO δ 40.4 ppm), multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary C, d = CH, t = CH_2, q = CH_3). Mass spectra were obtained with a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatograph–mass spectrometer. High resolution mass spectra (HRMS) were realized at the organic spectrochemistry center at the Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover melting point apparatus in open capillaries.

1 - Preparation and cross-coupling reactions of 2-alkoxy-cyclopropyl organometallic species

1.1 - Preparation of 2-alkoxycyclopropyl organometallic species

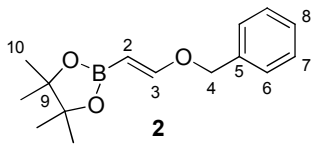
Benzyl vinyl ether (1). To a suspension of $[Ir(cod)Cl]_2$ (336 mg, 0.500 mmol, 1 mol %) and Na_2CO_3 (3.18 g, 30.0 mmol, 0.6 equiv) in toluene (50 mL) were added benzyl alcohol (5.18 mL, 50.0 mmol) and vinyl acetate (9.22 mL, 100 mmol, 2.0 equiv). After 2 h stirring at 100 °C, the resulting mixture was cooled to rt and filtered through Celite (Et_2O). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford 5.15 g (77%) of the known compound **1** as a yellow oil.



$C_9H_{10}O$
Mol. Wt.: 134,18

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.29 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 6.57 (dd, J = 14.3 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_3), 4.76 (s, 2H, H_4), 4.30 (dd, J = 14.3 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 4.08 (dd, J = 6.8 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, $H_{2'}$). Spectral data matched with those previously reported.[315]

2-[(*E*)-2-(Benzyloxy)ethenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2). To a solution of benzyl vinyl ether **1** (201 mg, 1.50 mmol, 3.0 equiv) in benzene (5.0 mL) were added 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (84.8 µL, 0.500 mmol) and the ruthenium catalyst **[Ru]-I**[316] (3.63 mg, 5.00 µmol, 1 mol %). After 24 h stirring at 100 °C, the resulting mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 61.4 mg (47%) of **2** as a yellow oil.

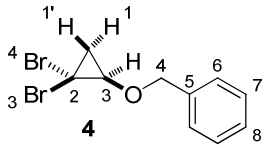


$C_{15}H_{21}BO_3$
Mol. Wt.: 260,14

IR 1632, 1607, 1367, 1309, 1124, 1104, 970, 851, 814, 736, 696, 656 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.29 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 7.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H_3), 4.83 (s, 2H, H_4), 4.56 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H_2), 1.26 (s, 12H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7 (d, C_3), 136.4 (s, C_5), 128.5 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.0 (d, C_8), 127.6 (d, 2C, C_7 or C_6), 82.7 (s, 2C, C_9), 70.6 (t, C_4), 24.7 (q, 4C, C_{10}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 260 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 160 (2), 133 (M–Bpin$^+$, 2), 117 (2), 116 (13), 92 (11), 91 (100), 85 (3), 84 (6), 83 (8), 69 (2), 65 (8), 59 (2), 57 (2), 55 (2). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{21}BO_3Na$ (M+Na^+): 283.14760. Found: 283.14798.

[315] Harada, N.; Nishikata, T.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3243–3252.
[316] Prepared by reaction of Grubbs I catalyst with 1-propanol and Et_3N (toluene, 75 °C, 16 h, 44%), see ref. 219.

2-(Benzyloxy)-1,1-dibromocyclopropane (4). To a solution of benzyl vinyl ether **1** (4.12 g, 30.7 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) at 0 °C, were added finely powdered KOH (24.8 g, 442 mmol, 14.4 equiv), *n*-Bu_4NHSO_4 (3.13 g, 9.21 mmol, 0.3 equiv) and $HCBr_3$ (24.7 mL, 282 mmol, 9.2 equiv). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through sand (CH_2Cl_2) and the filtrate was mixed with H_2O (400 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford 8.73 g (93%) of the known compound **4** as an orange oil.

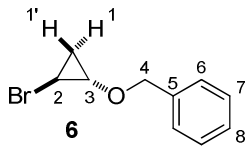


4

$C_{10}H_{10}Br_2O$
Mol. Wt.: 305,99

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.31 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.90 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_4), 4.68 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.63 (dd, J = 8.1 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_3), 1.87 (dd, J = 8.9 Hz and J = 8.2 Hz, 1H, H_1), 1.75 (dd, J = 8.9 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.4 (s, C_5), 128.6 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.4 (d, 2C, C_7 or C_6), 128.3 (d, C_8), 73.4 (t, C_4), 62.9 (d, C_3), 29.8 (t, C_1), 26.8 (s, C_2). Spectral data matched with those previously reported.[216]

(1*S,2*S**)-1-(Benzyloxy)-2-bromocyclopropane (6).** To a solution of dibromocyclopropane **4** (546 mg, 1.78 mmol) in THF (10 mL) at –78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (860 µL, 2.5 M in hexanes, 2.14 mmol, 1.2 equiv). After 10 min stirring at –78 °C, MeOH (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 15 min then allowed to warm to rt. After 0.5 h stirring, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford 334 mg (82%) of the known compound **6** as a pale yellow oil.



6

$C_{10}H_{11}BrO$
Mol. Wt.: 227,10

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.30 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.61 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_4), 4.57 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.56 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 3.9 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_3), 2.93 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 5.0 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_2), 1.38 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 7.8 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 1.09 (ddd, apparent td, J = 7.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.1 (s, C_5), 128.5 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.1 (d, 2C, C_7 or C_6), 128.0 (d, C_8), 73.0 (t, C_4), 59.9 (d, C_3), 17.8 (d, C_2), 17.7 (t, C_1). Spectral data matched with those previously reported.[216]

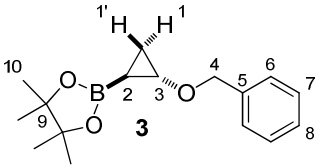
Preparation of 2-[(1*S,2*S**)-2-(benzyloxy)cyclopropyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3).**

From vinyl ether **2**: To a solution of vinyl ether **2** (58.3 mg, 0.224 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) at 0 °C, were added dropwise Et_2Zn (450 µL, 1 M in hexanes, 0.448 mmol, 2.0 equiv) and ICH_2Cl (65.3 µL, 0.896 mmol, 4.0 equiv). After 1.5 h at 0 °C, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and the resulting mixture was warmed to rt. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) were then added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 39.7 mg (65%) of **3** as a colorless oil.

From dibromocyclopropane **4**: To a solution of dibromocyclopropane **4** (91.8 mg, 0.300 mmol) in THF (3.0 mL) at –78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (144 µL, 2.5 M in hexanes, 0.360 mmol, 1.2 equiv). After 10 min at –78 °C, pinacolborane (600 µL, 1 M in THF, 2.0 equiv) was added and the resulting mixture was heated at 50 °C for 16 h. The reaction was cooled to rt and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 39.0 mg (47%) of **3** as a pale yellow oil.

From bromocyclopropane **6**: To a solution of bromocyclopropane **6** (4.50 g, 19.8 mmol) in Et_2O (120 mL) at –78 °C, was added dropwise *t*-BuLi (23.3 mL, 1.7 M in hexanes, 39.6 mmol, 2.0 equiv). After 0.5 h at –78 °C, (*i*-PrO)Bpin (12.1 mL, 59.4 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm slowly to rt over 2 h. After 0.5 h at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (150 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 4.51 g (83%) of **3** as a yellow oil.

2-[(1*S,2*S**)-2-(Benzyloxy)cyclopropyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3).**

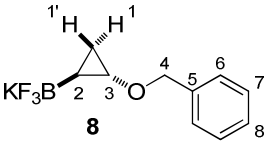


3

$C_{16}H_{23}BO_3$
Mol. Wt.: 274,16

IR 1435, 1411, 1380, 1371, 1317, 1199, 1142, 1089, 1067, 854, 735, 697, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.25 (m, 5H, H_6+H_7+ H_8), 4.57 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_4), 4.51 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.46 (ddd, apparent dt, J = 5.9 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.21 (s, 6H, H_{10}), 1.20 (s, 6H, H_{10}), 0.99 (ddd, J = 11.3 Hz, J = 4.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_1), 0.73 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 5.9 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 0.19 (ddd, J = 11.3 Hz, J = 7.5 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.8 (s, C_5), 128.3 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.1 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.6 (d, C_8), 83.0 (s, 2C, C_9), 73.1 (t, C_4), 58.1 (d, C_3), 24.64 (q, 2C, C_{10}), 24.59 (q, 2C, C_{10}), 11.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 183 ($M–Bn^+$, 5), 174 (2), 145 (2), 144 (3), 131 (2), 130 (8), 129 (4), 104 (3), 101 (3), 92 (11), 91 (100), 85 (3), 84 (7), 83 (10), 79 (2), 69 (2), 67 (2), 65 (7), 59 (2), 57 (2), 55 (5). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{23}BO_3Na$ ($M+Na^+$): 297.16325. Found: 297.16352.

Potassium (1*S,2*S**)-2-(benzyloxy)cyclopropyltrifluoroborate (8).** To a solution of dioxaborolane **3** (4.48 g, 16.3 mmol) in MeOH (70 mL) at rt, were added KHF_2 (8.93 g, 114 mmol, 7.0 equiv) and H_2O (14 mL). After 3 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. MeCN (100 mL) was added to the residue and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This operation was performed several times in order to remove water. Then, the residual suspension in MeCN (50 mL) was filtered through glass wool to eliminate excess KHF_2. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was washed with Et_2O to afford 3.44 g (83%) of **8** as a white solid.

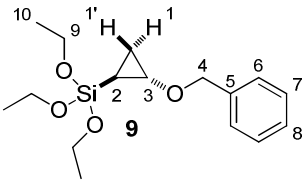


8

$C_{10}H_{11}BF_3KO$
Mol. Wt.: 254,10

Mp > 172 °C (dec.); **IR** 1440, 1364, 1299, 1210, 1090, 1035, 930, 909, 871, 794, 724, 693 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.37–7.30 (m, 4H, H_6+H_7), 7.28–7.23 (m, 1H, H_8), 4.51 (s, 2H, H_4), 3.20 (ddd, J = 5.3 Hz, J = 3.5 Hz and J = 2.3 Hz, 1H, H_3), 0.35 (m, 1H, H_1), 0.25 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 5.3 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), –0.16 (ddd, apparent m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 140.3 (s, C_5), 128.4 (d, 2C, C_6 or C_7), 127.9 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.3 (d, C_8), 72.5 (t, C_4), 58.4 (d, C_3, $J^2_{13C\text{-}B}$ = 3.3 Hz), 8.6 (t, C_1, $J^2_{13C\text{-}B}$ = 3.3 Hz) (C_2 carbon is not detected).

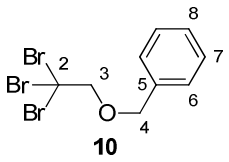
(1*S,2*S**)-2-(Benzyloxy)cyclopropyltriethoxysilane (9).** To a solution of bromocyclopropane **6** (100 mg, 0.440 mmol) in Et_2O (3.0 mL) at –78 °C, was added dropwise *t*-BuLi (389 µL, 1.7 M in hexanes, 0.661 mmol, 1.5 equiv). After 0.5 h at –78 °C, $ClSi(OEt)_3$ (173 µL, 0.881 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm slowly to rt over 2 h. After 0.5 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 92/8) to afford 95.0 mg (70%) of **9** as a pale yellow oil.



$C_{16}H_{26}O_4Si$
Mol. Wt.: 310,46

IR 1352, 1165, 1073, 957, 863, 784, 741, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.25 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.57 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_4), 4.54 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 6H, H_{10}), 3.48 (ddd, J = 5.7 Hz, J = 3.9 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_3), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_9), 0.95 (ddd, J = 11.9 Hz, J = 4.6 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_1), 0.69 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 5.7 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), -0.03 (ddd, J = 11.5 Hz, J = 8.3 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.0 (s, C_5), 128.3 (d, 2C, C_6 or C_7), 127.9 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.6 (d, C_8), 73.0 (t, C_4), 58.5 (t, 3C, C_9), 56.3 (d, C_3), 18.3 (q, 3C, C_{10}), 9.4 (t, C_1), 0.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 310 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 219 ($M–Bn^+$, 5), 175 (13), 174 (9), 164 (4), 163 (37), 145 (4), 135 (13), 131 (20), 120 (4), 119 (39), 107 (12), 101 (6), 92 (9), 91 (100), 89 (5), 79 (18), 69 (5), 67 (6), 65 (10), 63 (11). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{26}O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 333.14926. Found: 333.14942.

Benzyl (2,2,2-tribromoethyl) ether (10). To a solution of 2,2,2-tribromoethanol (10.0 g, 35.3 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C, were added benzyl bromide (8.41 mL, 70.7 mmol, 2.0 equiv), *n*-Bu_4NI (653 mg, 1.77 mmol, 5 mol %) and a solution of NaOH (2.12 g, 53.0 mmol, 1.5 equiv) in H_2O (25 mL). After 3 h stirring at rt, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 95/5) to afford 12.1 g (92%) of **10** as a low melting solid white solid.

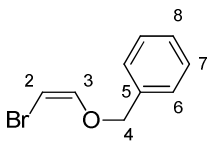


10

$C_9H_9Br_3O$
Mol. Wt.: 372,88

IR 1453, 1401, 1348, 1111, 1077, 991, 973, 913, 755, 726, 696, 629, 602 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.31 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.90 (s, 2H, H_4), 4.24 (s, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.9 (s, C_5), 128.6 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.2 (d, C_8), 127.8 (d, 2C, C_7 or C_6), 84.8 (t, C_3), 74.0 (t, C_4), 40.2 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 376 (0.3), 374 (0.8), 372 (0.8) and 370 (0.3) ($M^{+\bullet}$), 265 (2), 263 (4) and 261 (2) ($M–OBn^+$), 121 (7), 107 (2), 106 (2), 105 (4), 92 (10), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 79 (7), 78 (3), 77 (8), 65 (10), 63 (2), 51 (5), 50 (2).

(*Z*)-2-Benzyloxy-1-bromoethylene (11). To a suspension of anhydrous $CrBr_3$ (prepared by drying finely ground $CrBr_3$•$6H_2O$ overnight at 90 °C in a vacuum dessicator) (948 mg, 3.22 mmol, 1.2 equiv) and iron powder (599 mg, 10.7 mmol, 4.0 equiv) in THF (40 mL) at 0 °C, was added $LiAlH_4$ (61.1 mg, 1.61 mmol, 0.6 equiv). After 0.5 h stirring at rt, 2,2,2-tribromoethyl ether **10** (1.00 g, 2.68 mmol) was added as a single portion. After 2.5 h stirring, the resulting mixture was filtered through a short pad of silica gel (Et_2O) and the filtrate was mixed with H_2O (200 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 96/4) to afford 487 mg (85%) of the known compound **11** as a pale yellow oil.



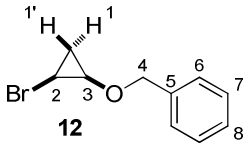
11

C_9H_9BrO
Mol. Wt.: 213,07

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.31 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 6.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H_3), 5.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H_2), 4.97 (s, 2H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.0 (d, C_3), 136.4 (s, C_5), 128.6 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.3 (d, C_8), 127.4 (d, 2C, C_7 or C_6), 83.3 (d, C_3), 74.4 (t, C_4). Spectral data matched with those previously reported.[225]

(1*R,2*S**)-1-(Benzyloxy)-2-bromocyclopropane (12).** To a solution of vinyl ether **11** (480 mg, 2.25 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0 °C, were added dropwise Et_2Zn (4.51 mL, 1 M in hexanes, 4.51 mmol, 2.0 equiv) and ICH_2Cl (677 µL, 9.01 mmol, 4.0 equiv). After 9 h at rt, more Et_2Zn (4.51 mL, 1 M in hexanes, 4.51 mmol, 2.0 equiv) and ICH_2Cl (677 µL, 9.01 mmol, 4.0 equiv) were added and the resulting mixture was stirred for 15 h at rt. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (15 mL) at 0 °C, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined

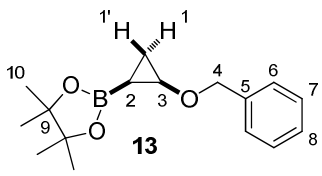
organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) to afford 225 mg (44%) of **12** as a pale yellow oil.



$C_{10}H_{11}BrO$
Mol. Wt.: 227,10

IR 1454, 1347, 1259, 1207, 1140, 1093, 1047, 1029, 973, 804, 780, 735, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.28 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.79 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_4), 4.59 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.27 (ddd, dt apparent, J = 7.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_3), 2.88 (ddd, dt apparent, J = 8.3 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_2), 1.30 (ddd, q apparent, J = 7.8 Hz, 1H, H_1), 1.07 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 5.4 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.3 (s, C_5), 128.4 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.1 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.9 (d, C_8), 72.9 (t, C_4), 53.7 (d, C_3), 20.5 (d, C_2), 16.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 147 ($M–Br^+$, 2), 117 (4), 92 (8), 91 (100), 89 (3), 77 (2), 65 (13), 63 (2), 51 (3).

2-[(1*S,2*R**)-2-(Benzyloxy)cyclopropyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (13).** To a solution of bromocyclopropane **12** (351 mg, 1.55 mmol) in Et_2O (10 mL) at –78 °C, was added dropwise *t*-BuLi (1.82 mL, 1.7 M in hexanes, 3.09 mmol, 2.0 equiv). After 0.5 h at –78 °C, (*i*-PrO)Bpin (946 µL, 4.64 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm slowly to rt over 2 h. After 0.5 h at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 254 mg (60%) of **13** as a pale yellow oil.

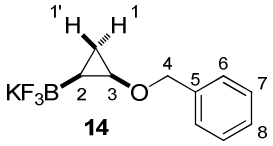


$C_{16}H_{23}BO_3$
Mol. Wt.: 274,16

IR 1435, 1404, 1350, 1319, 1213, 1143, 1046, 1027, 951, 863, 851, 735, 697, 670, 611 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.24 (m, 5H, H_6+H_7+H_8), 4.57 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_4), 4.46 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.60 (ddd, J = 6.8 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.25 (s, 6H, H_{10}), 1.23 (s, 6H, H_{10}), 1.05 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 4.7 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 0.84 (ddd, J = 10.3 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 0.05 (ddd, J = 10.3 Hz, J = 8.1 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_5), 128.1 (d, 2C, C_6 or C_7), 127.8 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.4 (d, C_8), 83.1 (s, 2C, C_9), 72.9 (t, C_4), 58.2 (d, C_3), 24.8 (q, 2C, C_{10}), 24.7 (q, 2C, C_{10}), 11.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 183 ($M–Bn^+$,

5), 174 (2), 144 (3), 130 (8), 129 (5), 125 (4), 104 (3), 101 (3), 92 (11), 91 (100), 85 (4), 84 (8), 83 (10), 81 (6), 79 (4), 65 (8), 57 (3), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{23}BO_3Na$ ($M+Na^+$): 297.16325. Found: 297.16348.

Potassium (1*R,2*R**)-2-(benzyloxy)cyclopropyltrifluoroborate (14).** To a solution of dioxaborolane **13** (250 mg, 0.912 mmol) in MeOH (5 mL) at rt, were added KHF_2 (499 g, 6.38 mmol, 7.0 equiv) and H_2O (1.0 mL). After 3 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. MeCN (10 mL) was added to the residue and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This operation was performed several times in order to remove water. Then, the residual suspension in MeCN (10 mL) was filtered through glass wool to eliminate excess KHF_2. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was washed with Et_2O to afford 129 mg (56%) of **14** as a white solid.



14

$C_{10}H_{11}BF_3KO$
Mol. Wt.: 254,10

Mp = 180 °C; **IR** 1356, 1338, 1207, 1098, 1029, 1010, 951, 934, 922, 905, 851, 779, 741, 698, 642 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7.35–7.28 (m, 4H, H_6+H_7), 7.26–7.21 (m, 1H, H_8), 4.59 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_4), 4.37 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.16 (m, 1H, H_3), 0.28–0.19 (m, 2H, H_1), –0.65 (m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 140.7 (s, C_5), 128.8 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.7 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.7 (d, C_8), 72.4 (t, C_4), 58.6 (d, C_3), 8.8 (t, C_1) (C_2 signal cannot be detected).

1.2 - Cross-coupling reactions involving 2-alkoxycyclopropyl organometallic species

1.2.1 - Hiyama-Denmark coupling between cyclopropylsilane 9 and iodobenzene

An oven-dried resealable vial was successively charged with cyclopropylsilane **9** (50.0 mg, 0.161 mmol), THF (0.5 mL) and BF_3•OEt_2 (20 µL, 0.16 mmol). After 15 min stirring at rt, $Pd(PPh_3)_4$ (9.3 mg, 8.1 µmol, 5 mol %), PhI (36 µL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) and *n*-Bu_4NF (644 µL, 1.0 M in THF, 0.644 mmol, 4.0 equiv) were added. The walls of the vial were rinsed with THF (0.5 mL) and the vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 22 h stirring, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 94/6) to afford 9.70 mg (27%) of **16** as a colorless oil.

1.2.2 - Suzuki-Miyaura coupling between cyclopropylboronate 3 and iodobenzene

An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 18 µmol, 10 mol %), cyclopropylboronate **3** (50.0 mg, 0.182 mmol), DME (2.0 mL), *t*-BuOK (364 µL, 1 M in *t*-BuOH, 0.364 mmol, 2.0 equiv) and PhI (31 µL, 0.27 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 24 h stirring, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of cyclopropane **16** and enol ether **17** (*Z*/*E* = 15/85) in a 45/55 ratio and the presence of unreacted cyclopropylboronate.

1.2.3 - Suzuki-Miyaura couplings involving potassium cyclopropyltrifluoroborate 8

Representative procedure for ligand screening: An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %), a ligand (12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **8** (50.0 mg, 0.197 mmol), toluene (1.0 mL), H_2O (100 µL) and PhI (33 µL, 0.30 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and crude residue was analyzed by ^{1}H NMR spectroscopy to determine the ratio of the substituted cyclopropane **16** and enol ether **17**.

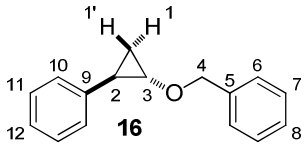
Selective formation of enol ether 17 using P*t*-Bu$_3$ as the ligand: An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %), *t*-Bu_3P•HBF_4 (3.4 mg, 12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **8** (50.0 mg, 0.197 mmol), toluene (1.0 mL), H_2O (100 µL) and PhI (33 µL, 0.30 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt, filtered through Celite (EtOAc) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 96/4), 35.4 mg (80%) of **17** were isolated as a colorless oil and as a mixture of geometric isomers *Z*/*E* = 40/60.

Suzuki-Miyaura coupling of 8 with iodobenzene (optimized conditions): An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %),

XantPhos (6.8 mg, 12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **8** (50.0 mg, 0.197 mmol), *t*-BuOH (1.0 mL), H_2O (50 µL) and PhI (33 µL, 0.30 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford a mixture of cyclopropane **16** and enol ether **17** in a 77/23 ratio. Separation of these compounds was achieved by preparative TLC on a silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 22.5 mg (51%) of **16** as a colorless oil.

Suzuki-Miyaura coupling of 8 with bromobenzene (optimized conditions): An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %), XantPhos (6.8 mg, 12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **8** (50.0 mg, 0.197 mmol), *t*-BuOH (1.0 mL), H_2O (50 µL) and PhBr (31.1 µL, 0.295 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford a mixture of cyclopropane **16** and enol ether **17** in a 50/50 ratio. Separation of these compounds was achieved by preparative TLC on a silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 16.4 mg (37%) of **16** as a colorless oil.

[(1*R,2*S**)-2-(Benzyloxy)cyclopropyl]benzene (16).**



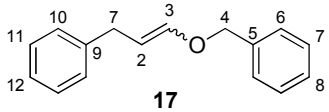
16

$C_{16}H_{16}O$
Mol. Wt.: 224,30

IR 1604, 1496, 1454, 1366, 1260, 1208, 1146, 1092, 1071, 1024, 910, 870, 735, 695, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.18–7.13 (m, 1H, H_{12}), 7.01–6.98 (m, 2H, H_{10}), 4.63 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_4), 4.60 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.44 (ddd, J = 6.5 Hz, J = 3.6 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_3), 2.15 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 6.4 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 1.34 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 1.05 (ddd, apparent q, J = 6.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.1 (s, C_5 or C_9), 137.8 (s, C_9 or C_5), 128.4 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.3 (d, 2C, C_7 or C_6), 128.0 (d, 2C, C_{11}), 127.8 (d, C_8), 125.9 (d, 2C, C_{12}), 125.7 (d, C_{10}), 73.0 (t, C_4), 61.7 (d, C_3), 23.9 (d, C_2), 16.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 224 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 181 (3), 180 (21), 133 ($M–Bn^+$, 17), 115 (3), 106 (9), 105 (100), 104 (7), 103 (10), 92 (10), 91 (87),

89 (3), 79 (15), 78 (6), 77 (15), 65 (17), 63 (4), 51 (7). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{16}ONa$ ($M+Na^+$): 247.10934. Found: 247.10901.

[3-(Benzyloxy)prop-2-en-1-yl]benzene (17).



17
(*Z*/*E* = 40/60)

$C_{16}H_{16}O$
Mol. Wt.: 224,30

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (*Z*)-isomer δ 7.39–7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 6.14 (dt, J = 6.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.84 (s, 2H, H_4), 4.62 (td, J = 7.5 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 3.48 (br d, J = 7.5 Hz, 2H, H_7); (*E*)-isomer δ 7.39–7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 6.44 (dt, J = 12.6 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.04 (dt, J = 12.6 Hz and J = 7.4 Hz, 1H, H_2), 4.74 (s, 2H, H_4), 3.27 (br d, J = 7.1 Hz, 2H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) (*Z*)-isomer δ 145.1 (d, C_3), 141.6 (s, C_5 or C_9), 137.6 (s, C_9 or C_5), 128.5 (d), 128.4 (d) and 128.3 (d) (6 C_{Ar}), 127.6 (d, 2C, C_{Ar}), 125.7 (d, 2C, C_{Ar}), 106.4 (d, C_2), 73.7 (t, C_4), 30.3 (t, C_7); (*E*)-isomer δ 146.9 (d, C_3), 141.5 (s, C_5 or C_9), 137.1 (s, C_9 or C_5), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d) (6 C_{Ar}), 127.9 (d, 2C, C_{Ar}), 125.9 (d, 2C, C_{Ar}), 103.8 (d, C_2), 71.1 (t, C_4), 34.1 (t, C_7). Spectral data matched with those previously reported.[317]

1.2.4 - Suzuki-Miyaura couplings involving potassium cyclopropyltrifluoroborate 14

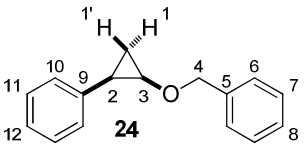
Suzuki-Miyaura coupling of 14 with iodobenzene (optimized conditions): An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %), XantPhos (6.8 mg, 12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **14** (50.0 mg, 0.197 mmol), *t*-BuOH (1.0 mL), H_2O (50 µL) and PhI (33 µL, 0.30 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 96/4) to afford 42.0 mg (95%) of **24** as a colorless oil.

Suzuki-Miyaura coupling of 14 with bromobenzene (optimized conditions): An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 5.9 µmol, 3 mol %), XantPhos (6.8 mg, 12 µmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv), potassium cyclopropyltrifluoroborate **14** (50.0 mg, 0.197 mmol), *t*-BuOH (1.0 mL), H_2O (50 µL) and PhBr (31.1 µL, 0.295 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was

[317] Motoyama, Y.; Abe, M.; Kamo, K.; Kosako, Y.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2008**, 5321–5323.

cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 96/4) to afford 43.3 mg (98%) of **24** as a colorless oil.

[(1*R,2*R**)-2-(Benzyloxy)cyclopropyl]benzene (24).**



$C_{16}H_{16}O$
Mol. Wt.: 224,30

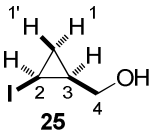
IR 1603, 1497, 1454, 1345, 1222, 1182, 1083, 1047, 1027, 938, 766, 733, 694, 642 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.18 (m, 8H, H_{Ar}), 7.10–7.07 (m, 2H, H_{10}), 4.27 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_4), 4.16 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.59 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_3), 2.02 (ddd, J = 9.5 Hz, J = 7.2 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.23–1.14 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.7 (s, C_5 or C_9), 137.5 (s, C_9 or C_5), 128.21 (d, 2C), 128.16 (d, 2C), 127.93 (d, 2C), 127.88 (d, 2C) (8 C_{Ar}), 127.6 (d, C_8), 125.6 (d, C_{10}), 72.7 (t, C_4), 58.4 (d, C_3), 22.8 (d, C_2), 12.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 224 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 181 (4), 180 (23), 133 ($M–Bn^+$, 16), 115 (3), 106 (9), 105 (100), 104 (7), 103 (11), 92 (10), 91 (85), 89 (3), 79 (15), 78 (6), 77 (16), 65 (17), 63 (4), 51 (7). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{16}ONa$ ($M+Na^+$): 247.10934. Found: 247.10930.

2 - Hartwig-Buchwald cross-couplings involving iodocyclopropanes

2.1 - Intermolecular reactions

2.1.1 - Preparation of iodocyclopropanes 25 and 26

((1*S,2*S**)-2-Iodocyclopropyl)methanol (25).** To a solution of Et_2Zn (31.5 mL, 1 M in hexanes, 31.5 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (66 mL) at 0 °C, was added ICH_2Cl (11.5 g, 63.1 mmol, 4.0 equiv). After 10 min at 0 °C, a solution of (*Z*)-3-iodoprop-2-en-1-ol **28**[67] (2.90 g, 15.8 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) was added *via* a cannula. After 1.5 h at 0 °C, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (25 mL) and the resulting mixture was warmed to rt. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were then added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 2.19 g (70%) of **25** as a colorless oil

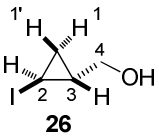


C_4H_7IO
Mol. Wt.: 198,00

25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (dd, J = 12.0 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_4), 3.50 (dd, J = 12.0 Hz and J = 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.62 (ddd, apparent td, J = 7.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 1.85 (br s, 1H, OH), 1.34 (ddd, J = 9.2 Hz, J = 7.8 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 0.96 (m, 1H, H_3), 0.68 (ddd, apparent td, J = 6.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 68.0 (t, C_4), 17.5 (d, C_3), 13.7 (t, C_1), –10.4 (d, C_2). Spectral data matched with those previously reported.[318]

((1*R,2*S**)-2-Iodocyclopropyl)methanol (26).** To a solution of Et_2Zn (10.9 mL, 1 M solution in hexanes, 10.9 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C was added ICH_2Cl (3.83 g, 21.7 mmol, 4.0 equiv). After 5 min at 0 °C, a solution of (*E*)-3-iodoprop-2-en-1-ol (1.00 g, 5.44 mmol) (*E*/*Z* = 95/5)[319] in CH_2Cl_2 (8 mL) was added *via* a cannula. After 1.5 h at 0 °C, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 505 mg (47%) of **26** (*trans*/*cis* = 95/5) as a colorless oil.



C_4H_7IO
Mol. Wt.: 198,00

26

IR 3301, 1436, 1393, 1247, 1209, 1191, 1019, 889, 866, 795 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60 (dd, J = 11.5 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_4), 3.52 (dd, J = 11.4 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.26 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 4.9 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 1.56 (br s, 1H, OH), 1.57–1.49 (m, 1H, H_3), 1.04–0.97 (m, 2H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 64.8 (t, C_4), 25.4 (d, C_3), 14.5 (t, C_2), –18.7 (d, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 198 ($M^{+\bullet}$, 62), 167 (5), 154 (32), 128 (9), 127 (38), 72 (5), 71 (100), 70 (9), 69 (21), 55 (8), 54 (14), 53 (46), 52 (9), 51 (23), 50 (19). Spectral data matched with those previously reported.[189]

2.1.2 - Representative procedure for intermolecular amination attempts

An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.70 mg, 7.58 µmol, 3 mol %), XPhos (10.8 mg, 22.7 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (206 mg, 0.631 mmol, 2.5 equiv), cyclopropylcabinol **25** or **26** (50.0 mg, 0.253 mmol) and toluene (1.0 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min and morpholine (33.1 µL,

[318] Moss, R. A.; Wilk, B.; Krogh-Jespersen, K.; Westbrook, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6729–6734.

[319] This compound was prepared by reduction (DIBAL-H) of methyl (*E*)-3-iodoacrylate which, in turn, was prepared by isomerization (cat. HI, C_6H_6, 80 °C) of the readily available methyl (*Z*)-3-iodoacrylate, see: Trost, B. M.; Papillon, J. P. N.; Nussbaumer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921–17937.

0.379 mmol, 1.5 equiv) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil-bath at 80 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the crude residue was analyzed by ^{1}H NMR spectroscopy.

2.2 - Intramolecular reactions

2.2.1 - Preparation of iodocyclopropane 40 and intramolecular amidation attempt

Preparation of 2-[(1*R,2*S**)-2-iodocyclopropyl]ethan-1-ol (38).**

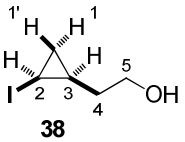
From (*Z*)-4-iodobut-3-en-1-ol **36**: To a solution of Et_2Zn (42.9 mL, 1 M in hexanes, 42.9 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (90 mL) at 0 °C, was added ICH_2Cl (15.1 g, 85.9 mmol, 4.0 equiv). After 10 min at 0 °C, a solution of (*Z*)-4-iodobut-3-en-1-ol **36**[320] (4.25 g, 21.5 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added *via* a cannula. After 1.5 h at 0 °C, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) and the resulting mixture was warmed to rt. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (200 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL) were then added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 3.00 g (66%) of **38** as a colorless oil.

From but-3-en-1-ol: To a solution of 3-buten-1-ol (2.51 g, 33.5 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at 0 °C, was added Et_2Zn (70.3 mL, 1 M in hexanes, 70.3 mmol, 2.1 equiv). After 10 min stirring at rt, CHI_3 (19.8 g, 50.2 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added at 0 °C *via* a cannula. After 1.5 h, the reaction mixture was warmed to rt and I_2 (42.5 g, 167 mmol, 5.0 equiv) in THF (100 mL) was then added *via* a cannula. After 0.5 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with Na_2SO_3 and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ and CH_2Cl_2 were added to the residue, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with $Na_2S_2O_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel

[320] This compound was prepared by diimide reduction ($TsNHNH_2$, NaOAc) of 4-iodobut-3-yn-1-ol which, in turn, was prepared by iodination of the dianion of the readily available but-3-yn-1-ol, see: ref. 237.

(petroleum ether/EtOAc: 65/35 to 60/40) to afford 1.76 g (25%) of **38** as a brown oil.

2-[(1*R,2*S**)-2-Iodocyclopropyl]ethan-1-ol (38).**

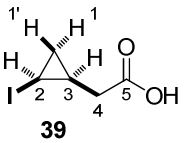


38

C_5H_9IO
Mol. Wt.: 212,03

IR 3312, 1428, 1238, 1191, 1133, 1052, 970, 884, 838, 818 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81 (dt, J = 10.5 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_5), 3.78 (dt, J = 10.5 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.65 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.5 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_2), 1.71 (ddd, apparent q, J = 7.8 Hz, 2H, H_4), 1.65 (br s, 1H, OH), 1.35 (ddd, J = 9.0 Hz, J = 8.0 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_1), 0.66 (apparent dquint, J = 9.0 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, H_3), 0.53 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 61.8 (t, C_5), 37.8 (t, C_4), 15.5 (t, C_1), 12.6 (d, C_3), –7.3 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 212 ($M^{+\bullet}$, 0.6), 154 (3), 127 (3), 85 ($M–I^+$, 14), 68 (4), 67 (68), 65 (6), 57 (29), 56 (5), 55 (100), 54 (21), 53 (19), 52 (3), 51 (6), 50 (4).

2-[(1*R,2*S**)-2-Iodocyclopropyl]acetic acid (39).** To a solution of iodocyclopropane **38** (2.89 g, 13.6 mmol) in acetone (160 mL) at rt, was added dropwise a solution of Jones reagent prepared from CrO_3 (3.69 g, 36.9 mmol, 2.7 equiv) and H_2SO_4 (2.90 mL) in H_2O (14 mL). After 1 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of *i*-PrOH (14 mL). The resulting mixture was diluted with H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc/AcOH: 30/69.9/0.1) to afford 2.74 g (89%) of **39** as a pale yellow solid.

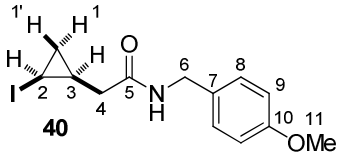


39

$C_5H_7IO_2$
Mol. Wt.: 226,01

Mp = 64 °C; **IR** 1696, 1430, 1394, 1312, 1243, 1215, 1042, 999, 924, 865, 822, 807, 675 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.60 (br s, 1H, OH), 2.70 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.7 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_2), 2.59 (dd, J = 17.3 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, H_4), 2.53 (dd, J = 17.3 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.44 (ddd, J = 9.0 Hz, J = 8.0 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_1), 0.98 (ddddd, apparent dquint, J = 9.1 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, H_3), 0.62 (ddd, apparent td, J = 6.5 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7 (s, C_5), 39.9 (t, C_4), 15.6 (t, C_1), 11.5 (d, C_3), –9.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 226 ($M^{+\bullet}$, 1), 167 ($M–(CH_2CO_2H)^+$, 4), 128 (4), 127 (8), 99 ($M–I^+$, 62), 81 (6), 71 (9), 57 (100), 55 (17), 54 (24), 53 (43), 52 (7), 51 (13), 50 (9). **HRMS** calcd for $C_5H_6IO_2Na_2$ ($M–H+2Na^+$): 270.92024. Found: 270.92058.

2-[(1*R,2*S**)-2-Iodocyclopropyl]-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]acetamide (40).** To a solution of carboxylic acid **39** (533 mg, 2.36 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) were successively added DCC (584 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv), DMAP (7.20 mg, 59.0 µmol, 2.5 mol %) and 4-methoxybenzylamine (345 µL, 2.59 mmol, 1.1 equiv). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. An aqueous solution of HCl (1 M) and CH_2Cl_2 were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 557 mg (68%) of amide **40** as a yellow solid.

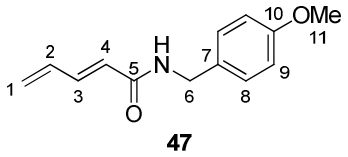


40 $C_{13}H_{16}INO_2$ Mol. Wt.: 345,18

Mp = 63 °C; **IR** 3301, 1633, 1533, 1512, 1459, 1305, 1246, 1213, 1177, 1111, 1034, 985, 818, 764, 720, 672, cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.86 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 5.99 (br s, 1H, NH), 4.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_6), 4.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.79 (s, 3H, H_{11}), 2.69 (ddd, apparent td, J = 7.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 2.42 (dd, J = 15.6 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_4), 2.34 (dd, J = 15.7 Hz and J = 7.5 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.43 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 8.1 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 0.99 (m, 1H, H_3), 0.59 (ddd, td apparent, J = 6.5 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (s, C_5), 159.0 (s, C_{10}), 130.2 (s, C_7), 129.1 (d, 2C, C_8), 114.1 (d, 2C, C_9), 55.3 (q, C_{11}), 43.2 (t, C_6), 42.0 (t, C_4), 15.7 (t, C_1), 12.5 (d, C_3), –8.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 345 ($M^{+\bullet}$, 8), 136 (8), 134 (4), 122 (9), 121 (100), 91 (4), 78 (6), 77 (8), 65 (3), 55 (3), 54 (7), 53 (5), 51 (3).

Intramolecular amidation attempt of iodocyclopropane 40: An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (0.98 mg, 4.35 µmol, 3 mol %), XPhos (6.21 mg, 13.0 µmol, 9 mol %), *t*-BuONa (35.9 mg, 0.362 mmol, 2.5 equiv), iodocyclopropane **40** (50.0 mg, 0.145 mmol) and THF (1.0 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil-bath at 60 °C. After 5 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of diene **47**, with 40% conversion of starting material. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) afforded 16.4 mg of a mixture of **47** and **40** in a 75/25 ratio.

(2*E*)-*N*-[(4-Methoxyphenyl)methyl]penta-2,4-dienamide (47).



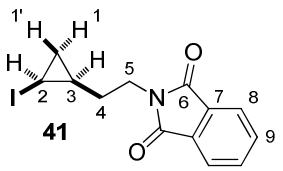
47

$C_{13}H_{15}NO_2$
Mol. Wt.: 217,26

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.19 (m, 3H, H_3+H_8), 6.87–6.84 (m, 2H, H_9), 6.41 (dt, J = 16.9 Hz and J = 10.3 Hz, 1H, H_2), 5.90 (br s, 1H, NH), 5.88 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H_4), 5.55 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_1), 5.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H_6), 3.79 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6 (s, C_5), 159.1 (s, C_{10}), 141.3 (d, C_3), 134.7 (d, C_2), 130.3 (s, C_7), 129.2 (d, 2C, C_8), 124.5 (d, C_4), 124.3 (t, C_1), 114.1 (d, 2C, C_9), 55.3 (q, C_{11}), 43.2 (t, C_6).

2.2.2 - Synthesis of iodocyclopropane 43

2-{2-[(1*R,2*S**)-2-Iodocyclopropyl]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-1,3-dione (41).** To a solution of iodocyclopropane **38** (500 mg, 2.36 mmol) in THF (20 mL) were added PPh_3 (804 mg, 3.07 mmol, 1.3 equiv) and phthalimide (451 mg, 3.07 mmol, 1.3 equiv) at rt and then DEAD (562 µL, 3.07 mmol, 1.3 equiv) at 0 °C. After 60 h stirring at rt, the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 742 mg (92%) of **41** as a white solid.

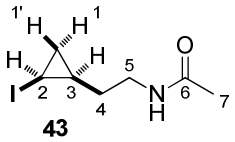


41

$C_{13}H_{12}INO_2$
Mol. Wt.: 341,14

Mp = 97 °C; **IR** 1766, 1694, 1613, 1465, 1432, 1395, 1357, 1335, 1301, 1244, 1187, 1119, 1046, 1002, 957, 886, 861, 793, 738, 717, 604 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 5.4 Hz and J = 3.0 Hz, 2H, H_8), 7.72 (dd, J = 5.5 Hz and J = 3.1 Hz, 2H, H_9), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_5), 2.61 (ddd, apparent td, J = 7.7 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 1.85 (ddd, apparent quint, J = 7.0 Hz, 1H, H_4), 1.80 (ddd, apparent quint, J = 7.0 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.30 (ddd, apparent td, J = 8.8 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_1), 0.61 (ddddd, apparent dquint, J = 9.0 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, H_3), 0.49 (ddd, apparent td, J = 6.2 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (s, 2C, C_6), 133.9 (d, 2C, C_8), 132.2 (s, 2C, C_7), 123.2 (d, 2C, C_9), 36.9 (t, C_5), 33.9 (t, C_4), 15.6 (t, C_1), 13.8 (d, C_3), –8.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 341 ($M^{+\bullet}$, 4), 214 ($M–I^+$, 10), 186 (21), 161 (13), 160 (100), 148 (17), 133 (25), 130 (18), 105 (17), 104 (32), 77 (56), 76 (58), 75 (15), 74 (10), 67 (34), 65 (10), 54 (36), 53 (17), 51 (23), 5 (32). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{12}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 363.98049. Found: 363.98045.

***N*-{2-[(1*R**,2*S**)-2-Iodocyclopropyl]ethyl}acetamide (43).** To a solution of a cyclopropane **41** (716 mg, 2.09 mmol) in MeOH (10 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) was added hydrazine hydrate (305 µL, 6.30 mmol, 3.0 equiv) at rt. After 24 h vigorous stirring, the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. CH_2Cl_2 was added to the residue and the resulting suspension was filtered through a plug of cotton. The filtrate was washed with H_2O, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude amine **42** was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and DMAP (25.6 mg, 0.210 mmol, 10 mol %), Et_3N (440 µL, 3.15 mmol, 1.5 equiv) and Ac_2O (300 µL, 3.15 mmol, 1.5 equiv) were successively added. After 0.5 h stirring, the reaction was quenched by addition of MeOH (5 mL) and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH: 98/2) to afford 360 mg (68%) of **43** as a colorless oil.



43

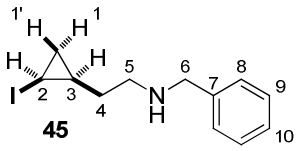
$C_7H_{12}INO$
Mol. Wt.: 253,08

IR 3279, 1639, 1551, 1433, 1372, 1294, 1240, 1195, 1151, 1104, 1035, 818, 731, 601 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 (br s, 1H, NH), 3.40 (apparent td, J = 7.1 Hz and J = 5.9 Hz, 2H, H_5), 2.64 (ddd, apparent td, J = 7.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 2.00 (s, 3H, H_7), 1.75–1.66 (m, 1H, H_4), 1.64–1.55 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.34 (m, 1H, H_1), 0.60–0.48 (m, 2H, $H_{1'}$+H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170 (s, C_6), 38.6 (t, C_5), 34.6 (t, C_4), 23.3 (q, C_7), 15.4 (t, C_1), 13.6 (d, C_3), –7.3 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 127 ($M–I^{+\bullet}$, 10), 126 ($M–I^+$, 46), 99 (34), 98 (28), 84 (58), 72 (94), 68 (10), 67 (100), 65 (17), 60 (16), 57 (23), 56 (35), 54 (43), 53 (32), 52 (10), 51 (12). **HRMS** calcd for $C_7H_{12}INONa$ ($M+Na^+$): 275.98558. Found: 275.98509.

2.2.3 - Synthesis of iodocyclopropane 45 and intramolecular amination

Benzyl({2-[(1*R,2*S**)-2-iodocyclopropyl]ethyl})amine (45).** To a solution of a iodocyclopropane **38** (1.00 g, 4.72 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) were added TEMPO (147 mg, 0.943 mmol, 0.2 equiv) and $PhI(OAc)_2$ (1.75 g, 5.42 mmol, 1.15 equiv). After 3 h at rt, benzylamine (1.03 mL, 9.43 mmol, 2.0 equiv) and $NaBH(OAc)_3$ (2.00 g, 9.43 mmol, 2.0 equiv) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h. The reaction was carefully quenched by addition of a 1 M aqueous solution of NaOH (20 mL) and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated

under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH/NH_4OH: 89.5/10/0.5) to afford 590 mg (42%) of **45** as a yellow oil.



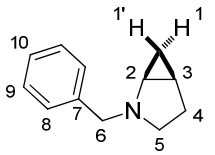
45

$C_{12}H_{16}IN$
Mol. Wt.: 301,17

IR 1494, 1452, 1238, 1116, 1028, 818, 732, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_8+ H_9+H_{10}), 3.83 (s, 2H, H_6), 2.80 (m, 2H, H_5), 2.62 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.4 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 1.87 (br s, 1H, NH), 1.65 (ddd, apparent q, J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.31 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 8.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_1), 0.58 (ddddd, apparent dquint, J = 8.9 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_3), 0.50 (ddd, J = 6.7 Hz, J = 5.8 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.1 (s, C_7), 128.4 (d, 2C, C_8), 128.1 (d, 2C, C_9), 127.0 (d, C_{10}), 53.9 (t, C_6), 48.1 (t, C_5), 35.3 (t, C_4), 15.7 (t, C_1), 13.8 (d, C_3), –6.9 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 301 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 174 ($M–I^+$, 3), 121 (6), 120 (66), 118 (4), 92 (8), 91 (100), 89 (3), 65 (13), 54 (5), 53 (3), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{17}IN$ ($M+H^+$): 302.04002. Found: 302.03991.

Representative procedure for intramolecular amination of iodocyclopropane 45: An oven-dried resealable vial was successively charged with $Pd(OAc)_2$ (1.12 mg, 4.98 µmol, 3 mol %), XPhos (7.12 mg, 14.9 µmol, 9 mol %), *t*-BuONa (31.9 mg, 0.332 mmol, 2.0 equiv), iodocyclopropane **45** (50.0 mg, 0.166 mmol) and toluene (1.0 mL). The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil-bath at 100 °C. After 24 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of methanopyrrolidine **49** (70% conversion of starting material). Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (EtOAc) afforded 10.2 mg of **49** (35%) as a yellow oil.

(1*S,5*R**)-2-Benzyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexane (49).**



49

$C_{12}H_{15}N$
Mol. Wt.: 173,25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.23 (m, 5H, H_8+ H_9+ H_{10}), 3.67 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, H_6), 3.62 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.90 (m, 1H, H_5), 2.64 (ddd, apparent td, J = 6.0 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_2), 2.07–1.83 (m, 3H, $H_{5'}$+H_4), 1.41 (apparent dquint, J = 5.9 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_3), 0.50 (ddd, J = 5.8 Hz, J = 4.2 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_1), 0.11 (ddd, apparent dt, J = 8.2 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{1'}$). Spectral data matched with those previously reported.[254]

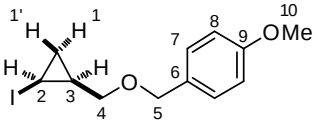
Experimental Section:

Copper-free Sonogashira Couplings Involving Substituted Cyclopropyl Iodides (Chapter 3)

1 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2-disubstituted cyclopropyl iodides

1.1 - Preparation of iodocyclopropane 56 and bromocyclopropane 57

1-((1*S,2*S**)-2-Iodocyclopropylmethoxymethyl)-4-methoxybenzene (56).** To a solution of *cis*-2-iodocyclopropanemethanol **25** (2.50 g, 12.6 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C, were added *t*-BuOK (2.13 g, 18.9 mmol, 1.5 equiv) and freshly prepared 4-methoxybenzyl bromide (3.05 g, 15.2 mmol, 1.2 equiv) dropwise. After 1.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL), water (20 mL) and Et_2O (100 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 3.54 g (88%) of iodocyclopropane **56** as a colorless oil.

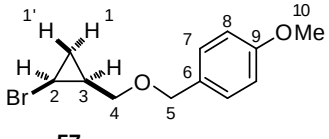


56 $C_{12}H_{15}IO_2$
Mol. Wt.: 318,15

IR 1612, 1585, 1511, 1462, 1372, 1301, 1242, 1173, 1080, 1032, 818, 755, 709, 637 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H_5), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.61 (dd, J = 10.2 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_4), 3.41 (dd, J = 10.2 Hz and J = 7.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.64 (ddd, apparent td, J = 7.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 1.34 (ddd, J = 9.2 Hz, J = 7.8 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 0.98–0.88 (m, 1H, H_3), 0.63 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_9), 130.3 (s, C_6), 129.5 (d, 2C, C_7), 113.8 (d, 2C, C_8), 74.8 (t, C_4), 72.7 (t, C_5), 55.3 (q, C_{10}), 15.3 (d, C_3), 14.1 (t, C_1), –10.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 318 ($M^{+\bullet}$, 4), 191 (4), 161 (10), 135 (10), 122 (12), 121 (100), 109 (5), 91 (7), 78 (10), 77 (15), 54 (7), 53 (5). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{15}IO_2Na$ ($M+Na^+$): 341.00089. Found: 341.00092.

1-((1*S,2*S**)-2-Bromocyclopropylmethoxymethyl)-4-methoxybenzene (57).** To a solution of iodocyclopropane **56** (200 mg, 0.629 mmol) in THF (2 mL) at –78 °C, was added *t*-BuLi (924 µL, 1.7 M in pentane, 1.57 mmol, 2.5 equiv) dropwise. After 10 min at –78 °C, 1,2-dibromoethane (108 µL, 1.26 mmol, 2.0 equiv) was added. After 5 min stirring, the reaction mixture was quenched by addition of a 1 M aqueous solution of NaOH (10 mL), warmed to rt and diluted with Et_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to afford 119 mg (70%) of bromocyclopropane **57** as a colorless oil.



57 $C_{12}H_{15}BrO_2$
Mol. Wt.: 271,15

IR 1612, 1511, 1463, 1374, 1301, 1244, 1173, 1082, 1032, 817, 755 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_7), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H_5), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.69–3.65 (m, 1H, H_4), 3.56–3.52 (m, 1H, $H_{4'}$), 3.11 (ddd, apparent td, J = 7.2 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_2), 1.28–1.22 (m, 2H, H_1+H_3), 0.71–0.66 (m, 1H, $H_{1'}$); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 272 (3) and 270 (3) ($M^{+\bullet}$), 191 (3), 163 (3), 161 (6), 159 (5), 135 (11), 134 (6), 122 (14), 123 (100), 94 (4), 91 (7), 89 (4), 78 (3), 77 (17), 65 (4), 53 (11), 51 (5). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{15}BrO_2Na$ ($M+Na^+$): 293.01476. Found: 293.01471

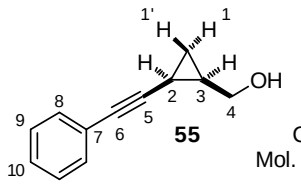
1.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving *cis*-2-iodocyclopropane-methanol 25

Representative procedure for the coupling with phenylacetylene. An oven-dried resealable vial (equipped with a magnetic stirring bar) was charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.0 mg, 7.6 µmol, 3 mol %), XPhos (10.8 mg, 22.7 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (206 mg, 0.632 mmol, 2.5 equiv) or K_3PO_4 (134 mg, 0.632 mmol, 2.5 equiv) and a solution of cyclopropyl iodide **25** (50.0 mg, 0.253 mmol) in the appropriate solvent (1 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min and phenylacetylene (42.5 µL, 0.379 mmol, 1.5 equiv) was added. The vial was sealed, immersed in a pre-heated oil-bath at the indicated temperature and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. The vial was cooled to rt, opened to air, and the resulting suspension was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was analyzed by ^{1}H NMR spectroscopy. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 95/5) afforded the corresponding alkynylcyclopropane **55**.

When the procedure was scaled-up (*ca* 5 mmol) for the preparation of **55**, the quantities of $PdCl_2(MeCN)_2$ and XPhos could be reduced to 1 mol % and 3 mol %, respectively.

((1*R,2*S**)-2-Phenylethynylcyclopropyl)methanol (55).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (1.00 g, 5.05 mmol) and phenylacetylene (830 µL, 7.58 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (13 mg,

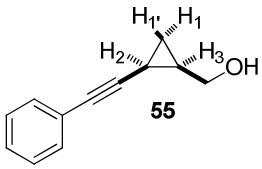
50 µmol, 1 mol %), XPhos (72.2 mg, 0.152 mmol, 3 mol %), Cs_2CO_3 (4.11 g, 12.6 mmol, 2.5 equiv) in THF (20 mL) (1.5 h, 60 °C). After purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 95/5), 844 mg (97%) of alkynyl cyclopropane **55** were isolated as an orange oil.



$C_{12}H_{12}O$
Mol. Wt.: 172,22

IR 3328, 3017, 2224, 1597, 1490, 1442, 1402, 1241, 1143, 1096, 1044, 1017, 976, 914, 820, 754, 690 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.36 (m, 2H, H_8), 7.29–7.26 (m, 3H, H_9+H_{10}), 3.97 (dd, J = 11.8 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_4), 3.69 (dd, J = 11.8 Hz and J = 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.72 (br s, 1H, OH), 1.70 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_2), 1.51 (m, 1H, H_3), 1.12 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.75 (ddd, apparent q, J = 5.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (d, 2C, C_8), 128.2 (d, 2C, C_9), 127.8 (d, C_{10}), 123.4 (s, C_7), 89.6 (s, C_5), 78.3 (s, C_6), 64.1 (t, C_4), 21.1 (d, C_3), 13.2 (t, C_1), 5.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 172 ($M^{+\bullet}$, 40), 153 (11), 143 (21), 142 (27), 141 (80), 129 (24), 128 (100), 127 (17), 115 (66), 102 (18), 89 (8), 77 (9), 63 (11), 51 (6). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{12}ONa$ ($M+Na^+$): 195.07804. Found: 195.07819.

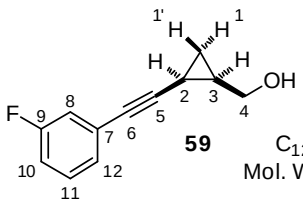
The values of the coupling constants between the cyclopropyl protons confirm the relative configuration of the disubstituted cyclopropane. It is known that ^3J coupling constants are higher for vicinal *cis* protons ($^3J_{\text{H-H }cis}$) than for *trans* protons ($^3J_{\text{H-H }trans}$), whereas $^3J_{\text{H-H }trans}$ and $^2J_{\text{H-H }gem}$ are comparable.[321]



	δ (ppm)	
H_2	1.70	$^3J_{H2\text{-}H3}$ = 8.1 Hz
H_3	1.51	$^3J_{H1\text{-}H2}$ = 8.1 Hz
H_1	1.12	$^3J_{H1'\text{-}H2}$ = 5.4 Hz
$H_{1'}$	0.75	$^3J_{H1\text{-}H3}$ = 8.3 Hz
		$^2J_{H1\text{-}H1'}$ = 4.8 Hz

2-((1*R,2*S**)-3-Fluorophenylethynyl)cyclopropyl]methanol (59).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (100 mg, 0.505 mmol) and 1-ethynyl-3-fluorobenzene (89 µL, 0.76 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.4 mg, 45.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 2 h). After purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 95/5), 89 mg (93%) of **59** were isolated as an orange oil.

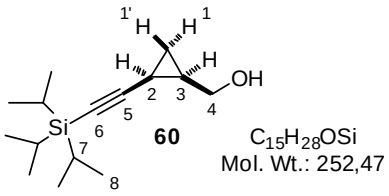
[321] (a) Schaefer, T.; Hruska, F.; Kotowycz, G. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 75–80. For representative examples, see: (b) ref. 67 and (c) Leung, S.-K.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2709–2712.



59 $C_{12}H_{11}FO$ Mol. Wt.: 190,21

IR 3330 (br), 2226, 1608, 1577, 1486, 1434, 1280, 1262, 1196, 1168, 1151, 1045, 1019, 928, 898, 864, 781, 681 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (td, J = 8.0 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, H_{11}), 7.14 (dt, J = 7.7 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 7.07 (ddd, J = 9.6 Hz, J = 2.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_8), 6.97 (tdd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 3.92 (dd, J = 11.8 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_4), 3.68 (dd, J = 11.8 Hz and J = 8.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.11 (br s, 1H, OH), 1.68 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_2), 1.49 (m, 1H, H_3), 1.11 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.72 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 245 Hz, C_9), 129.7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.7 Hz, C_{11}), 127.4 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz, C_{12}), 125.2 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 9.5 Hz, C_7), 118.3 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22.7 Hz, C_8), 115.0 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz, C_{10}), 90.7 (s, C_5), 77.1 (s, C_6), 63.8 (t, C_4), 21.1 (d, C_3), 13.2 (t, C_1), 5.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 190 ($M^{+\bullet}$, 15), 161 (10), 160 (16), 159 (42), 147 (19), 146 (100), 134 (10), 133 (64), 131 (10), 120 (22), 107 (9), 81 (8), 75 (8), 63 (9), 57 (12). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{11}FONa$ ($M+Na^+$): 213.06861. Found: 213.06863.

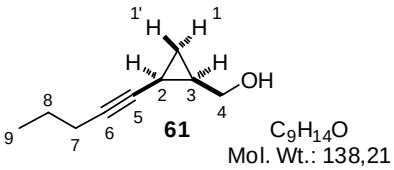
{(1*R,2*S**)-2-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]cyclopropyl}methanol (60).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (100 mg, 0.505 mmol) and triisopropylsilylacetylene (179 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.4 mg, 45.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 2 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 122 mg (96%) of **60** were isolated as an orange oil.



60 $C_{15}H_{28}OSi$ Mol. Wt.: 252,47

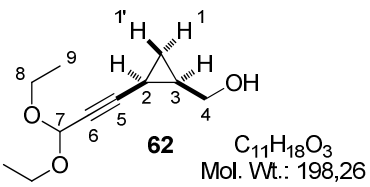
IR 3333, 2165, 1462, 1044, 1019, 994, 919, 882, 810, 786, 674, 660, 636 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (m, 1H, H_4), 3.62 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.84 (br s, 1H, OH), 1.54 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_2), 1.42 (m, 1H, H_3), 1.09–1.00 (m, 22H, H_1+H_7+H_8), 0.68 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 108.4 (s, C_5), 78.5 (s, C_6), 64.1 (t, C_4), 21.0 (d, C_3), 18.6 (q, 6C, C_8), 13.6 (t, C_1), 11.3 (d, 3C, C_7), 5.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 209 (M–*i*-Pr^+, 7), 191 (11), 167 (60), 155 (13), 149 (38), 139 (62), 137 (22), 131 (36), 127 (100), 125 (27), 123 (15), 121 (27), 119 (15), 115 (19), 111 (20), 109 (25), 103 (66), 101 (28), 95 (28), 89 (17), 87 (15), 85 (24), 75 (81), 61 (86), 59 (16). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{28}OSiNa$ ($M+Na^+$): 275.18016. Found: 275.18036.

((1*R,2*S**)-2-Pent-1-ynylcyclopropyl)methanol (61).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (50.0 mg, 0.253 mmol) and 1-pentyne (26 µL, 0.38 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.0 mg, 7.6 µmol, 3 mol %), XPhos (11.2 mg, 22.7 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (206 mg, 0.631 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 28 mg (81%) of **61** were isolated as an orange oil.



IR 3344, 2241, 1462, 1246, 1148, 1040, 1020, 837, 802, 777 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (dd, J = 11.8 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_4), 3.58 (dd, J = 11.8 Hz and J = 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.12 (td, J = 7.0 Hz and J = 2.0 Hz, 2H, H_7), 1.92 (br s, 1H, OH), 1.50 (apparent sextet, J = 7.2 Hz, 2H, H_8), 1.48–1.42 (m, 1H, H_2), 1.38–1.29 (m, 1H, H_3), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_9), 0.95 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.54 (ddd, apparent q, J = 5.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 79.5 (s, C_5), 78.2 (s, C_6), 64.1 (t, C_4), 22.4 (t, C_8), 20.7 (t, C_7), 20.1 (d, C_3), 13.4 (q, C_9), 12.6 (t, C_1), 4.51 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 138 ($M^{+\bullet}$, 3), 105 (13), 95 (12), 93 (17), 92 (13), 91 (32), 81 (19), 80 (14), 79 (100), 78 (11), 77 (46), 67 (22), 66 (12), 65 (27), 55 (15), 53 (16), 52 (11), 51 (18). **HRMS** calcd for $C_9H_{14}ONa$ ($M+Na^+$): 161.09369. Found: 161.09362.

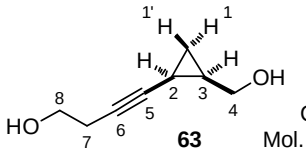
[(1*R,2*S**)-2-(3,3-Diethoxyprop-1-ynyl)cyclopropyl]methanol (62).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (100 mg, 0.505 mmol) and 3,3-diethoxypropyne (112 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.4 mg, 45.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 5.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40), 97 mg (97%) of **62** were isolated as a yellow oil.



IR 3415, 2240, 1445, 1358, 1328, 1155, 1090, 1044, 1002, 939 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_7), 3.91–3.85 (m, 1H, H_4), 3.75–3.67 (m, 2H, H_8), 3.63–3.53 (m, 3H, $H_{4'}$+$H_{8'}$), 1.82 (br s, 1H, OH), 1.53 (tdd, J = 8.2 Hz, J = 5.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 1.42 (m, 1H, H_3), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_9), 1.03 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.68 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 91.4 (d, C_7), 85.8 (s, C_5), 73.6 (s, C_6), 63.8 (t, C_4),

60.7 (t, 2C, C_8), 20.7 (d, C_3), 15.1 (q, 2C, C_9), 12.7 (t, C_1), 4.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 198 ($M^{+\bullet}$, 0.4), 153 (M–OEt^+, 100), 124 (18), 123 (13), 109 (24), 108 (14), 97 (13), 96 (25), 95 (25), 84 (14), 83 (13), 81 (46), 79 (37), 77 (46), 69 (15), 68 (14), 67 (17), 65 (13), 55 (13), 54 (15), 53 (17). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{18}O_3Na$ ($M+Na^+$): 221.11482. Found: 221.11470.

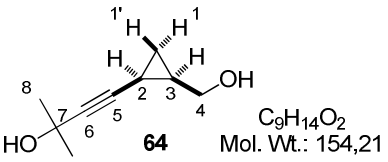
4-((1*S,2*R**)-2-Hydroxymethylcyclopropyl)but-3-yn-1-ol (63).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (100 mg, 0.505 mmol) and but-3-yn-1-ol (59 µL, 0.76 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.4 mg, 45.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 2.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 30/70 to 10/90), 61 mg (86%) of **63** were isolated as a yellow oil.



63 $C_8H_{12}O_2$ Mol. Wt.: 140,18

IR 3313 (br), 2239, 1420, 1247, 1148, 1038, 1018, 847, 778 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_4), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_8), 3.52 (dd, J = 11.8 Hz and J = 9.2 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.04 (br s, 1H, OH), 2.86 (br s, 1H, OH), 2.41 (td, J = 6.1 Hz and J = 2.1 Hz, 2H, H_7), 1.47 (tdt, J = 8.1 Hz, J = 5.7 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 1.35 (m, 1H, H_3), 0.95 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.56 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 81.8 (s, C_5), 74.9 (s, C_6), 63.6 (t, C_4), 61.2 (t, C_8), 23.0 (t, C_7), 20.0 (d, C_3), 12.4 (t, C_1), 4.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 140 ($M^{+\bullet}$, 4), 121 (7), 109 (M–CH_2OH^+, 20), 107 (28), 99 (13), 96 (33), 95 (27), 91 (72), 84 (35), 82 (14), 81 (22), 79 (63), 78 (29), 77 (87), 69 (23), 68 (18), 67 (29), 66 (100), 65 (58), 63 (14), 57 (17), 55 (43), 53 (32), 52 (19), 51 (35). **HRMS** calcd for $C_8H_{12}O_2Na$ ($M+Na^+$): 163.07295. Found: 163.07289.

4-((1*S,2*R**)-2-Hydroxymethylcyclopropyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (64).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **25** (100 mg, 0.505 mmol) and 2-methylbut-3-yn-2-ol (66.7 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.4 mg, 45.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (40 °C, 21 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 72.5 mg (93%) of **64** were isolated as an orange oil.

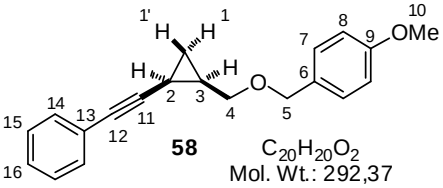


64 $C_9H_{14}O_2$ Mol. Wt.: 154,21

IR 3317 (br), 2234, 1376, 1361, 1244, 1159, 1043, 1020, 953, 925, 882, 857, 802, 778, 754, 657 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (dd, J = 11.7 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_4), 3.82 (br s, 1H, OH), 3.50 (dd, J = 11.7 Hz and J = 9.4 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.27 (br s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, H_8), 1.48 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_2), 1.48 (s, 3H, H_8), 1.42–1.33 (m, 1H, H_3), 0.97 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.54 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 82.9 (s, C_5), 81.7 (s, C_6), 64.9 (s, C_7), 63.2 (t, C_4), 31.5 (q, C_8), 31.4 (q, C_8), 20.3 (d, C_3), 12.4 (t, C_1), 4.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 139 ($M–Me^+$, 9), 136 (59), 135 (13), 121 (57), 109 (14), 107 (12), 95 (82), 94 (13), 93 (100), 92 (11), 91 (75), 81 (15), 80 (33), 79 (51), 78 (17), 77 (85), 67 (38), 66 (13), 65 (29), 63 (13), 59 (62), 57 (12), 55 (31), 53 (36), 52 (13), 51 (33), 50 (12). **HRMS** calcd for $C_9H_{14}O_2Na$ ($M+Na^+$): 177.08860. Found: 177.08865.

1.3 - Copper-free Sonogashira couplings involving cyclopropyl iodide 56

1-Methoxy-4-((1*R,2*S**)-2-phenylethynylcyclopropylmethoxymethyl)benzene (58).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **56** (100 mg, 0.314 mmol) and phenylacetylene (52.8 µL, 0.471 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.7 mg, 14 µmol, 3 mol %), XPhos (20.2 mg, 42.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (256 mg, 0.786 mmol, 2.5 equiv) in THF (1.2 mL) (60 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 87 mg (95%) of **58** were isolated as an orange oil.

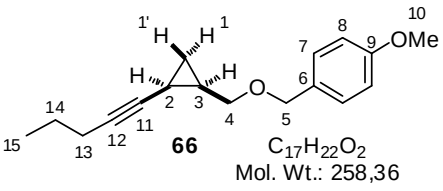


58 $C_{20}H_{20}O_2$ Mol. Wt.: 292,37

IR 2226, 1612, 1511, 1245, 1173, 1080, 1034, 818, 755, 691 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.23 (m, 7H, H_8+H_{Ph}), 6.79 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.54 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_5), 4.50 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.74 (s, 3H, H_{10}), 3.66 (dd, J = 10.3 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_4), 3.59 (dd, J = 10.3 Hz and J = 7.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.71 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_2), 1.45 (m, 1H, H_3), 1.09 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.64 (ddd, apparent q, J = 5.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0 (s, C_9), 131.5 (d, 2C, C_{14}), 130.4 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 128.1 (d, 2C, C_{15}), 127.4 (d, C_{16}), 123.8 (s, C_{13}), 113.7 (d, 2C, C_8), 89.8 (s, C_{11}), 78.3 (s, C_{12}), 72.6 (t, C_5), 70.6 (t, C_4), 55.1 (q, C_{10}), 18.4 (d, C_3), 12.9 (t, C_1), 5.8 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 ($M^{+\bullet}$, 1), 156 (5), 141 (5), 135 (5), 134 (6), 128 (8), 122 (9), 121 (100), 115 (10), 91 (10), 78 (10), 77 (15). **HRMS** calcd

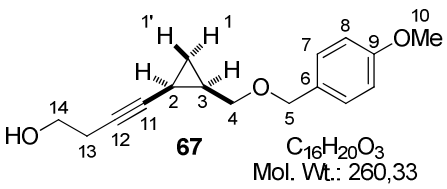
for $C_{20}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 315.13555. Found: 315.13496.

1-Methoxy-4-((1*R,2*S**)-2-pent-1-ynylcyclopropylmethoxymethyl)benzene (66).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **56** (100 mg, 0.314 mmol) and 1-pentyne (46.5 µL, 0.471 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.7 mg, 14 µmol, 3 mol %), XPhos (20.2 mg, 42.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (256 mg, 0.786 mmol, 2.5 equiv) in THF (1.2 mL) (60 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 85/15), 70 mg (86%) of **66** were isolated as a yellow oil.



IR 1612, 1586, 1512, 1463, 1377, 1301, 1245, 1172, 1083, 1034, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.52 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_5), 4.49 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_4), 2.10 (td, J = 7.0 Hz and J = 2.0 Hz, 2H, H_{13}), 1.52–1.44 (m, 1H, H_2), 1.47 (apparent sextet, J = 7.2 Hz, 2H, H_{14}), 1.32–1.23 (m, 1H, H_3), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{15}), 0.95 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.44 (ddd, apparent td, J = 5.7 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_9), 130.7 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 113.7 (d, 2C, C_8), 79.5 (s, C_{11}), 78.2 (s, C_{12}), 72.5 (t, C_5), 70.7 (t, C_4), 55.2 (q, C_{10}), 22.4 (t, C_{14}), 20.8 (t, C_{13}), 17.3 (d, C_3), 13.5 (q, C_{15}), 12.4 (t, C_1), 5.3 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 258 ($M^{+\bullet}$, 0.4), 199 (1), 175 (2), 137 (5), 135 (12), 134 (10), 122 (10), 121 (100), 91 (9), 79 (6), 78 (8), 77 (14). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_2Na$ ($M+Na^+$): 281.15120. Found: 281.15105.

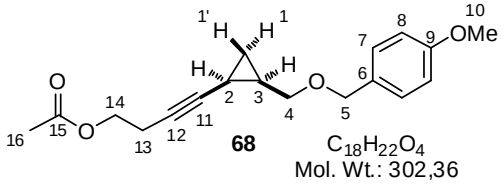
4-[(1*R,2*S**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)cyclopropyl]but-3-yn-1-ol (67).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **56** (100 mg, 0.314 mmol) and but-3-yn-1-ol (36.8 µL, 0.471 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.7 mg, 14 µmol, 3 mol %), XPhos (20.2 mg, 42.4 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (256 mg, 0.786 mmol, 2.5 equiv) in THF (1.2 mL) (60 °C, 2.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40), 76 mg (93%) of **67** were isolated as a yellow oil. This compound turned out to be unstable and was therefore subjected to acetylation.



67 $C_{16}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 260,33

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.51 (apparent s, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.63 (dd, J = 10.4 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_4), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H_{14}), 3.49 (dd, J = 10.4 Hz and J = 8.1 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.38 (td, J = 6.2 Hz and J = 2.1 Hz, 2H, H_{13}), 2.14 (br s, 1H, OH), 1.51–1.46 (m, 1H, H_2), 1.36–1.27 (m, 1H, H_3), 0.99–0.94 (m, 1H, H_1), 0.50 (ddd, apparent td, J = 5.6 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_9), 130.4 (s, C_6), 129.4 (d, 2C, C_7), 113.7 (d, 2C, C_8), 82.0 (s, C_{11}), 74.5 (s, C_{12}), 72.5 (t, C_5), 70.5 (t, C_4), 61.3 (t, C_{14}), 55.2 (q, C_{10}), 23.3 (t, C_{13}), 17.4 (d, C_3), 12.5 (t, C_1), 5.2 (d, C_2).

4-[(1*R,2*S**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)cyclopropyl]but-3-ynyl acetate (68).** To a solution of alcohol **67** (58.0 mg, 0.223 mmol) in Et_2O (1 mL) were successively added DMAP (2.7 mg, 22 µmol, 10 mol %), Et_3N (65 µL, 0.47 mmol, 2.1 equiv) and Ac_2O (44 µL, 0.47 mmol, 2.1 equiv). After 0.5 h at rt, the reaction was quenched by addition of MeOH (1 mL) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt, hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (until the aqueous phase was alkaline, pH = 8) and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 56 mg (83%, 77% two steps from **56**) of acetate **68** as a colorless oil.

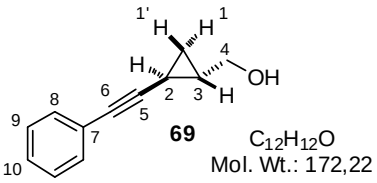


68 $C_{18}H_{22}O_4$
Mol. Wt.: 302,36

IR 1737, 1612, 1512, 1237, 1173, 1081, 1033, 817 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.50 (apparent s, 2H, H_5), 4.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 3.56 (dd, J = 10.4 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_4), 3.52 (dd, J = 10.4 Hz and J = 7.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.45 (td, J = 7.0 Hz and J = 2.0 Hz, 2H, H_{13}), 2.04 (s, 3H, H_{16}), 1.50–1.43 (m, 1H, H_2), 1.34–1.25 (m, 1H, H_3), 0.96 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.46 (ddd, apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (s, C_{15}), 159.1 (s, C_9), 130.6 (s, C_6), 129.2 (d, 2C, C_7), 113.7 (d, 2C, C_8), 81.2 (s, C_{11}), 73.5 (s, C_{12}), 72.4 (t, C_5), 70.5 (t, C_4), 62.7 (t, C_{14}), 55.2 (q, C_{10}), 20.7 (q, C_{16}), 19.2 (t, C_{13}), 17.4 (d, C_3), 12.4 (t, C_1), 5.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 302 ($M^{+\bullet}$, 0.02), 137 (9), 135 (10), 134 (9), 122 (10), 121 (100), 91 (10), 78 (9), 77 (14), 65 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}O_4Na$ ($M+Na^+$): 325.14103. Found: 325.14085.

1.4 - Copper-free Sonogashira couplings involving *trans*-2-iodo-cyclopropanemethanol 26

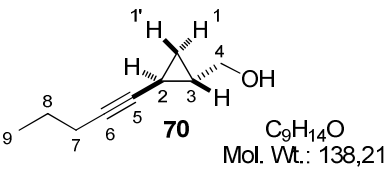
((1*S,2*S**)-2-Phenylethynylcyclopropyl)methanol (69).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **26** (*trans*/*cis* = 95/5) (100 mg, 0.505 mmol) and phenylacetylene (84.9 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.3 mg, 45.5 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 95/5), 75 mg (86%) of **69** (*trans*/*cis* = 95/5) were isolated as a yellow oil.



69 $C_{12}H_{12}O$
Mol. Wt.: 172,22

IR 3316 (br), 2226, 1597, 1490, 1441, 1042, 1024, 966, 913, 875, 754, 690 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.34 (m, 2H, H_8), 7.29–7.23 (m, 3H, H_9+H_{10}), 3.59 (dd, J = 11.4 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_4), 3.50 (dd, J = 11.4 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.94 (br s, 1H, OH), 1.55 (m, 1H, H_3), 1.40 (ddd, apparent dt, J = 8.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_2), 1.02 (ddd, apparent dt, J = 8.5 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 0.84 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.9 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.5 (d, 2C, C_8), 128.1 (d, 2C, C_9), 127.5 (d, C_{10}), 123.6 (s, C_7), 91.8 (s, C_5), 76.6 (s, C_6), 65.3 (t, C_4), 24.4 (d, C_3), 13.2 (t, C_1), 5.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 172 ($M^{+\bullet}$, 19), 153 (9), 144 (10), 143 (18), 142 (23), 141 (75), 139 (11), 129 (24), 128 (100), 127 (18), 116 (14), 115 (96), 114 (11), 113 (12), 102 (26), 91 (10), 89 (13), 88 (10), 77 (16), 63 (23), 62 (10), 51 (15). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{12}ONa$ ($M+Na^+$): 195.07804. Found: 195.07803.

((1*S,2*S**)-2-Pent-1-ynylcyclopropyl)methanol (70).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **26** (*trans*/*cis* = 95/5) (100 mg, 0.505 mmol) and 1-pentyne (75.4 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.3 mg, 45.5 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 65/35), 50 mg (72%) of **70** (*trans*/*cis* = 95/5) were isolated as a yellow oil.

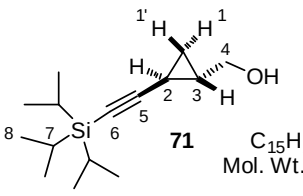


70 $C_9H_{14}O$
Mol. Wt.: 138,21

IR 3330 (br), 2234, 1462, 1379, 1081, 1040, 1019, 979, 879, 784 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 (dd, J = 11.2 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_4), 3.45 (dd, J = 11.6 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.09 (td, J = 7.1 Hz and J = 2.0 Hz,

2H, H_7), 1.97 (br s, 1H, OH), 1.48 (apparent sextet, J = 7.2 Hz, 2H, H_8), 1.36 (m, 1H, H_3), 1.15 (m, 1H, H_2), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_9), 0.84 (ddd, apparent dt, J = 8.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.68 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.7 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 81.8 (s, C_5), 76.5 (s, C_6), 65.6 (t, C_4), 23.9 (d, C_3), 22.3 (t, C_8), 20.7 (t, C_7), 13.4 (q, C_9), 12.7 (t, C_1), 5.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 138 ($M^{+\bullet}$, 4), 105 (13), 95 (11), 93 (17), 92 (13), 91 (34), 81 (16), 80 (14), 79 (100), 78 (12), 77 (48), 67 (21), 66 (13), 65 (30), 55 (13), 53 (16), 52 (12), 51 (20). **HRMS** calcd for $C_9H_{14}ONa$ ($M+Na^+$): 161.09369. Found: 161.09360.

{(1*S,2*S**)-2-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]cyclopropyl}methanol (71).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **26** (*trans*/*cis* = 95/5) (100 mg, 0.505 mmol) and triisopropylsilylacetylene (179 µL, 0.758 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.9 mg, 15 µmol, 3 mol %), XPhos (22.3 mg, 45.5 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol, 2.5 equiv) in THF (2 mL) (60 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 95 mg (74%) of **71** (*trans*/*cis* = 95/5) were isolated as a yellow oil.



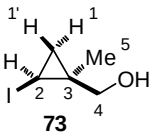
71 $C_{15}H_{28}OSi$
Mol. Wt.: 252,47

IR 3316, 2160, 1462, 1058, 1017, 995, 918, 882, 834, 793, 674, 659, 627 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H_4), 1.81 (br s, 1H, OH), 1.46 (m, 1H, H_3), 1.24 (m, 1H, H_2), 1.08–0.98 (m, 21H, H_7+H_8), 0.93 (apparent dt, J = 9.6 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.77 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.8 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 110.5 (s, C_5), 76.3 (s, C_6), 65.4 (t, C_4), 24.8 (d, C_3), 18.6 (q, 6C, C_8), 13.6 (t, C_1), 11.2 (d, 3C, C_7), 6.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 252 ($M^{+\bullet}$, 1), 209 (M–*i*-Pr^+, 25), 149 (10), 139 (22), 131 (13), 127 (23), 125 (13), 121 (15), 111 (10), 109 (15), 103 (25), 101 (12), 95 (19), 85 (20), 81 (11), 79 (11), 77 (11), 75 (87), 69 (10), 67 (10), 61 (100), 59 (16). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{28}OSiNa$ ($M+Na^+$): 275.18016. Found: 275.18035.

2 - Copper-free Sonogashira couplings involving trisubstituted cyclopropyl iodides

2.1 - Preparation of iodocyclopropanes 73, 76 and 79

((1*S,2*S**)-2-Iodo-1-methylcyclopropyl)methanol (73).** To a solution of Et_2Zn (20.2 mL, 1 M in hexanes, 20.2 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (45 mL) at –15 °C, was added ICH_2Cl (2.94 mL, 40.4 mmol, 4.0 equiv). After 15 min stirring at –15 °C, a solution of (*Z*)-3-iodo-2-methylprop-2-en-1-ol **72**[322] (2.00 g, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise. After 4.5 h at –15 °C, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) to afford 907 mg (42%) of **73** as a colorless oil.



73

C_5H_9IO
Mol. Wt.: 212,03

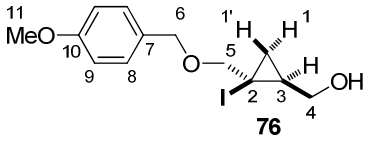
IR 3347 (br), 1459, 1436, 1382, 1295, 1184, 1022, 903, 943, 835, 738 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 (br dd, J = 11.8 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_4), 3.56 (br d, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.39 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 1.69 (br s, 1H, OH), 1.27 (s, 3H, H_5), 1.10 (dd, J = 7.8 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_1), 0.79 (dd, J = 6.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 71.9 (t, C_4), 22.2 (s, C_3), 21.5 (t, C_1), 19.5 (q, C_5), –4.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 212 ($M^{+\bullet}$, 3), 181 (2), 127 (4), 85 (8), 67 (9), 58 (100), 57 (45), 55 (20), 54 (7), 53 (16), 51 (7).

[(1*S,2*S**)-2-Iodo-2-{[(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl}cyclopropyl]methanol (76).**[170] To a solution of freshly distilled DME (1.34 mL, 12.9 mmol, 1.9 equiv) in CH_2Cl_2 (35 mL) at –10 °C, were added Et_2Zn (13.6 mL, 1 M in hexanes, 13.6 mmol, 2.0 equiv) and CH_2I_2 (7.25 g, 27.1 mmol, 4.0 equiv). After 10 min stirring at –10 °C, a solution of **75**[323] (1.76 g, 6.77 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added and the resulting mixture was warmed to rt. After 8 h stirring, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined

[322] This compound was prepared by reaction between propargyl alcohol and methylmagnesium bromide (cat. CuI, Et_2O, –15 °C to rt) followed by addition of iodine, according to ref. 261.

[323] This compound was prepared by reaction between alcohol **74** and Red-Al (Et_2O, 0 °C to rt) followed by addition of iodine (THF, –78 °C to rt), according to: Yun, S. Y.; Kim, M.; Lee, D.; Wink, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 24–25.

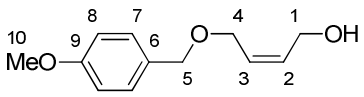
organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 1.18 g (50%) of **76** as a colorless oil.



76 $C_{13}H_{17}IO_3$ Mol. Wt.: 348,18

IR 3396 (br), 1611, 1512, 1462, 1360, 1302, 1245, 1172, 1088, 1031, 817, 746 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.53 (br s, 2H, H_6), 3.96 (dd, J = 12.0 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_4), 3.82 (s, 3H, H_{11}), 3.56 (d, AB syst, J = 10.8 Hz, 1H, H_5), 3.54 (dd, J = 12.0 Hz and J = 8.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.41 (d, AB syst, J = 10.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.87 (br s, 1H, OH), 1.15 (dd, J = 9.6 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_1), 0.79 (dd, apparent t, J = 6.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 0.74 (m, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{10}), 129.8 (s, C_7), 129.4 (d, 2C, C_8), 113.8 (d, 2C, C_9), 79.3 (t, C_5), 72.1 (t, C_6), 68.7 (t, C_4), 55.3 (q, C_{11}), 24.1 (s, C_3), 19.1 (t, C_1), 13.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 348 ($M^{+\bullet}$, 2), 138 (5), 137 (29), 136 (11), 135 (10), 122 (11), 121 (100), 109 (7), 91 (8), 78 (14), 77 (19), 65 (5), 55 (7), 53 (5), 51 (6). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{17}IO_3Na$ ($M+Na^+$): 371.01146. Found: 371.01088.

(*Z*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)but-2-en-1-ol (77). To a solution of (*Z*)-but-2-ene-1,4-diol (3.39 mL, 41.1 mmol, 2.0 equiv) in DMSO (8 mL) at 0 °C, were successively added finely ground KOH (2.42 g, 43.1 mmol, 2.1 equiv) and 4-methoxybenzyl bromide (4.13 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and diluted with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 3.36 g (79%, based on PMBBr) of **77** as a colorless oil

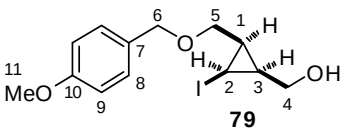


77 $C_{12}H_{16}O_3$ Mol. Wt.: 208,25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 6.88 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_8), 5.80 (dtt, J = 11.2 Hz, J = 6.3 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 5.71 (dtt, J = 11.2 Hz, J = 6.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.45 (br s, 2H, H_5), 4.14 (apparent br d, J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 4.05 (apparent br d, J = 6.2 Hz, 2H, H_4), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 2.23 (br s, 1H, OH); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_9), 132.3 (d, C_2), 129.9 (s, C_6), 129.4 (d, 2C, C_7), 128.2 (d, C_3), 113.8 (d, 2C, C_8), 72.1 (t, C_5), 65.3 (t, C_4), 58.6 (t, C_1), 55.2 (q, C_{10}). Spectral data

matched with those previously reported.[324]

[(1*S,2*R**,3*R**)-2-Iodo-3-(4-methoxybenzyloxymethyl)cyclopropyl]methanol (79).** To a solution of allylic alcohol **77** (1.50 g, 7.20 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C, was added Et_2Zn (15.1 mL, 1 M in hexanes, 15.1 mmol, 2.1 equiv). After 10 min at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of CHI_3 (4.26 g, 10.8 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added *via* a cannula. After 1.5 h stirring at rt, a solution of I_2 (9.15 g, 36.1 mmol, 5.0 equiv) in THF (30 mL) was added *via* a cannula. The resulting mixture was stirred for 0.5 h at rt and then hydrolyzed with saturated aqueous solutions of NH_4Cl and Na_2SO_3. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 55/45) to afford 1.60 g (64%) of cyclopropyl iodide **79** as an orange waxy solid.



79

$C_{13}H_{17}IO_3$
Mol. Wt.: 348,18

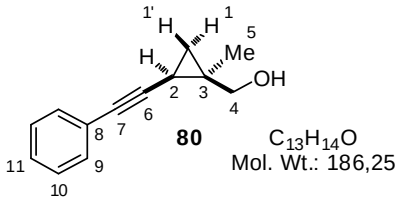
IR 3435 (br), 1611, 1514, 1297, 1245, 1175, 1077, 1061, 1028, 978, 833, 816, 756, 709 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.89 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.51 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_6), 4.48 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.81 (s, 3H, H_{11}), 3.85–3.80 (m, 2H, H_4+H_5), 3.57 (ddd, J = 12.0 Hz, J = 8.6 Hz and J = 3.5 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.49 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_2), 2.66 (dd, J = 9.5 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, OH), 1.28–1.21 (m, 2H, H_1+H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_{10}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.4 (s, C_7), 113.9 (d, 2C, C_9), 73.1 (t, C_6), 71.8 (t, C_5), 64.4 (t, C_4), 55.3 (q, C_{11}), 20.3 (d, C_1 or C_3), 17.5 (d, C_3 or C_1), –4.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 348 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 137 (70), 135 (5), 122 (13), 121 (100), 109 (6), 91 (7), 78 (11), 77 (16), 76 (6), 67 (5), 55 (6), 53 (5). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{17}IO_3Na$ ($M+Na^+$): 371.01146. Found: 371.01129.

2.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,1,2-trisubstituted cyclopropyl iodide 73

((1*R,2*R**)-1-Methyl-2-phenylethynylcyclopropyl)methanol (80).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **73** (50.0 mg, 0.236 mmol) and phenylacetylene (39 µL, 0.35 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.80 mg, 7.00 µmol, 3 mol %), XPhos (10.1 mg, 21.2 µmol, 9 mol %),

[324] Williams, R. M.; Rollins, S. B.; Judd, T. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 521–532.

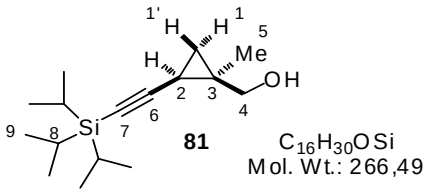
Cs_2CO_3 (208 mg, 0.589 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 39 mg (89%) of **80** were obtained as a brown oil.



80 $C_{13}H_{14}O$ Mol. Wt.: 186,25

IR 3256 (br), 2222, 1596, 1489, 1440, 1291, 1157, 1021, 990, 972, 914, 866, 820, 753, 688 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.33 (m, 2H, H_9), 7.28–7.24 (m, 3H, H_{10}+H_{11}), 3.81 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_4), 3.68 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.77 (br s, 1H, OH), 1.43 (dd, J = 8.2 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_2), 1.24 (s, 3H, H_5), 0.92 (dd, J = 8.2 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.90 (dd, apparent br t, J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.7 (d, 2C, C_9), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 127.9 (d, C_{11}), 123.6 (s, C_8), 90.2 (s, C_6), 78.7 (s, C_7), 68.3 (t, C_4), 26.6 (s, C_3), 21.4 (t, C_1), 20.8 (q, C_5), 13.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 186 ($M^{+\bullet}$, 4), 155 (12), 144 (10), 129 (20), 128 (100), 127 (14), 115 (23), 113 (5), 102 (15), 91 (5), 89 (6), 88 (4), 77 (18), 63 (9), 51 (9). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{14}ONa$ ($M+Na^+$): 209.09369. Found: 209.09345.

{(1*R,2*R**)-1-Methyl-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]cyclopropyl}methanol (81).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **73** (50.0 mg, 0.236 mmol) and triisopropylsilylacetylene (79 µL, 0.35 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.80 mg, 7.00 µmol, 3 mol %), XPhos (10.1 mg, 21.2 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (208 mg, 0.589 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 40 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 95/5), 28 mg (44%) of **81** were obtained as a yellow oil.

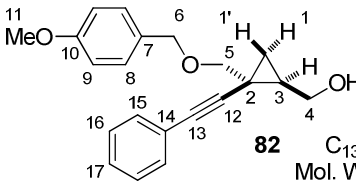


81 $C_{16}H_{30}OSi$ Mol. Wt.: 266,49

IR 3328, 2158, 1644, 1462, 1233, 1179, 1043, 1025, 918, 882, 812, 750, 660, 634 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 (dd, J = 11.7 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_4), 3.61 (dd, J = 11.7 Hz, and J = 2.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.82 (br s, 1H, OH), 1.28 (dd, J = 7.6 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_2), 1.19 (s, 3H, H_5), 1.09–1.00 (m, 21H, H_8+H_9), 0.86–0.82 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.1 (s, C_6), 78.9 (s, C_7), 68.2 (t, C_4), 26.6 (s, C_3), 21.6 (t, C_1), 20.8 (q, C_5), 18.8 (t, 6C, C_9), 13.3 (d, C_2), 11.5 (d, 3C, C_8); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 223 (M–*i*-Pr^+, 11), 181 (15), 165 (11), 163 (11), 153 (18), 139 (12), 137 (11), 135 (22), 133 (11), 131 (20), 127 (26), 121 (12), 111 (12), 109 (24), 103 (49), 101 (13), 95 (30), 91 (11), 89 (14), 85 (18), 83 (11), 75 (87), 69 (11), 61 (100), 59 (24). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{31}OSi$ ($M+H^+$): 267.21387. Found: 267.21442.

2.3 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2,2-trisubstituted cyclopropyl iodide 76

[(1*S,2*S**)-2-{[(4-Methoxyphenyl)methoxy]methyl}-2-(2-phenylethynyl)cyclopropyl]-methanol (82).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **76** (115 mg, 0.330 mmol) and phenylacetylene (55.5 µL, 0.495 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.6 mg, 9.9 µmol, 3 mol %), XPhos (14.2 mg, 30.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (269 mg, 0.826 mmol, 2.5 equiv) in THF (1.3 mL) (60 °C, 27 h). Analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of cyclopropane **82** with 85% conversion of starting material. Compounds **82** and **76** couldn't be separated by flash chromatography on silica gel and compound **82** was not fully characterized.

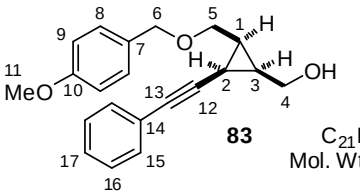


82 $C_{13}H_{17}IO_3$ Mol. Wt.: 348,18

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.38 (m, 2 H, H_{15}), 7.29 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_8), 7.28–7.25 (m, 3H, H_{16}+H_{17}), 6.86 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.57 (br s, 2H, H_6), 3.92 (dd, J = 11.8 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_4), 3.79 (s, 3H, H_{11}), 3.70 (dd, J = 11.8 Hz and J = 8.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.49 (d, AB syst, J = 9.9 Hz, 1H, H_5), 3.43 (d, AB syst, J = 10.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.14 (br s, 1H, OH), 1.45 (m, 1H, H_3), 1.07 (dd, J = 8.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 0.95–0.91 (m, 1H, $H_{1'}$).

2.4 - Copper-free Sonogashira couplings involving 1,2,3-trisubstituted cyclopropyl iodide 79

[(1*S,2*R**,3*R**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-3-phenylethynylcyclopropyl]methanol (83).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **79** (100 mg, 0.287 mmol) and phenylacetylene (48.3 µL, 0.431 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.3 mg, 8.6 µmol, 3 mol %), XPhos (12.3 mg, 25.8 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (235 mg, 0.718 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 90/10), 85 mg (92%) of **83** were isolated as a yellow oil.

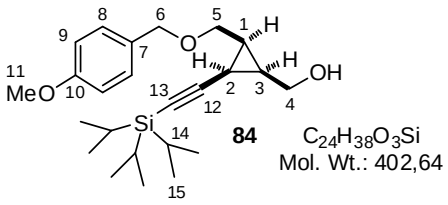


83 $C_{21}H_{22}O_3$ Mol. Wt.: 322,40

IR 3442 (br), 2222, 1611, 1512, 1302, 1246, 1174, 1068, 1030, 915, 818, 756, 691 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.24 (m, 7H, H_8+H_{Ph}), 6.86 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.54 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.47 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.98–3.90 (m, 1H, H_4), 3.91 (dd, J = 10.5 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_5), 3.77 (s, 3H, H_{11}), 3.78–3.67 (m, 2H, $H_{4'}$+$H_{5'}$), 2.95 (br d, J = 7.9 Hz,

1H, OH), 1.94 (dd, apparent t, J = 8.3 Hz, 1H, H_2), 1.68–1.56 (m, 2H, H_1+H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{10}), 131.4 (d, 2C, C_{15}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.4 (s, C_7), 128.1 (d, 2C, C_{16}), 127.7 (d, C_{17}), 123.2 (s, C_{14}), 113.8 (d, 2C, C_9), 86.1 (s, C_{12}), 80.5 (s, C_{13}), 72.8 (t, C_6), 66.7 (t, C_5), 59.6 (t, C_4), 55.1 (q, C_{11}), 23.8 (d, C_3), 20.6 (t, C_1), 10.3 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 322 ($M^{+\bullet}$, 0.7), 210 (3), 153 (2), 152 (2), 135 (3), 128 (4), 122 (9), 121 (100), 115 (7), 91 (8), 78 (7), 77 (12). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{22}O_3Na$ (M+Na^+): 345.14612. Found: 345.14582.

{(1*S,2*R**,3*R**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-cyclopropyl}methanol (84).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **79** (100 mg, 0.287 mmol) and triisopropylsilylacetylene (102 µL, 0.431 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.3 mg, 8.6 µmol, 3 mol %), XPhos (12.3 mg, 25.8 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (235 mg, 0.718 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 18 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 92.5 mg (80%) of **84** were isolated as a yellow oil.

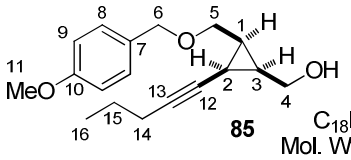


84 $C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

IR 3471, 2163, 1612, 1513, 1462, 1302, 1247, 1174, 1066, 1034, 995, 918, 882, 817, 778, 667 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.56 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.41 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.94–3.85 (m, 2H, H_4+H_5), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.71–3.60 (m, 2H, $H_{4'}$+$H_{5'}$), 2.83 (dd, J = 9.9 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, OH), 1.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H_2), 1.59–1.47 (m, 2H, H_1+H_3), 1.07–0.96 (m, 21H, H_{14}+H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_{10}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.4 (s, C_7), 113.9 (d, 2C, C_9), 104.1 (s, C_{12}), 81.1 (s, C_{13}), 73.0 (t, C_6), 66.9 (t, C_5), 59.7 (t, C_4), 55.1 (q, C_{11}), 23.6 (d, C_3), 20.3 (d, C_1), 18.5 (q, 6C, C_{15}), 11.2 (d, 3C, C_{14}), 10.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 371 (M–OMe^+, 0.1), 359 (M–*i*-Pr^+, 0.4), 137 (4), 131 (6), 122 (9), 121 (100), 119 (4), 103 (5), 91 (6), 77 (6), 75 (4). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{38}O_3SiNa$ (M+Na^+): 425.24824. Found: 425.24853.

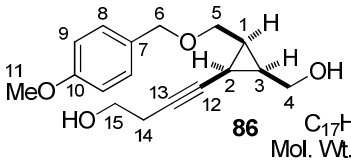
[(1*S,2*R**,3*R**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-3-pent-1-ynylcyclopropyl]methanol (85).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **79** (100 mg, 0.287 mmol) and 1-pentyne (42.5 µL, 0.431 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.3 mg, 8.6 µmol, 3 mol %), XPhos (12.3 mg, 25.8 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (235 mg, 0.718 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 4.5 h). After

purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40), 80.4 mg (97%) of **85** were isolated as a yellow oil.



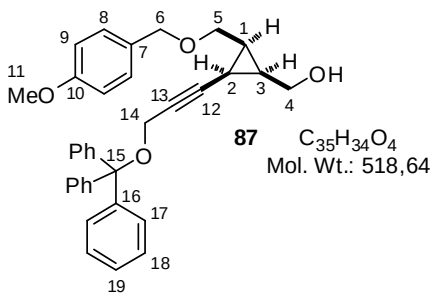
IR 3449, 1612, 1513, 1463, 1302, 1246, 1174, 1061, 1031, 819, 758, 710 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.53 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_6), 4.46 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.91–3.84 (m, 2H, H_4+H_5), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.67–3.59 (m, 2H, $H_{4'}$+$H_{5'}$), 2.86 (br dd, J = 9.8 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, OH), 2.09 (td, J = 7.0 Hz and J = 2.1 Hz, 2H, H_{14}), 1.72 (ddt, apparent tt, J = 8.3 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 1.52–1.40 (m, 4H, H_1+H_3+H_{15}), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{10}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.6 (s, C_7), 113.8 (d, 2C, C_9), 80.6 (s, C_{12}), 75.8 (s, C_{13}), 72.8 (t, C_6), 67.0 (t, C_5), 59.8 (t, C_4), 55.2 (q, C_{11}), 22.9 (d, C_3), 22.3 (t, C_{15}), 20.7 (t, C_{14}), 19.7 (d, C_1), 13.4 (q, C_{16}), 9.9 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 288 ($M^{+\bullet}$, 0.02), 137 (10), 135 (6), 122 (10), 121 (100), 91 (8), 79 (5), 78 (7), 77 (12), 65 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$): 311.16177. Found: 311.16164.

4-[(1*R,2*S**,3*S**)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzyloxymethyl)cyclopropyl]but-3-yn-1-ol (86).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **79** (100 mg, 0.287 mmol) and but-3-yn-1-ol (33 µL, 0.43 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.3 mg, 8.6 µmol, 3 mol %), XPhos (12.3 mg, 25.8 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (235 mg, 0.718 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 70 mg (84%) of **86** were isolated as a colorless oil.



IR 3375, 1612, 1513, 1302, 1245, 1174, 1028, 818, 758, 710 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.89 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.52 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_6), 4.47 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.87–3.82 (m, 2H, H_4+H_5), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.69–3.57 (m, 4H, $H_{4'}$+$H_{5'}$+H_{15}), 2.96 (br s, 1H, OH), 2.38 (td, J = 6.3 Hz and J = 2.1 Hz, 2H, H_{14}), 2.31 (br s, 1H, OH), 1.73 (ddt, apparent tt, J = 8.3 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 1.53–1.42 (m, 2H, H_1+H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{10}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.6 (s, C_7), 113.8 (d, 2C, C_9), 78.0 (s, C_{12}), 77.2 (s, C_{13}), 72.8 (t, C_6), 66.8 (t, C_5), 61.2 (t, C_{15}), 59.6 (t, C_4), 55.2 (q, C_{11}), 23.1 (t, C_{14}), 22.9 (d, C_3), 19.9 (d, C_1), 9.8 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_4Na$ ($M+Na^+$): 313.14103. Found: 313.14023.

[(1*S,2*R**,3*R**)-2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-3-(3-trityloxyprop-1-ynyl)cyclopropyl]-methanol (87).** This compound was synthesized by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **79** (100 mg, 0.287 mmol) and propargyl trityl ether (129 mg, 0.431 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.3 mg, 8.6 µmol, 3 mol %), XPhos (12.3 mg, 25.8 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (235 mg, 0.718 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) (60 °C, 6 h). After purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O: 90/10), 115 mg (77%) of **87** were isolated as a yellow oil.



IR 3452, 2244, 1960, 1612, 1513, 1490, 1448, 1369, 1302, 1247, 1174, 1030, 820, 747, 705, 632 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.43 (m, 6H, H_{17}), 7.32–7.22 (m, 11H, H_8+H_{18}+H_{19}), 6.84 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.49 (apparent s, 2H, H_6), 3.92–3.87 (m, 2H, H_4+H_5), 3.73 (s, 3H, H_{11}), 3.70 (d, J = 2.1 Hz, 2H, H_{14}), 3.68–3.61 (m, 2H, $H_{4'}$+$H_{5'}$), 2.82 (br dd, J = 10.0 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, OH), 1.78 (ddt, apparent tt, J = 8.4 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 1.59–1.47 (m, 2H, H_1+H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{10}), 143.5 (s, 3C, C_{16}), 129.6 (d, 2C, C_8), 129.5 (s, C_7), 128.5 (d, 6C, C_{17}), 127.9 (d, 6C, C_{18}), 127.1 (d, 3C, C_{19}), 113.9 (d, 2C, C_9), 87.4 (s, C_{15}), 81.9 (s, C_{12}), 76.9 (s, C_{13}), 72.9 (t, C_6), 67.0 (t, C_5), 59.7 (t, C_4), 55.2 (q, C_{11}), 53.5 (t, C_{14}), 23.3 (d, C_3), 20.2 (d, C_1), 9.9 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{35}H_{34}O_4Na$ ($M+Na^+$): 541.23493. Found: 541.23356.

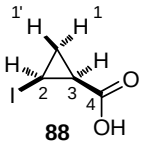
3 - Copper-free Sonogashira couplings involving 2-iodo-cyclopropanecarboxylic acid derivatives

3.1 - Preparation of 2-iodocyclopropanecarboxylic acid derivatives

(1*S,2*S**)-2-Iodocyclopropanecarboxylic acid (88).**[325] To a solution of *cis*-2-iodo-cyclopropanemethanol **25** (5.10 mg, 25.8 mmol) in acetone (300 mL) at rt, was added dropwise a solution of Jones reagent prepared from CrO_3 (6.95 mg, 69.5 mmol, 2.7 equiv) and H_2SO_4 (5.35 mL) in H_2O (26 mL). After 1.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of *i*-PrOH (26 mL). The resulting mixture was diluted with H_2O (200 mL) and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash

[325] Dakoji, S.; Li, D.; Agnihotri, G.; Zhou, H.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9749–9759.

chromatography on silica gel (EtOAc/AcOH: 99.9/0.1) to afford 5.27 g (97%) of carboxylic acid **88** as a white solid.

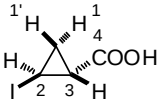


88

$C_4H_5IO_2$
Mol. Wt.: 211,99

Mp = 74 °C; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.21 (br s large, 1H, OH), 2.89 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 1.92 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.60 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_1), 1.43 (ddd, apparent q, J = 6.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4 (s, C_4), 19.2 (d, C_3), 17.4 (t, C_1), –14.5 (d, C_2). Spectral data matched with those previously reported.[191,318]

(1*S,2*R**)-2-Iodocyclopropanecarboxylic acid (89).** This compound was prepared by oxidation of the *trans*-2-iodocyclopropanemethanol **26** (440 mg, 2.22 mmol) with Jones reagent [prepared from CrO_3 (600 mg, 6.00 mmol, 2.7 equiv), H_2SO_4 (0.46 mL) in H_2O (2.5 mL)] in acetone (30 mL) (rt, 2.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/AcOH: 99.9/0.1), 412 mg (74%) of acid **89** were isolated as a white solid.

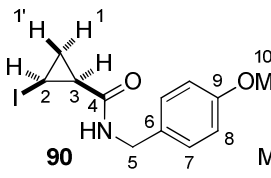


89

$C_4H_5IO_2$
Mol. Wt.: 211,99

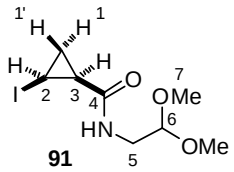
Mp = 78–80 °C; **IR** 2920 (br), 1685, 1435, 1341, 1293, 1247, 1196, 936, 904, 865, 821, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54 (br s, 1H, OH), 2.82 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 5.8 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 1.98 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 5.3 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.69 (ddd, apparent dt, J = 8.3 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_1), 1.40 (ddd, apparent dt, J = 8.8 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6 (s, C_4), 24.6 (d, C_3), 20.6 (t, C_1), –17.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 212 ($M^{+\bullet}$, 20), 127 (16), 85 (100), 68 (11), 57 (42). **HRMS** calcd for $C_4H_4IO_2Na_2$ ($M–H+2Na^+$): 256.90466. Found : 256.90459.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*S**,2*S**)-2-iodocyclopropanecarboxamide (90).** To a solution of carboxylic acid **88** (2.12 g, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) were successively added *i*-Pr_2NEt (1.94 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv), 4-methoxybenzylamine (1.57 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv), EDCI (2.88 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (48.6 mg, 0.360 µmol, 3.6 mol %). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was diluted with H_2O (10 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 2.86 g (87%) of amide **90** as a white solid.



Mp = 151–153 °C; **IR** 3251, 1640, 1544, 1513, 1457, 1303, 1248, 1234, 1217, 1176, 1110, 1028, 996, 830, 817, 724, 642 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_7), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_8), 6.00 (br s, 1H, NH), 4.48 (dd, J = 14.4 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_5), 4.40 (dd, J = 14.4 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 2.74 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.66 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_3), 1.48 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.43 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_4), 159.2 (s, C_9), 130.4 (s, C_6), 129.5 (d, 2C, C_7), 114.2 (d, 2C, C_8), 55.4 (q, C_{10}), 43.7 (d, C_5), 20.8 (d, C_3), 14.9 (t, C_1), –14.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 204 ($M–I^+$, 24), 136 (100), 121 (70), 91 (11), 77 (19), 69 (58). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{14}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 353.99614. Found: 353.99594.

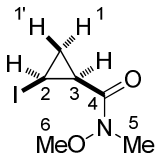
***N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-(1*S**,2*S**)-2-iodocyclopropanecarboxamide (91).** This compound was prepared by coupling carboxylic acid **88** (200 mg, 0.943 mmol) with aminoacetaldehyde dimethyl acetal (123 µL, 1.13 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (183 µL, 1.13 mmol, 1.2 equiv), EDCI (271 mg, 1.42 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (4.5 mg, 33.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (10 mL) (rt, 16 h). Work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) afforded 249 mg (88%) of amide **91** as a colorless oil.



IR 3281, 3087, 2985, 2936, 2829, 1644, 1556, 1425, 1397, 1263, 1235, 1192, 1128, 1075, 1045, 935, 899, 804, 701, 647 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 (br s, 1H, NH), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H, H_6), 3.53 (m, 2H, H_5), 3.43 (d, J = 4.8 Hz, 6H, H_7), 2.76 (m, 1H, H_2), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.46 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (s, C_4), 102.8 (d, C_6), 54.7 (q, 2C, C_7), 41.4 (t, C_5), 20.5 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), –14.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 299 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 268 (1), 195 (1), 88 (2), 75 (100), 68 (11), 53 (1). **HRMS** calcd for $C_8H_{14}INO_3Na$ ($M+Na^+$): 321.99106. Found: 321.99073.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-(1*S**,2*S**)-2-iodocyclopropanecarboxamide (92).** To a solution of carboxylic acid **88** (400 mg, 1.89 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C was added 1,1'-carbonyldiimidazole (612 mg, 3.77 mmol, 2.0 équiv). After 2 h stirring at rt,

N,*O*-dimethylhydroxylammonium chloride (459 mg, 4.72 mmol, 2.5 equiv) was added. After 20 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 416 mg (86%) of Weinreb amide **92** as a colorless oil.

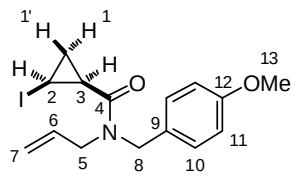


92

$C_6H_{10}INO_2$
Mol. Wt.: 255,05

IR 1652, 1460, 1417, 1388, 1318, 1241, 1175, 1089, 994, 947, 900, 861, 821, 759, 710 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) 85/15 mixture or rotamers, major rotamer: δ 3.78 (s, 3H, H_6), 3.30 (s, 3H, H_5), 2.84 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_2), 2.41 (br m, 1H, H_3), 1.52 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.45 (ddd, apparent d, J = 8.1 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_1); minor rotamer: δ 3.68 (s, 3H, H_6), 3.08 (s, 3H, H_5), 2.84 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_2), 2.41 (br m, 1H, H_3), 1.52 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.45 (ddd, apparent d, J = 8.1 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) major rotamer: δ 170.0 (br s, low intensity, C_4), 61.8 (q, C_6), 36.3 (q, C_5), 17.2 (d, C_3), 14.5 (t, C_1), –13.7 (d, C_2); minor rotamer: δ 170.0 (br s, low intensity, C_4), 60.7 (q, C_6), 33.0 (q, C_5), 17.2 (d, C_3), 14.5 (t, C_1), –13.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 255 ($M^{+\bullet}$, 9), 195 (39), 167 (10), 98 (8), 68 (100). **HRMS** calcd for $C_6H_{10}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 277.96484. Found 277.96466

***N*-Allyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-(1*S**,2*S**)-2-iodocyclopropanecarboxamide (93).** To a solution of carboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) and *N*-allyl-4-methoxybenzylamine (460 mg, 2.59 mmol, 1.1 equiv)[266] in CH_2Cl_2 (20 mL) were added DCC (584 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (14.4 mg, 118 µmol, 5 mol %). After 60 h at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and the resulting solution was washed with a 1 M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 670 mg (77%) of **93** as a colorless oil.



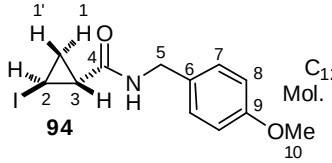
93

$C_{15}H_{18}INO_2$
Mol. Wt.: 371,21

IR 1639, 1511, 1462, 1441, 1415, 1242, 1211, 1174, 1030, 920, 815, 739 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) 60/40 mixture of rotamers, major rotamer: δ 7.30 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 6.84 (br d, J =

8.7 Hz, 2H, H_{11}), 5.89–5.76 (m, 1H, H_6), 5.25–5.17 (m, 2H, H_7), 5.05 (br d, AB syst, J = 14.6 Hz, 1H, H_8), 4.15 (apparent d, AB syst, J = 14.6 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.11 (apparent ddq, J = 17.6 Hz, J = 4.6 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_5), 3.81 (ddt, J = 17.6 Hz, J = 5.0 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{13}), 2.83–2.75 (m, 1H, H_2), 2.00–1.93 (m, 1H, H_3), 1.68–1.61 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.46–1.37 (m, 1H, H_1); minor rotamer δ 7.17 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 6.90 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 5.89–5.76 (m, 1H, H_6), 5.25–5.17 (m, 2H, H_7), 4.79 (br d, AB syst, J = 17.0 Hz, 1H, H_8), 4.51 (apparent ddq, J = 15.0 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_5), 4.43 (br d, AB syst, J = 17.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.81 (s, 3H, H_{13}), 3.60 (ddt, J = 15.0 Hz, J = 7.2 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.83–2.75 (m, 1H, H_2), 2.00–1.93 (m, 1H, H_3), 1.68–1.61 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.46–1.37 (m, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) major rotamer: δ 168.9 (s, C_4), 158.9 (s, C_{12}), 132.6 (d, C_6), 129.9 (d, 2C, C_{10}), 129.3 (s, C_9), 116.8 (t, C_7), 113.7 (d, 2C, C_{11}), 55.2 (q, C_{13}), 48.4 (t, C_5), 48.2 (t, C_8), 19.0 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), –13.7 (d, C_2); minor rotamer δ 168.8 (s, C_4), 159.0 (s, C_{12}), 133.1 (d, C_6), 128.3 (s, C_9), 127.6 (d, 2C, C_{10}), 117.6 (t, C_7), 114.2 (d, 2C, C_{11}), 55.3 (q, C_{13}), 49.2 (t, C_8), 48.5 (t, C_5), 19.2 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), –13.8 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 371 ($M^{+\bullet}$, 1), 330 (4), 244 (20), 176 (58), 136 (52), 134 (10), 122 (11), 121 (100), 91 (15), 78 (16), 77 (20), 69 (33), 68 (37). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{18}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 394.02744. Found: 394.02761.

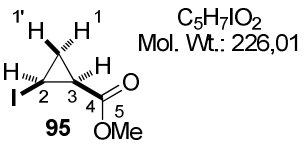
***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*S**,2*R**)-2-iodocyclopropanecarboxamide (94).** This compound was prepared by coupling *trans*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **89** (300 mg, 1.42 mmol) with 4-methoxybenzylamine (222 µL, 1.70 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (274 µL, 1.70 mmol, 1.2 equiv), EDCI (408 mg, 2.13 mmol, 1.5 equiv), HOBt (7 mg, 0.05 mmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (14 mL) (rt, 16 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 138 mg (74%) of amide **94** were isolated as a white solid.



Mp = 143–145 °C; **IR** 3294, 1626, 1537, 1510, 1462, 1302, 1245, 1197, 1178, 1032, 825, 753, 682, 655 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.17 (br s, 1H, NH), 4.37 (dd, J = 14.4 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_5), 4.32 (dd, J = 14.4 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 2.76 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 5.4 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 1.72 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.4 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.64 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.19 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3 (s, C_4), 159.3 (s, C_9), 130.0 (s, C_6), 129.4 (d, 2C, C_7), 114.3 (d, 2C, C_8), 55.4

(q, C_{10}), 43.7 (t, C_5), 26.6 (d, C_3), 18.7 (t, C_1), –16.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 331 ($M^{+\bullet}$, 1), 204 ($M–I^+$, 22), 187 (3), 159 (4), 136 (100), 121 (65), 109 (9), 91 (12), 77 (20), 69 (63), 51 (7). **HRMS** calcd for $C_6H_{10}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 277.96484. Found: 277.96466.

Methyl (1*S,2*S**)-2-iodocyclopropanecarboxylate (95).** To a solution of carboxylic acid **88** (1.45 g, 6.84 mmol) in a mixture of C_6H_6 (7 mL) and MeOH (7 mL) at 0 °C, was added trimethylsilyldiazomethane (5.13 mL, 2 M solution in Et_2O, 10.3 mmol, 1.5 equiv). After 10 min stirring at rt, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 1.35 g (87%) of methyl ester **95** as a colorless oil.

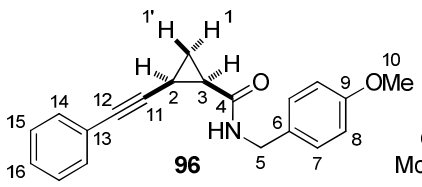


$C_5H_7IO_2$
Mol. Wt.: 226,01

IR 1729, 1437, 1381, 1247, 1198, 1167, 1089, 918, 892, 824, 764, 656 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H, H_5), 2.82 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_2), 1.89 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.53 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.42 (ddd, apparent q, J = 6.4 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (s, C_4), 52.2 (q, C_5), 19.2 (d, C_3), 16.5 (t, C_1), –14.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 226 ($M^{+\bullet}$, 23), 195 (6), 167 (6), 127 (6), 100 (5), 99 (100), 71 (38), 68 (33), 59 (18), 55 (5). **HRMS** calcd for $C_5H_7IO_2Na$ ($M+Na^+$): 248.93829. Found: 248.93828.

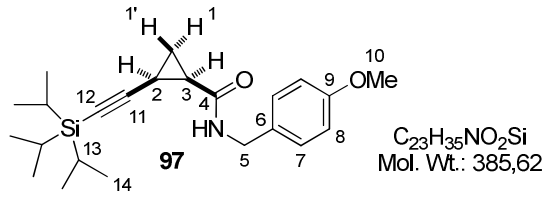
3.2 - Copper-free Sonogashira couplings involving 2-iodocyclopropane-carboxylic acid derivatives

***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-(phenylethynyl)cyclopropanecarboxamide (96) (representative procedure).** An oven-dried resealable vial (equipped with a magnetic stirring bar) was charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.7 mg, 2.7 µmol, 3 mol %), XPhos (3.9 mg, 8.1 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (73.3 mg, 0.225 mmol, 2.5 equiv) and 2-iodocyclopropanecarboxamide **90** (30.0 mg, 0.090 mmol) in toluene (1 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. A solution of phenylacetylene (14.8 µL, 0.135 mmol, 1.5 equiv) in toluene (1 mL) was added in 10 portions at 10–12 min interval. After a total duration of 5 h heating at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 27 mg (96%) of amide **96** as a white solid.



Mp = 123–125 °C; **IR** 3393, 2222, 1647, 1542, 1510, 1237, 1176, 1112, 1030, 811, 754, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_7), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_8), 6.22 (s, 1H, NH), 4.49 (dd, J = 14.5 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_5), 4.33 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.72 (s, 3H, H_{10}), 1.93–1.89 (m, 2H, H_2+H_3), 1.47 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.28 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_4), 159.0 (s, C_9), 131.9 (d, 2C, C_{14}), 130.5 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 128.3 (d, 2C, C_{15}), 128.0 (d, C_{16}), 123.3 (s, C_{13}), 114.1 (d, C_8), 87.9 (s, C_{11}), 80.6 (s, C_{12}), 55.4 (q, C_{10}), 43.4 (t, C_5), 23.5 (d, C_3), 14.1 (t, C_1), 8.9 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 305 ($M^{+\bullet}$, 1), 261 (6), 234 (53), 191 (7), 159 (5), 141 (8), 139 (5), 136 (20), 134 (5), 121 (100), 115 (22), 91 (12), 77 (19), 65 (6), 55 (10). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 328.13080. Found: 328.13061.

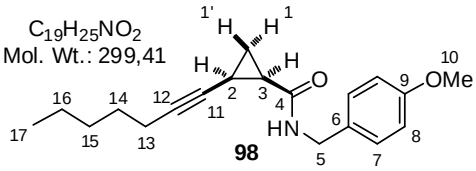
***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-(triisopropylsilylethynyl)cyclopropanecarboxamide (97).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **90** (36.2 mg, 0.109 mmol) and triisopropylsilylacetylene (36.4 µL, 0.164 µmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.84 mg, 3.3 µmol, 3 mol %), XPhos (4.6 mg, 9.8 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (88.4 mg, 0.273 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 33 mg (78%) of amide **97** were isolated as a yellow oil.



IR 3229, 3063, 2839, 2863, 2166, 1638, 1613, 1548, 1515, 1463, 1248, 1175, 1037, 883, 825, 806, 675, 657, 619 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_7), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_8), 6.22 (br s, 1H, NH), 4.41 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_5), 4.36 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 1.81 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.78 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 1.32 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.25 (m, 1H, H_1), 1.06–1.01 (m, 21H, H_{13}+H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_4), 159.1 (s, C_9), 130.7 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 114.1 (d, 2C, C_8), 106.0 (s, C_{11}), 81.8 (s, C_{12}), 55.4 (q, C_{10}), 43.3 (t, C_5), 23.5 (d, C_3), 18.7 (q, 6C, C_{14}), 14.6 (t, C_1), 11.4 (d, 3C, C_{13}), 9.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative

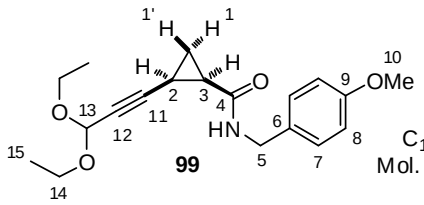
intensity) 385 ($M^{+\bullet}$, 1), 342 (M–*i*-Pr^+, 11), 271 (4), 136 (4), 121 (100), 91 (4), 77 (4). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{35}NO_2SiNa$ (M+Na^+): 408.23293. Found: 408.23354.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-(hept-1-ynyl)cyclopropanecarboxamide (98).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **90** (30 mg, 0.090 mmol) and 1-heptyne (17.7 µL, 0.135 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.70 mg, 2.7 µmol, 3 mol %), XPhos (3.9 mg, 8.1 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (73.3 mg, 225 µmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 34 mg (98%) of amide **98** were isolated as a waxy white solid.



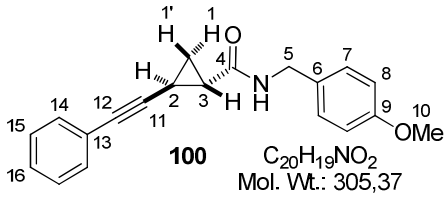
IR 3293, 1536, 1515, 1461, 1303, 1248, 1219, 1174, 1033, 812, 687, 657 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_7), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_8), 6.25 (br s, 1H, NH), 4.43 (dd, *J* = 14.3 Hz and *J* = 5.5 Hz, 1H, H_5), 4.38 (dd, *J* = 14.6 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 2.02 (td, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.8 Hz, 2H, H_{13}), 1.78–1.66 (m, 2H, H_2+H_3), 1.38 (m, 2H, H_{14}), 1.29–1.16 (m, 4H, H_{15}+H_{16}), 1.20 (m, 2H, H_1), 0.88 (apparent t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{17}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8 (s, C_4), 159.1 (s, C_9), 130.6 (s, C_6), 129.2 (d, 2C, C_7), 114.1 (d, 2C, C_8), 81.6 (s, C_{11}), 77.7 (s, C_{12}), 55.4 (q, C_{10}), 43.3 (t, C_5), 31.2 (t, C_{15} or C_{16}), 28.7 (t, C_{14}), 22.7 (d, C_3), 22.3 (t, C_{16} or C_{15}), 18.8 (t, C_{13}), 14.1 (t, C_{17}), 14.0 (t, C_1), 8.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 299 ($M^{+\bullet}$, 1), 228 (5), 185 (5), 171 (19), 147 (5), 136 (30), 121 (100), 91 (13), 77 (20), 65 (6), 55 (13). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{25}NO_2Na$ (M+Na^+): 322.17775. Found: 322.17767.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)cyclopropanecarboxamide (99).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **90** (30 mg, 0.090 mmol) and 3,3-diethoxypropyne (19.3 µL, 0.135 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.70 mg, 2.7 µmol, 3 mol %), XPhos (3.9 mg, 8.2 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (73.3 mg, 0.225 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 26 mg (87%) of amide **99** were isolated as a yellow waxy solid.



IR 3294, 2975, 2930, 2242, 1650, 1613, 1543, 1512, 1242, 1176, 1152, 1111, 1080, 1048, 1005, 931, 824 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.06 (br t, J = 5.2 Hz, 1H, NH), 5.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{13}), 4.44 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_5), 4.37 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 3.75–3.66 (m, 4H, H_{14}), 1.80 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_3), 1.76 (dddd, apparent tdd, J = 8.4 Hz, J = 6.7 Hz, and J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 1.44 (ddd, apparent td, J = 6.2 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 6H, H_{15}), 1.19 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ168.5 (s, C_4), 159.1 (s, C_9), 130.5 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 114.1 (d, 2C, C_8), 91.5 (d, C_{13}), 83.9 (s, C_{11}), 75.6 (s, C_{12}), 60.8 (t, 2C, C_{14}), 55.4 (q, C_{10}), 43.4 (t, C_5), 23.0 (d, C_3), 15.2 (q, 2C, C_{15}), 13.5 (t, C_1), 8.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 285 (M–EtOH$^{+\bullet}$, 6), 256 (10), 136 (24), 121 (100), 105 (6), 94 (17), 77 (14), 66 (13), 55 (11). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{25}NO_4Na$ (M+Na$^+$): 354.16758. Found: 354.16759.

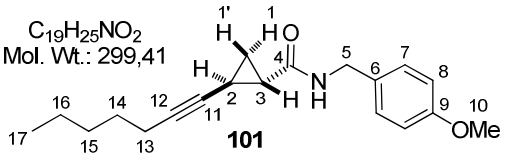
***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*R**)-2-(phenylethynyl)cyclopropanecarboxamide (100).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **94** (30 mg, 0.090 mmol) and phenylacetylene (14.8 µL, 0.135 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.70 mg, 2.7 µmol, 3 mol %), XPhos (3.9 mg, 8.1 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (73.3 mg, 0.225 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 25.5 mg (92%) of amide **100** were isolated as a waxy brown solid.



IR 3295, 1634, 1548, 1513, 1247, 1234, 1218, 1181, 1033, 756, 690, 669 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.37–7.34 (m, 2H, H_{14}), 7.28–7.22 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 5.96 (br s, 1H, NH), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 2.07 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_2), 1.75 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 5.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_3), 1.53 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 5.4 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.20 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ170.5 (s, C_4), 159.3 (s, C_9), 131.8 (d, 2C, C_7), 130.3 (s, C_6), 129.5 (d, 2C, C_{14}), 128.4 (d, 2C, C_{15}), 128.0 (d, C_{16}), 123.4 (s, C_{13}), 114.3 (d, 2C, C_8), 90.5 (s, C_{11}), 77.4 (s, C_{12}), 55.5 (q, C_{10}), 43.7 (t, C_5), 25.2 (d, C_3), 16.3

(t, C_1), 10.0 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 328.13080. Found: 328.13092.

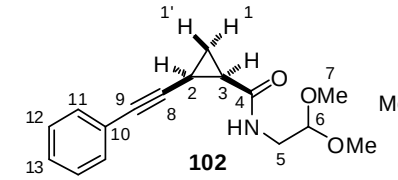
***N*-(4-Methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-(hept-1-ynyl)cyclopropanecarboxamide (101).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **94** (30 mg, 0.090 mmol) and 1-heptyne (17.7 µL, 0.135 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.70 mg, 2.7 µmol, 3 mol %), XPhos (3.9 mg, 8.1 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (73.3 mg, 0.225 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 20.5 mg (76%) of amide **101** were isolated as a waxy brown solid.



101

IR 3294, 1632, 1547, 1513, 1246, 1234, 1219, 1181, 1039, 819, 718, 670 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 5.97 (br s, 1H, NH), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 2.09 (td, J = 7.1 Hz and J = 2.0 Hz, 2H, H_{13}), 1.82 (m, 1H, H_2), 1.57 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 5.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_3), 1.49–1.41 (m, 2H, H_{14}), 1.37 (ddd, J = 9.0 Hz, J = 5.3 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.34–1.28 (m, 4H, H_{15}+H_{16}), 1.01 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 0.89 (apparent t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{17}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (s, C_4), 159.0 (s, C_9), 130.2 (s, C_6), 129.2 (d, 2C, C_7), 114.0 (d, 2C, C_8), 80.3 (s, C_{11}), 77.5 (s, C_{12}), 55.2 (q, C_{10}), 43.4 (t, C_5), 31.0 (t, C_{15} or C_{16}), 28.5 (t, C_{14}), 24.6 (d, C_3), 22.1 (t, C_{16} or C_{15}), 18.6 (t, C_{13}), 15.9 (t, C_1), 13.9 (q, C_{17}), 9.4 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 243 ($M–C_4H_8^{+\bullet}$, 3), 228 ($M–Pent^+$, 5), 185 (5), 171 (18), 147 (5), 136 (31), 121 (100), 91 (15), 77 (25), 55 (16). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{25}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 322.17775. Found: 322.17763.

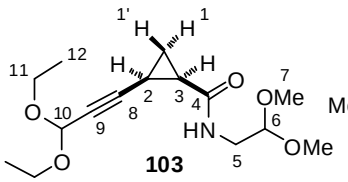
***N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-(1*R**,2*S**)-2-(phenylethynyl)cyclopropanecarboxamide (102).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **91** (30 mg, 0.10 mmol) and phenylacetylene (16.5 µL, 0.15 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.80 mg, 3.1 µmol, 3 mol %), XPhos (4.3 mg, 9.0 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (81.5 mg, 0.250 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 25 mg (91%) of amide **102** were isolated as an yellow waxy solid.



102 $C_{16}H_{19}NO_3$ Mol. Wt.: 273,33

IR 3284, 3084, 2228, 1644, 1596, 1555, 1490, 1441, 1407, 1245, 1130, 1105, 1077, 1038, 982, 757, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.38 (m, 2H, H_{11}), 7.28–7.24 (m, 3H, H_{12}+H_{13}), 6.07 (br s, 1H, NH), 4.35 (t, J = 5.3 Hz, 1H, H_6), 3.46 (m, 2H, H_5), 3.32 (s, 3H, H_7), 3.31 (s, 3H, H_7), 1.94 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_2), 1.90 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_3), 1.47 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.28 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (s, C_4), 131.9 (d, 2C, C_{11}), 128.3 (d, 2C, C_{12}), 128.0 (d, C_{13}), 123.4 (s, C_{10}), 102.9 (d, C_6), 87.7 (s, C_8), 80.4 (s, C_9), 54.6 (q, C_7), 54.5 (q, C_7), 41.4 (t, C_5), 23.4 (d, C_3), 14.1 (t, C_1), 9.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 273 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 210 (12), 141 (9), 139 (5), 115 (17), 100 (6), 75 (100), 55 (6). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ (M+Na^+): 296.12571. Found: 296.12561.

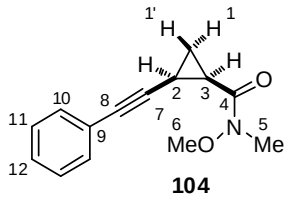
***N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-(1*R**,2*S**)-2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)cyclopropane-carboxamide (103).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **91** (30 mg, 0.10 mmol) and 3,3-diethoxypropyne (21.5 µL, 0.150 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.80 mg, 3.1 µmol, 3 mol %), XPhos (4.3 mg, 9.0 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (81.5 mg, 0.25 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1+1mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 50/50 to 30/70), 28.5 mg (95%) of amide **103** were isolated as an yellow waxy yellow solid.



103 $C_{15}H_{25}NO_5$ Mol. Wt.: 299,36

IR 3308, 2976, 2933, 2243, 1653, 1543, 1194, 1113, 1048, 1004, 934 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 (br t, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 5.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H, H_6), 3.77–3.68 (m, 2H, H_{11}), 3.59–3.50 (m, 2H, H_{11}), 3.45–3.41 (m, 2H, H_5), 3.41 (s, 3H, H_7), 3.40 (s, 3H, H_7), 1.80 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_3), 1.77 (dddd, apparent td, J = 8.4 Hz, J = 6.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 1.44 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.46–1.42 (m, 6H, H_{12}), 1.19 (m, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8 (s, C_4), 102.8 (d, C_6), 91.5 (d, C_{10}), 83.7 (s, C_8), 75.3 (s, C_9), 60.8 (t, 2C, C_{11}), 54.6 (q, C_7), 54.3 (q, C_7), 41.3 (t, C_5), 23.0 (d, C_3), 15.2 (q, 2C, C_{12}), 13.4 (t, C_1), 8.3 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 222 (M–EtOH–OMe^+, 5), 134 (14), 121 (3), 106 (12), 93 (4), 75 (100), 65 (10), 55 (9). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{25}NO_5Na$ (M+Na^+): 322.16249. Found: 322.16232.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-(1*R**,2*S**)-2-(phenylethynyl)cyclopropanecarboxamide (104).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **92** (30 mg, 0.118 mmol) and phenylacetylene (19.4 µL, 0.176 mmol, 1.5 equiv, with slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (0.91 mg, 3.5 µmol, 3 mol %), XPhos (5.1 mg, 11 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (96.0 mg, 0.294 mmol, equiv) in toluene (1+1 mL) (100 °C, 5 h). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 24 mg (89%) of amide **104** as a colorless oil.

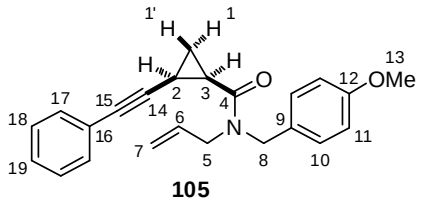


104

$C_{14}H_{15}NO_2$
Mol. Wt.: 229,27

IR 2228, 1747, 1658, 1597, 1490, 1461, 1441, 1421, 1389, 1315, 1174, 1094, 998, 973, 920, 756, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.33 (m, 2H, H_{10}), 7.27–7.22 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 3.79 (s, 3H, H_6), 3.27 (s, 3H, H_5), 2.00 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 1.64 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_3), 1.29–1.21 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ170.0 (s, C_4), 131.9 (d, 2C, C_{10}), 128.2 (d, 2C, C_{11}), 127.8 (d, C_{12}), 123.7 (s, C_9), 87.9 (s, C_7), 79.5 (s, C_8), 61.6 (q, C_6), 32.6 (q, C_5), 20.0 (d, C_3), 13.1 (t, C_1), 0.5 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 ($M^{+\bullet}$, 4), 198 (17), 169 (14), 141 (100), 139 (15), 115 (79), 102 (4), 91 (5), 89 (10), 77 (4), 63 (12), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{15}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 252.09950. Found: 252.09914.

***N*-Allyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-(1*R**,2*S**)-2-phenylethynylcyclopropanecarboxamide (105).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **93** (80.0 mg, 0.216 mmol) and phenylacetylene (35.5 µL, 0.323 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 6.5 µmol, 3 mol %), XPhos (9.3 mg, 19 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.539 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1 mL) (100 °C, 2.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 70 mg (94%) of amide **105** were isolated as an orange oil.



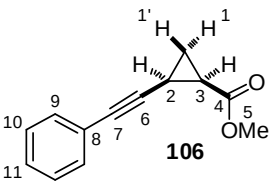
105

$C_{23}H_{23}NO_2$
Mol. Wt.: 345,43

IR 2228, 1645, 1611, 1511, 1463, 1442, 1416, 1245, 1213, 1175, 1110, 1033, 920, 843, 814, 756, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) 67/33 mixture of rotamers, major rotamer: δ 7.40–7.34 (m, 2H, H_{17}), 7.30–7.24 (m, 3H, H_{18}+H_{19}), 7.16 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{10}), 6.43 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 5.87–5.78 (m, 1H, H_6), 5.27–5.21 (m, 2H, H_7), 5.23 (br d, AB syst, J = 14.7 Hz, 1H, H_8), 4.28 (ddq, J = 17.7 Hz, J = 4.4 Hz and

J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 3.91 (br d, AB syst, J = 14.7 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.75 (ddt, J = 17.7 Hz, J = 5.0 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.61 (s, 3H, H_{13}), 2.15–2.08 (m, 1H, H_3), 2.01–1.92 (m, 1H, H_2), 1.83–1.74 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.29–1.13 (m, 1H, H_1); minor rotamer: δ 7.40–7.34 (m, 2H, H_{17}), 7.30–7.24 (m, 3H, H_{18}+H_{19}), 7.19 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 5.77–5.67 (m, 1H, H_6), 5.14 (apparent qd, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_7), 5.02 (apparent qd, J = 10.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.89 (apparent d, AB syst, J = 16.8 Hz, 1H, H_8), 4.46 (apparent d, AB syst, J = 16.8 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.44 (apparent ddq, J = 15.2 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_5), 3.79 (s, 3H, H_{13}), 3.63–3.57 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.01–1.92 (m, 1H, H_3), 1.83–1.74 (m, 1H, H_2), 1.29–1.13 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) major rotamer: δ 169.0 (s, C_4), 158.6 (s, C_{12}), 132.8 (d, C_6), 131.9 (d, 2C, C_{17}), 129.3 (s, C_9), 129.2 (d, 2C, C_{10}), 128.0 (d, 2C, C_{18}), 128.0 (d, C_{19}) or 127.7 (d, C_{19}), 123.4 (s, C_{16}), 116.5 (t, C_7), 113.6 (d, 2C, C_{11}), 88.0 (s, C_{14}), 79.1 (s, C_{15}), 55.0 (q, C_{13}), 48.4 (t, C_5), 47.8 (t, C_8), 21.5 (d, C_3), 13.18 (t, C_1), 9.00 (d, C_2); minor rotamer δ 168.7 (s, C_4), 159.0 (s, C_{12}), 132.9 (d, C_6), 131.7 (d, 2C, C_{17}), 128.7 (s, C_9), 128.0 (d) and 127.7 (d) (3C, C_{10}+C_{19}), 127.65 (d, 2C, C_{18}), 123.3 (s, C_{16}), 117.0 (t, C_7), 114.2 (d, 2C, C_{11}), 87.9 (s, C_{14}), 79.1 (s, C_{15}), 55.3 (q, C_{13}), 49.3 (t, C_8), 48.0 (t, C_5), 21.8 (d, C_3), 13.23 (t, C_1), 8.96 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 345 ($M^{+\bullet}$, 4), 148 (3), 261 (6), 235 (5), 234 (26), 219 (6), 139 (6), 141 (13), 136 (10), 134 (8), 122 (10), 121 (100), 115 (29), 91 (14), 78 (13), 77 (19). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{23}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 368.16210. Found: 368.16216.

Methyl (1*R,2*S**)-2-phenylethynylcyclopropanecarboxylate (106).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between cyclopropyl iodide **94** (50.0 mg, 0.221 mmol) and phenylacetylene (36.4 µL, 0.332 mmol, 1.5 equiv) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 6.6 µmol, 3 mol %), XPhos (9.5 mg, 20 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (180 mg, 0.553 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1 mL) (100 °C, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 43.5 mg (98%) of **106** were isolated as an orange oil.



106

$C_{13}H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 200,23

IR 2240, 1731, 1491, 1440, 1381, 1197, 1169, 1114, 1069, 893, 868, 815, 755, 691 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.36 (m, 2H, H_9), 7.28–7.24 (m, 3H, H_{10}+H_{11}), 3.74 (s, 3H, H_5), 2.07–1.97 (m, 2H, H_2+H_3), 1.54 (ddd, apparent td, J = 6.2 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.30 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (s, C_4), 131.6 (d, 2C, C_9), 128.1 (d, 2C, C_{10}), 127.7 (d, C_{11}), 123.3 (s, C_8), 87.1 (s, C_6), 79.5 (s, C_7), 51.9 (q, C_5),

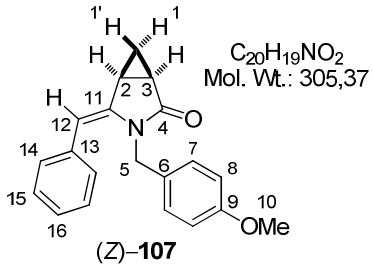
21.5 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), 10.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 200 ($M^{+\bullet}$, 48), 169 (10), 158 (21), 157 (16), 145 (19), 142 (12), 141 (80), 139 (25), 129 (23), 128 (17), 115 (100), 114 (19), 113 (16), 98 (12), 89 (13), 88 (13), 63 (21), 59 (12). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{12}O_2Na$ ($M+Na^+$): 223.07295. Found: 223.07279.

Experimental Section:

Synthesis of Substituted 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes from *cis*-2-Iodocyclopropanecarboxamides (Chapter 4)

1 - 5-*Exo*-dig cyclization of *cis*-2-alkynylcyclopropane-carboxamide 96

(1*R,5*S**)-4-(*Z*)-Benzylidene-3-(4-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (*Z*)–(107).** To a solution of *cis*-2-phenylethynylcyclopropanecarboxamide **96** (705 mg, 2.31 mmol) in absolute EtOH (6 mL) in an oven-dried resealable vial equipped with a stir bar, was added a solution of EtONa [prepared from Na (163 mg, 7.09 mmol, 3.1 equiv) in absolute EtOH (3 mL)]. The vial was sealed (Teflon cap) and heated under microwave irradiation (150 °C) for 0.5 h. After cooling to rt, the vial was opened and the resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 and H_2O and neutralized by addition of a 1M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed twice with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 626 mg (89%) of enamide (*Z*)–**107** as a yellow solid.

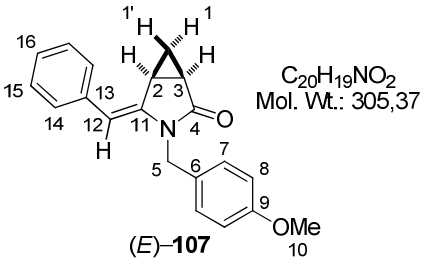


(*Z*)–**107**

Mp = 85 °C; **IR** 1716, 1661, 1612, 1512, 1444, 1347, 1309, 1243, 1174, 1157, 1032, 951, 908, 815, 768, 751, 701, 673, 656 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.32–7.27 (m, 2H, H_{15}), 7.25–7.21 (m, 1H, H_{16}), 7.11–7.08 (m, 2H, H_{14}), 6.66 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_8), 6.46 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_7), 5.82 (s, 1H, H_{12}), 4.67 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, H_5), 4.10 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.70 (s, 3H, H_{10}), 2.51 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.24 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.3 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.19 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.60 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ176.4 (s, C_4), 159.7 (s, C_9), 140.1 (s, C_{11}), 137.2 (s, C_{13}), 130.6 (d, 2C, C_{14}), 130.1 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7), 128.6 (d, 2C, C_{15}), 127.2 (d, C_{16}), 114.3 (d, 2C, C_8), 103.9 (d, C_{12}), 55.4 (q, C_{10}), 44.0 (t, C_5), 19.5 (d, C_3), 19.2 (d, C_2), 14.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 305 ($M^{+\bullet}$, 11), 122 (9), 121 (PMB^+, 100), 91 (6), 89 (3), 78 (7), 77 (10), 65 (2), 55 (2), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 328.13080. Found: 328.13063.

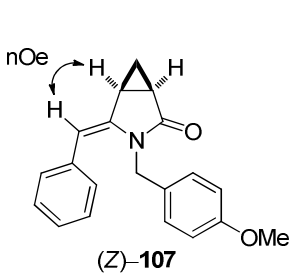
(1*R,5*S**)-4-(*E*)-Benzylidene-3-(4-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (*E*)–(107).** An oven-dried resealable vial was charged with enamide (*Z*)-**107** (30.0 mg, 98.2 µmol) and camphor-10-sulfonic acid monohydrate (CSA) (1.16 mg, 4.91 µmol, 5 mol %) and toluene (1 mL) was added. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a

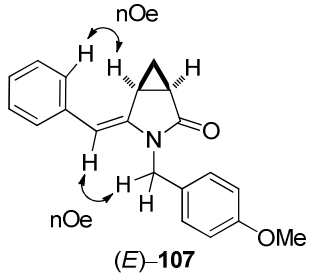
pre-heated oil bath at 100 °C. After 3 h, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 29.7 mg (99%) of enamide (*E*)–**107** as a yellow solid.



Mp = 72 °C; **IR** 1715, 1703, 1650, 1510, 1344, 1290, 1245, 1172, 1030, 957, 911, 817, 758, 748, 697, 672, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.44–7.41 (m, 2H, H_{14}), 7.36–7.31 (m, 2H, H_{15}), 7.27 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_7), 7.18 (m, 1H, H_{16}), 6.92 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_8), 5.93 (s, 1H, H_{12}), 4.70 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 1H, H_5), 4.63 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.79 (s, 3H, H_{10}), 2.83 (m, 1H, H_2), 2.34 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.5 Hz, 1H, H_3), 1.57 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_1), 0.99 (ddd, apparent q, J = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.0 (s, C_4), 159.6 (s, C_9), 142.2 (s, C_{11}), 137.4 (s, C_{13}), 129.6 (s, C_6), 129.0 (d, 2C, C_{14}), 128.8 (d, 2C, C_7), 128.5 (d, 2C, C_{15}), 126.0 (d, C_{16}), 114.4 (d, 2C, C_8), 103.7 (d, C_{12}), 55.1 (q, C_{10}), 42.6 (t, C_5), 20.5 (d, C_3), 17.3 (d, C_2), 16.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 305 ($M^{+\bullet}$, 10), 122 (9), 121 (PMB^+, 100), 91 (5), 89 (2), 78 (5), 77 (8), 65 (2), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 328.13080. Found: 328.13023.

The configuration of the exocyclic trisubstitued alkene in enamides (*Z*)–**107** and (*E*)–**107** was established by NMR spectroscopy (nOe experiments/NOESY).

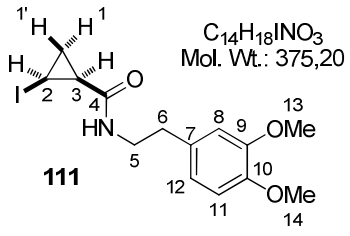




2 - Optimization of the synthesis of 4-methylene-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ones

2.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide 111

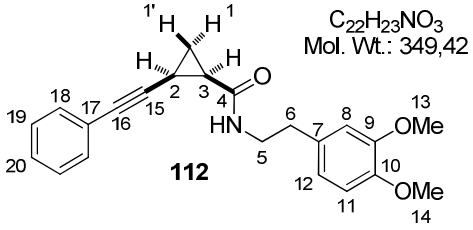
(1*S,2*S**)-*N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenylethyl]-2-iodocyclopropanecarboxamide (111) (representative procedure).** To a solution of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (1.00 g, 4.72 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at 0 °C, were successively added *i*-Pr_2NEt (963 µL, 5.66 mmol, 1.2 equiv), 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine (975 µL, 5.66 mmol, 1.2 equiv), ethyl [3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimide hydrochloride (EDCI) (1.36 g, 7.08 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (22.9 mg, 0.170 mmol, 3.6 mol %). After 22 h stirring at rt, the reaction mixture was diluted with H_2O (50 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80) to afford 1.68 g (95%) of amide **111** as a pale yellow solid.



Mp = 96 °C; **IR** 3317, 1639, 1542, 1515, 1464, 1419, 1334, 1262, 1224, 1193, 1141, 1105, 1027, 962, 850, 811, 767, 627 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.78 (dd, J = 8.8 Hz and J = 1.9 Hz, 1H, H_{12}), 6.77 (br s, 1H, H_8), 5.72 (br s, 1H, NH), 3.89 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.87 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.70–3.62 (m, 1H, H_5), 3.54–3.45 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.85–2.77 (m, 2H, H_6), 2.72 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 1.59 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 8.0 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_3), 1.46 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.42 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_4), 149.0 (s, C_9), 147.6 (s, C_{10}), 131.3 (s, C_7), 120.7 (d, C_{12}), 112.0 (d, C_8), 111.3 (d, C_{11}), 55.94 (q, C_{13} or C_{14}), 55.90 (q, C_{14} or C_{13}), 41.3 (t, C_5), 35.6 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.6 (t, C_1), –14.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 375 ($M^{+\bullet}$, 3), 195 ($IC_3H_4CO^+$, 3), 165 ($ArCH_2CH_2^+$, 11), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (20), 149 (12), 121 (3), 108 (3), 107 (8), 106 (4), 105 (3), 103 (3), 91 (6), 79 (3), 78 (5), 77 (5), 68 (20), 65 (4). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}INO_3Na$ ($M+Na^+$): 398.02236. Found: 398.02217.

2.2 - Copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropane-carboxamide 111 and phenylacetylene followed by 5-*exo*-dig cyclization

(1*R,2*S**)-*N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2-(phenylethynyl)cyclopropane-carboxamide (112).** An oven-dried resealable vial was successively charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (16.6 mg, 64.0 µmol, 3 mol %), XPhos (91.5 mg, 0.192 mmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (1.74 g, 5.33 mmol, 2.5 equiv), 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (800 mg, 2.13 mmol) and toluene (15 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. A solution of phenylacetylene (352 µL, 3.20 mmol, 1.5 equiv) in toluene (11 mL) was added in ten portions at 10–12 min interval (by injection through the cap). After a total duration of 11 h heating at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80) to afford 661 mg (89%) of alkynylcyclopropane **112** as a brown solid.

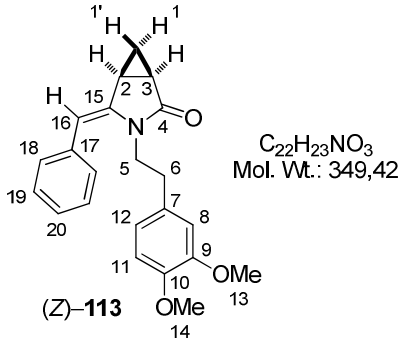


112

$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

Mp = 102 °C; **IR** 3259, 1635, 1567, 1516, 1245, 1235, 1144, 1028, 902, 803, 769, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.34 (m, 2H, H_{18}), 7.27–7.23 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.72 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{12}), 6.71 (br s, 1H, H_8), 5.87 (br s, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.83 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.68–3.60 (m, 1H, H_5), 3.49–3.41 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_6), 1.90 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_2), 1.84 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.45 (ddd, apparent td, J = 6.2 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.26 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9 (s, C_4), 148.9 (s, C_9), 147.5 (s, C_{10}), 131.7 (d, 2C, C_{18}), 131.6 (s, C_7), 128.2 (d, 2C, C_{19}), 127.9 (d, C_{20}), 123.2 (s, C_{17}), 120.6 (d, C_{12}), 112.0 (d, C_8), 111.3 (d, C_{11}), 87.7 (s, C_{15}), 80.2 (s, C_{16}), 55.9 (q, C_{13} or C_{14}), 55.8 (q, C_{14} or C_{13}), 41.1 (t, C_5), 35.5 (t, C_6), 23.4 (d, C_3), 13.7 (t, C_1), 8.7 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 ($M^{+\bullet}$, 3), 165 ($ArCH_2CH_2^+$, 13), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (17), 149 (11), 141 (13), 139 (5), 115 (23), 107 (9), 106 (5), 105 (5), 103 (6), 91 (11), 77 (11), 63 (5), 55 (7), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M^++Na^+): 372.15701. Found: 372.15651.

(1*R,5*S**)-4-(*Z*)-Benzylidene-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (*Z*)–(113).** To a solution of alkynylcyclopropane **112** (590 mg, 1.69 mmol) in absolute EtOH (10 mL) in an oven-dried vial equipped with a stir bar, was added a solution of EtONa [prepared from Na (118 mg, 5.13 mmol, 3.0 equiv) in absolute EtOH (12 mL)]. The vial was sealed (Teflon cap) and heated under microwave irradiation (150 °C) for 0.5 h. After cooling to rt, the vial was opened and the resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 and H_2O and neutralized by addition of a 1 M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed twice with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 511 mg (87%) of enamide (*Z*)–**113** as a yellow solid.

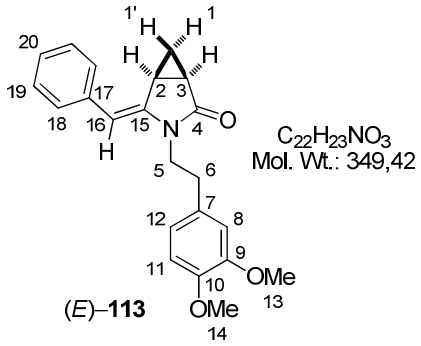


(*Z*)–**113**

Mp = 122 °C; **IR** 1719, 1659, 1514, 1460, 1348, 1261, 1238, 1151, 1141, 1026, 978, 867, 813, 800, 750, 711, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.43–7.38 (m, 2H, H_{18}), 7.33–7.29 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.24 (dd, *J* = 8.1 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.93 (br s, 1H, H_{16}), 3.80–3.73 (m, 1H, H_5), 3.71 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.68 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.16 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.3 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.51 (dddd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 3.6 Hz and *J* = 0.5 Hz, 1H, H_2), 2.27 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 10.4 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.16 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.3 Hz and *J* = 0.5 Hz, 1H, H_3), 2.11–2.06 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.16 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.46 (ddd, apparent q, *J* = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.8 (s, C_4), 149.8 (s, C_9), 148.6 (s, C_{10}), 140.2 (s, C_{15}), 137.2 (s, C_{17}), 131.1 (s, C_7), 130.2 (d, 2C, C_{19}), 128.5 (d, 2C, C_{18}), 127.1 (d, C_{20}), 121.2 (d, C_{12}), 112.8 (d, C_8), 112.4 (d, C_{11}), 102.9 (d, C_{16}), 55.9 (q, C_{13} or C_{14}), 55.8 (q, C_{14} or C_{13}), 42.1 (t, C_5), 33.4 (t, C_6), 19.4 (d, C_3), 18.9 (d, C_2), 15.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 ($M^{+\bullet}$, 12), 198 (M–DMB$^+$, 5), 185 (M–CH_2=$CHAr^{+\bullet}$, 21), 184 (M–$CH_2CH_2Ar^+$, 15), 165 (13), 164 (100), 151 (19), 149 (11), 128 (11), 115 (17), 107 (11), 103 (14), 91 (19), 78 (11), 77 (18), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 372.15701. Found: 372.15614.

(1*R,5*S**)-4-(*E*)-Benzylidene-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (*E*)–(113).** An oven-dried resealable vial was charged with enamide (*Z*)–**113** (50.0 mg, 0.143 mmol), CSA (1.66 mg, 7.15 µmol, 5 mol %) and toluene (1 mL). The vial was sealed

(Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 3 h heating at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 46.7 mg (93%) of enamide (*E*)–**113** as a white solid.



$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

(*E*)–**113**

Mp = 140 °C; **IR** 1703, 1643, 1595, 1514, 1458, 1446, 1404, 1339, 1260, 1239, 1161, 1141, 1073, 1030, 993, 913, 825, 810, 761, 732, 701, 676, 600 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{18}), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{19}), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{20}), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.79 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.00 (br s, 1H, H_{16}), 3.89 (ddd, apparent dt, J = 14.0 Hz and J = 8.2 Hz, 1H, H_5), 3.83 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.80 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.65 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 7.4 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.87–2.82 (m, 2H, H_6), 2.75 (m, 1H, H_2), 2.18 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.42 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.68 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 173.6 (s, C_4), 150.1 (s, C_9), 148.9 (s, C_{10}), 142.5 (s, C_{15}), 137.7 (s, C_{17}), 131.8 (s, C_7), 128.9 (d, 2C, C_{19}), 128.7 (d, 2C, C_{18}), 126.0 (d, C_{20}), 121.6 (d, C_{12}), 113.6 (d, C_8), 112.7 (d, C_{11}), 102.9 (d, C_{16}), 55.9 (q, C_{13} or C_{14}), 55.8 (q, C_{14} or C_{13}), 40.6 (t, C_5), 32.9 (t, C_6), 20.5 (d, C_3), 17.1 (d, C_2), 16.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 ($M^{+\bullet}$, 11), 198 (M–DMB$^+$, 4), 185 (M–CH_2=$CHAr^{+\bullet}$, 21), 184 (M–$CH_2CH_2Ar^+$, 13), 165 (16), 164 (100), 151 (25), 149 (14), 141 (13), 128 (16), 115 (22), 107 (18), 103 (16), 91 (25), 78 (18), 77 (24), 65 (17), 55 (14), 53 (7), 51 (9). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na^+): 372.15701. Found: 372.15733.

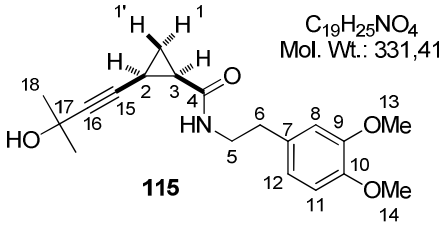
Copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide 111 and phenylacetylene in MeCN: An oven-dried resealable vial was successively charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.0 mg, 4.0 µmol, 3 mol %), XPhos (5.7 mg, 12 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (109 mg, 0.333 mmol, 2.5 equiv), 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (50.0 mg, 0.133 mmol) and MeCN (1.0 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. A solution of phenylacetylene (22 µL, 0.200 mmol, 1.5 equiv) in MeCN (250 µL) was added in ten portions at 10–12 min interval (by injection through the cap). After a total duration of 36 h heating at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered

through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 to 50/50) to afford 41 mg (87%) of enamide **113** (*Z*/*E* = 90/10) as a brown viscous oil.

2.3 - Development of one-pot sequences

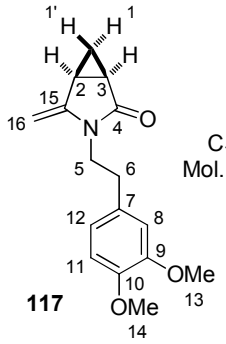
2.3.1 - Preparation of enamide 117 from 2-iodocyclopropanecarboxamide 111

***N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-(1*R**,2*S**)-2-(3-hydroxy-3-methylbutynyl)cyclopropane-carboxamide (115).** The copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropane-carboxamide **111** (200 mg, 0.533 mmol) and 2-methyl-3-butyn-2-ol **114** (79.0 µL, 0.800 mmol, 1.5 equiv) [slow addition of a solution in toluene (0.75 mL) over 2 h] was carried out as described previously, in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (4.15 mg, 16.0 µmol, 3 mol %), XPhos (22.8 mg, 48.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (434 mg, 1.33 mmol, 2.5 equiv) in toluene (4 mL) at 100 °C. After a total duration of 3.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc) to afford 158 mg (89%) of alkynylcyclopropane **115** as an orange oil.



IR 3306, 1652, 1544, 1514, 1464, 1360, 1260, 1234, 1156, 1140, 1027, 954, 806, 752, 633 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{11}), 6.76 (dd, J = 6.8 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.75 (s, 1H, H_8), 6.00 (br t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 3.88 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.86 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.58 (dtd, apparent sext, J = 6.6 Hz, 1H, H_5), 3.43 (dtd, J = 13.0 Hz, J = 7.2 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.20 (bs, 1H, OH), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_6), 1.73 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 1.66 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_3), 1.46 (s, 3H, H_{18}), 1.45 (s, 3H, H_{18}), 1.32 (ddd, apparent td, J = 6.3 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.14 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (s, C_4), 148.9 (s, C_9), 147.5 (s, C_{10}), 131.5 (s, C_7), 120.6 (d, C_{12}), 112.0 (d, C_8), 111.3 (d, C_{11}), 85.0 (s, C_{15}), 79.7 (s, C_{16}), 64.7 (s, C_{17}), 55.8 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 41.1 (t, C_5), 35.4 (t, C_6), 31.5 (q, C_{18}), 31.3 (q, C_{18}), 22.8 (d, C_3), 13.4 (t, C_1), 8.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 165 ($ArCH_2CH_2^+$, 19), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (27), 149 (14), 107 (19), 105 (15), 103 (10), 91 (22), 79 (22), 78 (14), 77 (29), 65 (20), 55 (22), 51 (12). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{25}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 354.16758. Found: 354.16759.

(1*R,5*S**)-3-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-4-methylidene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (117).** This compound was prepared by cyclization of alkynylcyclopropane **115** (158 mg, 0.477 mmol) in the presence of Cs_2CO_3 (310 mg, 0.954 mmol, 2.0 equiv) in MeCN (2.5 mL) (100 °C, 21 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 84.4 mg (65%) of enamide **117** were isolated as a colorless oil.



$C_{16}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 273,33

IR 1709, 1664, 1514, 1453, 1391, 1353, 1261, 1235, 1192, 1156, 1141, 1026, 987, 808, 750, 666, 634, 604 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.74 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.36–4.34 (m, 2H, H_{16}), 3.83 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.80 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.80–3.71 (m, 1H, H_5), 3.45 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 7.6 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_6), 2.50–2.46 (m, 1H, H_3), 2.11–2.06 (m, 1H, H_2), 1.17 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.54 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.0 (s, C_4), 149.9 (s, C_9), 148.7 (s, C_{10}), 147.3 (s, C_{15}), 131.6 (s, C_7), 121.3 (d, C_{12}), 113.2 (d, C_{11}), 112.4 (d, C_8), 84.2 (t, C_{16}), 55.73 (q, C_{13} or C_{14}), 55.67 (q, C_{14} or C_{13}), 40.2 (t, C_5), 32.6 (t, C_6), 19.7 (d, C_3), 18.0 (d, C_2), 16.1 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 273 ($M^{+\bullet}$, 9), 165 ($ArCH_2CH_2^+$, 11), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (25), 149 (16), 122 (10), 107 (10), 94 (11), 91 (11), 78 (10), 77 (12), 65 (16), 54 (12), 53 (10). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 296.12571. Found: 296.12542.

2.3.2 - One-pot synthesis of enamide 113

From 2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol 118 and 2-iodocyclopropanecarboxamide 111: An oven-dried resealable vial was successively charged with the tertiary alcohol **118** (64 mg, 0.40 mmol, 1.5 equiv), 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol), $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.1 mg, 8.0 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (347 mg, 1.07 mmol, 4.0 equiv) and MeCN (1.0 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 5 h heating at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 53 mg (57%) of enamide **113** (*Z*/*E* = 90/10) as a brown viscous oil.

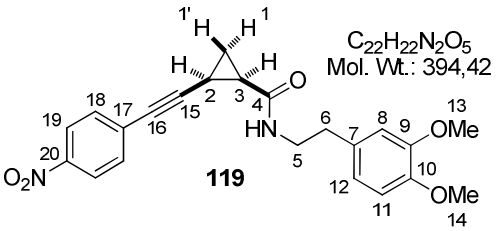
From bromobenzène, 2-methyl-3-butyn-2-ol 114 and 2-iodocyclopropanecarboxamide 111: An oven-dried resealable vial was successively charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.1 mg, 8.0 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.400 mmol, 1.5 equiv). Then solutions of bromobenzene (500 µL, 0.8 M stock solution in degassed MeCN, 0.400 mmol, 1.5 equiv) and 2-methylbut-3-yn-2-ol **114** (500 µL, 0.8 M stock solution in degassed MeCN, 0.400 mmol, 1.5 equiv) were added. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 40 °C. After 1.5 h, analysis of the reaction mixture by TLC indicated the formation of the tertiary alcohol **118**. The reaction mixture was cooled to rt, flushed with argon, the vial was opened and charged with more Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv), 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) and degassed MeCN (250 µL). The vial was resealed and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 20 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 to 50/50) to afford 23 mg (25%) of enamide **113** (*Z*/*E* = 90/10) as an orange viscous oil.

2.4 - Optimization of the synthesis of substituted 4-benzylidene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones: Synthesis of enamide 120 by a two-step process

Copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide 111 and *p*-nitrophenylacetylene in toluene: The copper-free Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and *p*-nitrophenylacetylene (60.6 mg, 0.400 mmol, 1.5 equiv) [slow addition of a solution in toluene (0.75 mL) over 2 h] was carried out as described previously, in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (1 mL) at 100 °C. After a total duration of 3.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure and analysis of the crude residue by ^1H NMR spectroscopy indicated the formation of alkynylcyclopropane **119** and enamide **120** in a 60/40 ratio. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80), 46.9 mg (45%) of alkynylcyclopropane **119** and 49.3 mg (49%) of enamide **120** (*Z*/*E* = 50/50) were isolated as a pale brown solid and an orange oil, respectively.

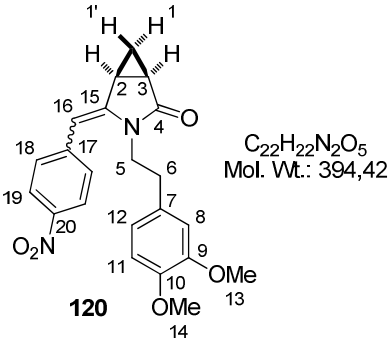
Copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide 111 and *p*-nitrophenylacetylene followed by 5-*exo*-dig cyclization: The copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and *p*-nitrophenylacetylene (60.6 mg, 0.400 mmol, 1.5 equiv) [slow addition of a solution in toluene (0.5 mL) over 2 h] was carried out as described previously, in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2 mL) at 100 °C. After 3.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude material (mixture of **119** and **120**) was dissolved in MeCN (2.1 mL). The resulting solution was transferred into an oven-dried resealable vial and Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) was added. After flushing with argon, the vial was sealed and heated in an oil bath at 100 °C. After 4 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 to 30/70) to afford 104 mg (99%, 2 steps from **111**) of enamide **120** (*Z*/*E* = 25/75) as a yellow oil.

***N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-(1*R**,2*S**)-2-(4-nitrophenylethynyl)cyclopropane-carboxamide (119).**



Mp > 108 °C (dec.); **IR** 3301, 2226, 1644, 1592, 1547, 1513, 1339, 1261, 1233, 1157, 1141, 1026, 853, 805, 748, 687 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{18}), 7.49 (br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{19}), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.72 (m, 1H, H_{12}), 6.71 (br s, 1H, H_8), 5.89 (br t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 3.844 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.839 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.65–3.56 (m, 1H, H_5), 3.54–3.46 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_6), 1.91 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_2), 1.87 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.59 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.29 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2 (s, C_4), 149.0 (s, C_9), 147.6 (s, C_{10}), 146.6 (s, C_{20}), 132.3 (d, 2C, C_{19}), 131.4 (s, C_7), 130.5 (s, C_{17}), 123.4 (d, 2C, C_{18}), 120.6 (d, C_{12}), 111.9 (d, C_8), 111.3 (d, C_{11}), 94.3 (s, C_{15}), 78.2 (s, C_{16}), 55.83 (q, C_{13} or C_{14}), 55.78 (q, C_{14} or C_{13}), 41.2 (t, C_5), 35.4 (t, C_6), 23.5 (d, C_3), 13.6 (t, C_1), 8.9 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_5Na$ ($M+Na^+$): 417.14209. Found: 417.14090.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(4-nitrobenzylidene)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (120).**



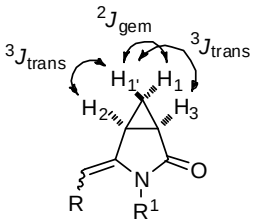
120

$C_{22}H_{22}N_2O_5$
Mol. Wt.: 394,42

IR 1716, 1638, 1585, 1511, 1333, 1261, 1236, 1157, 1110, 1027, 985, 857, 808, 748, 696, 666, 602 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 8.28 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{18}), 7.57 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{19}), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.31 (dd, J = 8.0 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.01 (br s, 1H, H_{16}), 4.00–3.88 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.67 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.21 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 9.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.58 (dddd, J = 7.2 Hz, J = 5.4 Hz, J = 3.4 Hz and J = 0.5 Hz, 1H, H_2), 2.33–2.25 (m, 1H, H_3), 2.24 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_6), 2.15–2.07 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.19 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.40 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.0 (s, C_4), 149.7 (s, C_9), 148.6 (s, C_{10}), 146.4 (s, C_{20}), 144.6 (s, C_{17}), 143.3 (s, C_{15}), 130.7 (d, 2C, C_{19}), 130.5 (s, C_7), 123.5 (d, 2C, C_{18}), 121.1 (d, C_{12}), 112.6 (d, C_8), 112.2 (d, C_{11}), 101.1 (d, C_{16}), 55.5 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 42.0 (t, C_5), 32.6 (t, C_6), 19.4 (d, C_3), 19.1 (d, C_2), 15.7 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 8.22 (apparent br d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{18}), 7.72 (apparent br d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{19}), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.78 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.12 (br s, 1H, H_{16}), 3.92 (ddd, apparent dt, J = 14.1 Hz and J = 8.0 Hz, 1H, H_5), 3.82 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.68 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 7.5 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.93–2.82 (m, 3H, H_2+H_6), 2.28 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, H_3), 1.52 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.78 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 173.7 (s, C_4), 149.9 (s, C_9), 148.7 (s, C_{10}), 146.8 (s, C_{20}), 145.3 (s, C_{17}), 145.2 (s, C_{15}), 131.3 (s, C_7), 128.7 (d, 2C, C_{19}), 124.1 (d, 2C, C_{18}), 121.5 (d, C_{12}), 113.4 (d, C_8), 112.3 (d, C_{11}), 101.4 (d, C_{16}), 55.8 (q, C_{13} or C_{14}), 55.7 (q, C_{14} or C_{13}), 40.6 (t, C_5), 32.7 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 17.4 (d, C_2), 17.2 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_5Na$ ($M+Na^+$): 417.14209. Found: 417.14141.

3 - Synthesis of substituted 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones by copper-free Sonogashira coupling followed by 5-*exo*-dig cyclization

Because of the close values of the geminal ^2J and vicinal ^3J *trans* coupling constants (smaller than the vicinal ^3J *cis* coupling constant) in cyclopropanes,[321] one of the methylene protons ($H_{1'}$, ddd) appears as a quadruplet in the ^{1}H NMR spectra of the substituted 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones. The signal corresponding to $H_{1'}$ constantly appears downfield in the (*Z*) isomer.

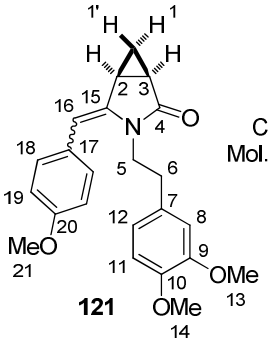


Enamide	Solvent	(Z)–isomer **H_1**, δ (ppm)	(*E*)–isomer **H_1**, δ (ppm)
107	D_6-acetone	0.60	0.99
113	D_6-acetone	0.46	0.68
120	D_6-acetone	0.40	0.78
121	$CDCl_3$	0.47	0.64
122	$CDCl_3$	0.45	not formed
123	D_6-acetone	0.48	0.75
124	$CDCl_3$	0.42	0.69
125	D_6-acetone	0.50	not formed
126	D_6-acetone	0.41	0.63
127	D_6-acetone	0.23	0.52
128	D_6-acetone	0.24	not formed
129	D_6-acetone	0.46	0.57
133	D_6-acetone	0.66	1.00
134	D_6-acetone	0.60	not formed
135	D_6-acetone	0.68	not formed
136	D_6-acetone	0.73	0.88
137	D_6-acetone	0.76	not formed
138	D_6-acetone	0.74	1.03
139	D_6-acetone	0.92	1.11
146	D_6-acetone	0.46	0.68
147	D_6-acetone	0.46	0.65
148	D_6-acetone	0.54	0.74
149	D_6-acetone	0.51	0.82
150	D_6-acetone	0.54	0.84
151	D_6-acetone	0.55	0.76
152	D_6-acetone	0.49	0.82

3.1 - Synthesis of bicyclic enamides 113, 120–129 from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide 111

Representative procedure: Preparation of enamide 113. An oven-dried resealable vial was successively charged with $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %), Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) and 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) followed by toluene (2 mL). The resulting mixture was degassed under a positive pressure of argon for 10 min. The vial was sealed (Teflon cap), immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C and a solution of phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv) in toluene (0.5 mL) was added in ten portions at 10–12 min interval (by injection through the cap). After a total duration of 8 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude material was dissolved in MeCN (2.1 mL). The resulting solution was transferred into a resealable vial and Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 5 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60) to afford 92.2 mg (99%) of enamide **113** (*Z*/*E* = 90/10) as an orange oil. This compound has been characterized previously.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(4-methoxybenzylidene)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (121).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-4-methoxybenzene (53.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 4 h), followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 28 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 94.7 mg (94%) of enamide **121** (*Z*/*E* = 93/7) were isolated as an orange oil.

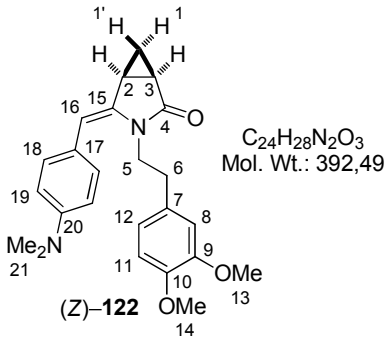


$C_{23}H_{25}NO_4$
Mol. Wt.: 379,45

IR 1706, 1651, 1607, 1511, 1241, 1175, 1157, 1141, 1027, 988, 840, 808, 751, 668 cm^{-1}. The ratio of the geometric isomers was determined by ^1H NMR spectroscopy (*Z*/*E* = 93/7). Spectra were recorded in $CDCl_3$ due to the low solubility of **121** in acetone. However, a slow subsequent isomerization took place upon standing in this solvent and the *Z*/*E* ratio reached 25/75 after 28 h, before the ^{13}C spectrum was recorded. (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.88 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.30 (dd, *J* = 8.2 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.83 (s, 1H, H_{16}), 3.87–3.76 (m, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{21}), 3.80 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.74 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.20 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.3 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.40–2.30 (m, 2H, H_2+H_6), 2.18 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.2 Hz, 1H, H_3), 2.11 (ddd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 10.3 Hz and *J* = 6.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.09 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, H_1), 0.47 (ddd, apparent q, *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1 (s, C_4), 158.2 (s, C_{20}), 148.5 (s, C_9), 147.3 (s, C_{10}), 138.5 (s, C_{15}), 130.6 (d, 2C, C_{18}), 130.2 (s, C_7), 128.2 (s, C_{17}), 120.7 (d, C_{12}), 113.2 (d, 2C, C_{19}), 111.4 (d, C_8), 110.8 (d, C_{11}), 102.9 (d, C_{16}), 55.7 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 55.0 (q, C_{21}), 41.6 (t, C_5), 33.0 (t, C_6), 19.3 (d, C_3), 18.5 (d, C_2), 15.1 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.91 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{19}), 6.80–6.73 (m, 3H, H_8+H_{11}+H_{12}), 5.78 (s, 1H, H_{16}), 3.89–3.79 (m, 1H, H_5), 3.87 (s, 3H, H_{13} or H_{14} or H_{21}), 3.85 (s, 3H, H_{14} or H_{21} or H_{13}), 3.81 (s, 3H, H_{21} or H_{13} or H_{14}), 3.58 (ddd, apparent dt, *J* = 13.9 Hz and *J* = 7.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.82 (ddd, apparent t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_6), 2.63–2.59 (m, 1H, H_2), 2.16 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_3), 1.32–1.24 (m, 1H, H_1), 0.64 (ddd, apparent q, *J* = 3.9 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (s, C_4), 157.6 (s, C_{20}), 148.7 (s, C_9), 147.6 (s, C_{10}), 139.8 (s, C_{15}), 130.5 (s, C_7), 129.1 (d, 2C, C_{18}), 128.7 (s, C_{17}), 120.7 (d, C_{12}), 113.8 (d, 2C, C_{19}), 111.9 (d, C_8), 111.0 (d, C_{11}), 102.4 (d, C_{16}), 55.75 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 55.2 (q, C_{21}), 40.2 (t, C_5), 32.4 (t, C_6), 20.3 (d, C_3), 16.5 (d, C_2), 15.9 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{25}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 402.16758. Found: 402.16785.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(*Z*)-(4-dimethylaminobenzylidene)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (122).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 4-ethynyl-*N*,*N*-dimethylaniline (59.8 mg, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence

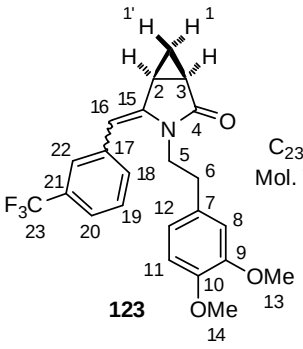
of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 9 h), followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 200 °C, 1.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 94.0 mg (90%) of enamide (*Z*)–**122** (*Z*/*E* > 95/5) were isolated as an orange oil.



(*Z*)–**122** $C_{24}H_{28}N_2O_3$ Mol. Wt.: 392,49

IR 1699, 1660, 1606, 1514, 1455, 1350, 1306, 1260, 1236, 1221, 1190, 1177, 1154, 1140, 1027, 999, 982, 943, 868, 826, 809, 771, 676, 608 cm^{-1}. The NMR spectra of **122** were recorded in $CDCl_3$ that has been filtered through a pad of K_2CO_3 just before use to avoid isomerization of the enamide: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.68 (apparent br d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{19}), 6.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.31 (dd, *J* = 8.2 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.82 (s, 1H, H_{16}), 3.87–3.79 (m, 1H, H_5), 3.79 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.71 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.29 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.2 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.95 (s, 6H, H_{21}), 2.41–2.33 (m, 2H, H_2+H_6), 2.19–2.10 (m, 2H, H_3+$H_{6'}$), 1.06 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, H_1), 0.45 (ddd, apparent q, *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2 (s, C_4), 149.0 (s, C_{20}), 148.5 (s, C_9), 147.2 (s, C_{10}), 137.6 (s, C_{15}), 130.5 (s, C_7), 130.2 (d, 2C, C_{18}), 123.6 (s, C_{17}), 120.8 (d, C_{12}), 111.7 (d, 2C, C_{19}), 111.6 (d, C_8), 110.8 (d, C_{11}), 103.7 (d, C_{16}), 55.7 (q, C_{13} or C_{14}), 55.6 (q, C_{14} or C_{13}), 41.6 (t, C_5), 40.3 (q, 2C, C_{21}), 33.0 (t, C_6), 19.3 (d, C_3), 18.5 (d, C_2), 15.0 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ ($M+H^+$): 393.21727. Found: 393.21755.

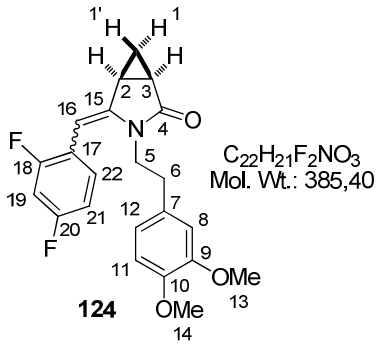
(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-[3-(trifluoromethyl)benzylidene]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (123).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-3-(trifluoromethyl)benzene (59.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 7 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 4 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 104 mg (94%) of enamide **123** (*Z*/*E* = 53/47) were isolated as an orange oil.



123 $C_{23}H_{22}F_3NO_3$ Mol. Wt.: 417,42

IR 1717, 1651, 1515, 1326, 1262, 1237, 1157, 1121, 1072, 1028, 980, 854, 808, 753, 702, 662, 607 cm^{-1}; (Z)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.69–7.67 (m, 2H, H_{20}+H_{22}), 7.65–7.63 (m, 1H, H_{18}), 7.60 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{19}), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.25 (dd, J = 7.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.24 (s, 1H, H_8), 6.00 (s, 1H, H_{16}), 3.94–3.84 (m, 1H, H_5), 3.75 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.71 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.13 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 9.8 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.57 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.5 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_2), 2.32–2.20 (m, 2H, H_3+H_6), 2.14–2.07 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.20 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.48 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.9 (s, C_4), 149.9 (s, C_9), 148.7 (s, C_{10}), 141.8 (s, C_{15}), 138.4 (s, C_{17}), 133.9 (d, C_{18}), 130.7 (s, C_7), 130.2 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.8 Hz, C_{21}), 129.7 (d, C_{19}), 126.4 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz, C_{22}), 125.0 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 272 Hz, C_{23}), 123.5 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_{20}), 121.1 (d, C_{12}), 112.6 (d, C_8), 112.3 (d, C_{11}), 101.2 (d, C_{16}), 55.7 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 42.0 (t, C_5), 33.1 (t, C_6), 20.5 (d, C_3), 19.0 (d, C_2), 15.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 417 ($M^{+\bullet}$, 6), 266 (M–DMB^+, 2), 253 (2), 236 (2), 209 (2), 165 (13), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (29), 149 (12), 107 (13), 106 (6), 91 (13), 78 (10), 77 (13), 65 (9), 55 (9); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.81 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{18}), 7.76 (br s, 1H, H_{22}), 7.65–7.63 (m, 1H, H_{19}), 7.53 (br d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{20}), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.80 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.10 (s, 1H, H_{16}), 3.94–3.84 (m, 1H, H_5), 3.82 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.75 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.68 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 7.7 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.91–2.84 (m, 2H, H_6), 2.76 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.5 Hz, J = 3.7 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_2), 2.32–2.20 (m, 1H, H_3), 1.48 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.75 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 173.6 (s, C_4), 149.8 (s, C_9), 148.8 (s, C_{10}), 144.3 (s, C_{15}), 138.9 (s, C_{17}), 131.8 (d, C_{18}), 131.5 (s, C_7), 130.6 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.9 Hz, C_{21}), 129.4 (d, C_{19}), 125.0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz, C_{22}), 123.6 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 263 Hz, C_{23}), 122.2 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_{20}), 121.5 (d, C_{12}), 113.5 (d, C_8), 112.4 (d, C_{11}), 101.5 (d, C_{16}), 55.8 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 40.6 (t, C_5), 32.8 (t, C_6), 19.4 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 16.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 417 ($M^{+\bullet}$, 6), 266 (M–DMB^+, 3), 253 (2), 236 (2), 209 (2), 165 (13), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (29), 149 (12), 107 (13), 106 (8), 91 (14), 78 (11), 77 (14), 65 (10), 55 (8). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{22}F_3NO_3Na$ ($M+Na^+$): 440.14440. Found: 440.14316.

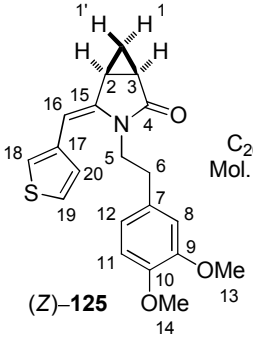
(1*R,5*S**)-4-(2,4-Difluorobenzylidene)-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (124).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-2,4-difluoro-benzene (56.3 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 6.5 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 100 mg (98%) of enamide **124** (*Z*/*E* = 95/5) were isolated as a pale brown oil.



IR 1720, 1663, 1589, 1516, 1460, 1419, 1347, 1261, 1240, 1220, 1153, 1139, 1093, 1026, 1003, 981, 966, 939, 883, 872, 832, 804, 791, 773, 764, 756, 615 cm^{-1}. The NMR spectra of **124** were recorded in $CDCl_3$ that has been filtered through a pad of K_2CO_3 just before use (to avoid isomerization of the enamide); (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *Only all signals corresponding to the major geometric isomer (Z)–***124** *could be fully assigned unambiguously* δ 7.22–7.16 (m, 1H, H_{22}), 6.91–6.84 (m, 2H, H_{19}+H_{21}), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.31 (dd, *J* = 8.1 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.61 (br s, 1H, H_{16}), 3.88–3.80 (m, 1H, H_5), 3.82 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.08 (ddd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 9.8 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.42 (ddd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.34 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 10.1 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.20 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_3), 2.13 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 9.7 Hz and *J* = 7.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.11 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.6 Hz and *J* = 4.5 Hz, 1H, H_1), 0.42 (ddd, apparent q, *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ176.1 (s, C_4), 162.3 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 173 Hz and $^3J_{C\text{-}F}$ = 11.5 Hz, C_{20}), 159.8 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 172 Hz and $^3J_{C\text{-}F}$ = 11.6 Hz, C_{18}), 148.6 (s, C_9), 147.5 (s, C_{10}), 141.6 (s, C_{15}), 132.5 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 9.1 Hz and $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.5 Hz, C_{22}), 129.8 (s, C_7), 120.6 (d, C_{12}), 119.9 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 16.2 Hz and $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_{17}), 111.4 (d, C_8), 110.9 (d, C_{11}), 110.7 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 20.9 Hz and $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_{21}), 103.8 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25.5 Hz, C_{19}), 94.6 (d, C_{16}), 55.8 (q, C_{13} or C_{14}), 55.7 (q, C_{14} or C_{13}), 41.3 (t, C_5), 32.8 (t, C_6), 19.4 (d, C_3), 18.8 (d, C_2), 15.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 385 ($M^{+\bullet}$, 6), 201 (11), 165 (17), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 152 (8), 151 (36), 149 (15), 127 (13), 119 (8), 107 (19), 106 (10), 105 (8), 103 (8), 91 (21), 79 (12), 78 (17), 77 (23), 65 (11), 55 (9), 51 (8). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{21}F_2NO_3Na$ ($M+Na^+$): 408.13817. Found: 408.13846.

The following data attribuable to the (*E*)-isomer were tentatively deduced from the analysis of the 95/5 mixture of geometric isomers: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53–7.38 (m, 1H, H_{22}), 6.98 (br s, 1H, H_8), 6.91–6.84 (m, 2H, H_{19}+H_{21}), 6.81–6.75 (m, 2H, H_{11}+H_{12}), 5.81 (br s, 1H, H_{16}), 3.88–3.80 (m, 1H, H_5), 3.88 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.86 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.67–3.59 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.83 (ddd, apparent t, J = 8.0 Hz, 2H, H_6), 2.59–2.50 (m, 1H, H_2), 2.22–2.17 (m, 1H, H_3), 1.32–1.24 (m, 1H, H_1), 0.69 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$).

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(*Z*)-(thiophen-3-ylmethylidene)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (125).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 3-ethynylthiophene (41.0 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 5.5 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 7 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 92.8 mg (98%) of enamide (*Z*)–**125** (*Z*/*E* > 95/5) were isolated as a yellow oil.



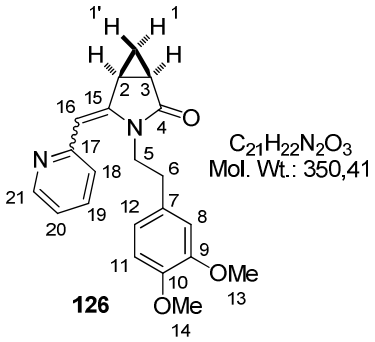
(*Z*)–**125**

$C_{20}H_{21}NO_3S$
Mol. Wt.: 355,45

IR 1714, 1664, 1514, 1261, 1235, 1155, 1141, 1027, 981, 857, 807, 764, 619 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.54 (dd, J = 4.9 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_{19}), 7.30 (dt, J = 3.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{18}), 7.14 (dd, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{20}), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.37 (dd, J = 8.0 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.78 (br s, 1H, H_{16}), 3.81 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.5 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.77 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.76 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.29 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 10.3 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.52 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.5 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_2), 2.36 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 10.6 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.20–2.13 (m, 2H, H_3+H_6), 1.18 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.5 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.50 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.0 (s, C_4), 150.2 (s, C_9), 149.0 (s, C_{10}), 141.2 (s, C_{15}), 137.4 (s, C_{17}), 131.6 (s, C_7), 130.7 (d, C_{20}), 125.8 (d, C_{19}), 123.9 (d, C_{18}), 121.6 (d, C_{12}), 113.3 (d, C_8), 112.8 (d, C_{11}), 97.6 (d, C_{16}), 56.3 (q, C_{13} or C_{14}), 56.2 (q, C_{14} or C_{13}), 42.3 (t, C_5), 33.9 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.7 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{21}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 378.11344. Found: 378.11335.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(pyridin-2-ylmethylidene)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (126).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 2-ethynylpyridine (41.2 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 25 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90 to 0/100), 62.2 mg (67%) of enamide **126** (*Z*/*E* = 55/45) were isolated as a yellow oil.

This compound is unstable and partially decomposed after isolation. It was therefore best directly engaged in the following Pictet-Spengler cyclization leading to **168** (*vide infra*).

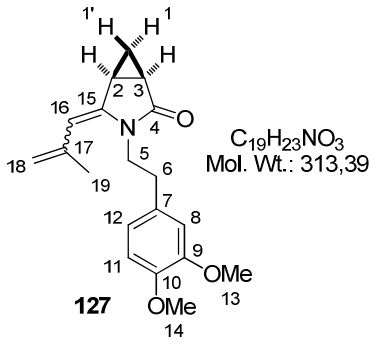


$C_{21}H_{22}N_2O_3$
Mol. Wt.: 350,41

IR 1716, 1643, 1584, 1557, 1514, 1465, 1351, 1261, 1235, 1154, 1026, 979, 807, 763, 742, 677, 608 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 8.57 (ddd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.8 Hz and *J* = 0.9 Hz, 1H, H_{21}), 7.74 (ddd, apparent td, *J* = 7.7 Hz and *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{19}), 7.34 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{18}), 7.18 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.1 Hz and *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{20}), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.34 (dd, *J* = 8.0 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.91 (s, 1H, H_{16}), 4.15–4.03 (m, 2H, H_5), 3.72 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.70 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 2.51 (dddd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.5 Hz and *J* =0.5 Hz, 1H, H_2), 2.32 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.8 Hz and *J* = 5.3 Hz, 1H, H_6), 2.20–2.11 (m, 2H, H_3+$H_{6'}$), 1.14 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.41 (ddd, apparent q, *J* = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.5 (s, C_4), 156.4 (s, C_{17}), 150.2 (s, C_{19}), 149.6 (d, C_{21}), 149.0 (s, C_{10}), 143.4 (s, C_{15}), 136.9 (d, C_9), 131.8 (s, C_7), 125.1 (d, C_{18}), 121.7 (d, C_{12}), 121.4 (d, C_{20}), 113.4 (d, C_8), 112.8 (d, C_{11}), 103.6 (d, C_{16}), 56.2 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 42.8 (t, C_5), 33.7 (t, C_6), 20.2 (d, C_3), 19.7 (d, C_2), 16.4 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 8.52 (ddd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.8 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H, H_{21}), 7.66 (ddd, apparent td, *J* = 7.7 Hz and *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{18}), 7.30 (dt, *J* = 8.0 Hz and *J* = 0.9 Hz, 1H, H_{19}), 7.06 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.8 Hz and *J* = 1.1 Hz, 1H, H_{20}), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.75 (dd, *J* = 8.1 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.00 (s, 1H, H_{16}), 3.88 (ddd, apparent td, *J* = 14.0 Hz and *J* = 8.1 Hz, 1H, H_5), 3.79 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.75 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.71–3.66 (m, 1H, H_2), 3.60 (ddd, dt apparent, *J* = 13.9 Hz and *J* = 6.9 Hz, 1H, H_5), 2.80 (ddd, apparent t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_6), 2.20–2.11 (m, 1H, H_3), 1.34 (ddd, apparent td, *J* = 8.2 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.63 (ddd, apparent q, *J* = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz,

D_6-acetone) δ 174.7 (s, C_4), 157.9 (s, C_{17}), 150.4 (s, C_9), 149.9 (d, C_{21}), 149.2 (s, C_{10}), 147.3 (s, C_{15}), 136.9 (d, C_{19}), 132.0 (s, C_7), 124.0 (d, C_{18}), 121.9 (d, C_{12}), 120.6 (d, C_{20}), 113.9 (d, C_8), 112.9 (d, C_{11}), 103.0 (d, C_{16}), 56.2 (q, 2C, C_{13}+C_{14}), 40.8 (t, C_5), 33.3 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 18.4 (d, C_2), 17.9 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_3$ ($M+H^+$): 351.17032. Found: 351.17043.

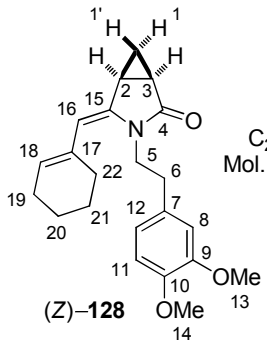
(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-3-(2-methylprop-2-en-1-ylidene)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (127).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 2-methylbut-1-en-3-yne (38.0 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 7 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 70.0 mg (84%) of enamide **127** (*Z*/*E* = 90/10) were isolated as a yellow oil.



IR 1714, 1657, 1515, 1452, 1358, 1261, 1236, 1156, 1140, 1028, 991, 893, 807, 750, 665, 607 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) *Only all signals corresponding to the major geometric isomer (Z)–***127** *could be fully assigned unambiguously* δ 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.63 (dd, *J* = 8.1 Hz and *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{12}), 5.19 (m, apparent br s, 1H, H_{18}), 5.17 (m, apparent br s, 1H, H_{16}), 4.71 (m, apparent br s, 1H, $H_{18'}$), 4.02 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 9.3 Hz and *J* = 7.9 Hz, 1H, H_5), 3.79 (s, 3H, H_{13} or C_{14}), 3.75 (s, 3H, H_{14} or C_{13}), 3.58 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 9.2 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.53 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.0 Hz and *J* = 4.2 Hz, 1H, H_6), 2.39–2.31 (m, 2H, H_2+$H_{6'}$), 2.07–2.03 (m, 1H, H_3, partial overlap with solvent signal), 1.94 (m, apparent br s, 3H, H_{19}), 1.02 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.23 (ddd, apparent q, *J* = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 150.3 (s, C_9), 149.1 (s, C_{10}), 140.9 (s, C_{17}), 139.2 (s, C_{15}), 131.7 (s, C_7), 121.7 (d, C_{12}), 115.6 (t, C_{18}), 113.4 (d, C_8), 112.8 (d, C_{11}), 105.5 (d, C_{16}), 56.2 (q, C_{13} or C_{14}), 56.0 (q, C_{14} or C_{13}), 41.7 (t, C_5), 33.2 (t, C_6), 24.6 (q, C_{19}), 19.5 (d, C_3), 19.2 (d, C_2), 16.6 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 336.15701. Found: 336.15707.

The presence of a characteristic signal attribuable to a cyclopropyl methylene proton was detected in the **^{1}H NMR** spectrum [0.52 ppm (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$)] and was used to quantify the geometric isomer (*E*)–**127** although unambiguous full characterization of the latter compounds was not possible.

(1*R,5*S**)-4-(*Z*)-(Cyclohex-1-enylmethylidene)-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (128).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-1-cyclohexene (47.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 7 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 200 °C, 4 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 71.6 mg (76%) of enamide (*Z*)–**128** (Z/*E* > 95/5) were isolated as a yellow oil.

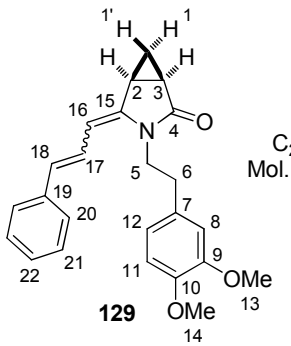


(*Z*)–**128** $C_{22}H_{27}NO_3$ Mol. Wt.: 353,45

IR 1715, 1660, 1514, 1451, 1351, 1310, 1261, 1236, 1154, 1140, 1028, 980, 917, 880, 853, 808, 751, 666, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.68 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.53 (m, apparent br s, 1H, H_{18}), 5.11 (br s, 1H, H_{16}), 4.06 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 9.1 Hz and J = 8.0 Hz, 1H, H_5), 3.82 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.80 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.59 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 9.0 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.60 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 9.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_6), 2.43 (ddd, apparent dt, J = 13.7 Hz and J = 8.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.34 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.7 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_2), 2.22–2.12 (m, 4H, H_{19}+H_{22}), 2.06 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.4 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.80–1.56 (m, 4H, H_{20}+H_{21}), 1.03 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.24 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.8 (s, C_4), 149.9 (s, C_9), 148.7 (s, C_{10}), 138.0 (s, C_{15}), 133.4 (s, C_{17}), 131.5 (s, C_7), 126.8 (d, C_{18}), 121.4 (d, C_{12}), 113.1 (d, C_8), 112.4 (d, C_{11}), 105.9 (d, C_{16}), 55.83 (q, C_{13} or C_{14}), 55.76 (q, C_{14} or C_{13}), 41.2 (t, C_5), 33.0 (t, C_6), 30.2 (t, C_{19} or C_{22}), 25.6 (t, C_{22} or C_{19}), 23.3 (t, C_{20} or C_{21}), 22.5 (t, C_{21} or C_{20}), 19.3 (d, C_3), 18.8 (d, C_2), 14.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 353 ($M^{+\bullet}$, 20), 188 ($M–CH_2CH_2Ar^+$, 50), 164 ($ArCH=CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (38), 118 (16), 107 (27), 106 (18), 105 (20), 103 (15), 91 (57), 80 (15), 79 (37), 78 (24), 77 (45), 65 (27), 55 (49), 53 (15).

HRMS calcd for $C_{22}H_{27}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 376.18831. Found: 376.18863.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-((*E*)-3-phenylpropen-1-ylidene)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (129).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **111** (100 mg, 0.267 mmol) and (*E*)-but-1-en-3-ynylbenzene[326] (51.2 mg, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 7.5 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 200 °C, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 88.1 mg (88%) of enamide **129** (*Z*/*E* = 35/65) were isolated as a yellow oil.



129

$C_{24}H_{25}NO_3$
Mol. Wt.: 375,46

IR 1708, 1638, 1593, 1514, 1451, 1410, 1348, 1262, 1235, 1157, 1141, 1027, 979, 959, 807, 748, 732, 693, 672 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.40–7.38 (m, 2H, H_{20}), 7.32–7.23 (m, 3H, H_{17}+H_{21}), 7.21–7.15 (m, 1H, H_{22}), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_8), 6.75–6.72 (m, 1H, H_{12}), 6.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_{18}), 5.62 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_{16}), 4.17 (ddd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 9.4 Hz and *J* = 7.6 Hz, 1H, H_5), 3.76 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.73 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.88–3.73 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.92–2.86 (m, 1H, H_6), 2.81–2.73 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.44 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.18–2.11 (m, 1H, H_3), 1.12 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.5 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.46 (ddd, apparent q, *J* = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.5 (s, C_4), 150.4 (s, C_9), 149.2 (s, C_{10}), 140.3 (s, C_{15}), 138.9 (s, C_{19}), 131.4 (s, C_7), 130.7 (d, C_{18}), 129.5 (d, 2C, C_{21}), 127.8 (d, C_{22}), 126.9 (d, 2C, C_{20}), 123.8 (d, C_{17}), 121.7 (d, C_{12}), 113.4 (d, C_8), 112.9 (d, C_{11}), 104.4 (d, C_{16}), 56.2 (q, C_{13} or C_{14}), 56.1 (q, C_{14} or C_{13}), 42.6 (t, C_5), 34.0 (t, C_6), 20.3 (d, C_3), 20.1 (d, C_2), 16.4 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.48–7.46 (m, 2H, H_{20}), 7.32–7.23 (m, 3H, H_{17}+H_{21}), 7.21–7.15 (m, 1H, H_{22}), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.75–6.72 (m, 1H, H_{12}), 6.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_{18}), 5.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{16}), 3.88–3.73 (m, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.75 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.53 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 6.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.96 (m, 1H, H_2), 2.81–2.73 (m, 2H, H_6), 2.18–2.11 (m, 1H, H_3), 1.26 (ddd, apparent

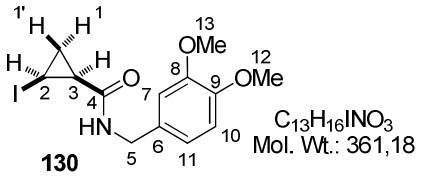
[326] Torrado, A.; López, S.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Synthesis* **1995**, 285–293.

td, J = 8.4 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.57 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.2 (s, C_4), 150.3 (s, C_9), 149.1 (s, C_{10}), 144.2 (s, C_{15}), 139.3 (s, C_{19}), 131.9 (s, C_7), 129.5 (d, 2C, C_{21}), 129.0 (d, C_{18}), 127.4 (d, C_{22}), 126.6 (d, 2C, C_{20}), 125.6 (d, C_{17}), 121.8 (d, C_{12}), 113.7 (d, C_8), 112.8 (d, C_{11}), 104.0 (d, C_{16}), 56.2 (q, C_{13} or C_{14}), 56.15 (q, C_{14} or C_{13}), 40.8 (t, C_5), 33.4 (t, C_6), 20.3 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 16.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 375 ($M^{+\bullet}$, 46), 224 (M–DMB$^+$, 12), 211 (18), 210 (M–$CH_2CH_2Ar^+$, 77), 196 (18), 165 (34), 164 (ArCH=$CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (39), 141 (17), 135 (15), 115 (23), 107 (21), 91 (91), 79 (17), 78 (21), 77 (29), 65 (16), 55 (34). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{25}NO_3Na$ (M+Na^+): 398.17266. Found: 398.17310.

3.2 - Synthesis of bicyclic enamides 133–139 from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides 130–132

3.2.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides 130–132

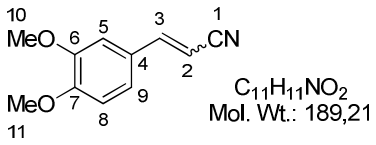
(1*S,2*S**)-*N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-iodocyclopropanecarboxamide (130).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with 3,4-dimethoxybenylamine (440 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 804 mg (94%) of amide **130** were obtained as a waxy solid.



130

IR 3308, 1645, 1550, 1518, 1261, 1225, 1157, 1139, 1105, 1020, 805, 748, 689 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 6.86 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.05 (br s, 1H, NH), 4.56 (dd, J = 14.5 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 4.35 (dd, J = 14.5 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.88 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.87 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 2.75 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.68 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.49 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.45 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1 (s, C_4), 149.1 (s, C_8), 148.4 (s, C_9), 130.8 (s, C_6), 120.2 (d, C_{11}), 111.3 (d, C_7), 111.0 (d, C_{10}), 56.0 (q, C_{12} or C_{13}), 55.9 (q, C_{13} or C_{12}), 43.9 (t, C_5), 20.7 (d, C_3), 14.8 (t, C_1), -14.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 234 (M–I^+, 26), 189 (12), 166 (63), 151 ($ArCH_2^+$, 56), 107 (27), 106 (17), 105 (19), 94 (15), 79 (28), 78 (23), 77 (24), 69 (100), 68 (46), 65 (31), 54 (22), 51 (21). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}INO_3Na$ (M+Na^+): 384.00671. Found: 384.00660.

3,4-Dimethoxyphenylpropenenitrile (S1). To a suspension of NaH (868 mg, 60% dispersion in mineral oil, 21.7 mmol, 1.2 equiv) in THF (36 mL) at rt, were successively added dimethoxycyanomethylphosphonate (3.36 mL, 21.7 mmol, 1.2 equiv) dropwise and 3,4-dimethoxybenzaldehyde (3.00 g, 18.1 mmol) portionwise. After 1.5 h stirring at rt, the reaction mixture was poured in NH_4Cl and H_2O and Et_2O were added. The layers were separated and the organic phase was successively washed with H_2O and NaCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 3.35 g (98%) of nitrile **S1** as a white solid and as a 10/90 mixture of geometric isomers.



S1

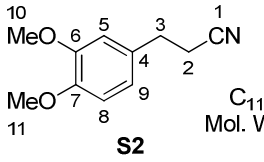
(*Z*/*E* = 10/90)

Mp = 95 °C; **IR** 2207, 1617, 1597, 1581, 1510, 1465, 1423, 1344, 1316, 1263, 1233, 1160, 1140, 1016, 960, 868, 794, 747, 617 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.26 (dd, J = 8.4 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_9), 7.03 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H_3), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_8), 5.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H_2), 3.94 (s, 3H, H_{10} or H_{11}), 3.93 (s, 3H, H_{11} or H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3 (s, C_6), 148.9 (s, C_7), 148.3 (d, C_3), 126.7 (s, C_4), 124.0 (d, C_9), 118.1 (s, C_1), 110.7 (d, C_8), 110.4 (d, C_5), 91.9 (d, C_2), 56.0 (q, C_{10} or C_{11}), 55.9 (q, C_{11} or C_{10}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 189 ($M^{+\bullet}$, 100), 174 (36), 146 (40), 128 (15), 118 (38), 117 (20), 116 (16), 103 (26), 91 (38), 89 (22), 77 (19), 76 (38), 75 (10), 65 (10), 63 (13), 51 (14), 50 (15); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_3), 7.04 (dd, J = 8.3 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_8), 5.72 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_2), 3.92 (s, 3H, H_{10} or H_{11}), 3.91 (s, 3H, H_{11} or H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.7 (s, C_6), 150.2 (d, C_3), 149.3 (s, C_7), 126.5 (s, C_4), 122.0 (d, C_9), 118.6 (s, C_1), 111.0 (d, C_8), 108.7 (d, C_5), 93.5 (d, C_2), 56.0 (q, C_{10} or C_{11}), 55.9 (q, C_{11} or C_{10}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 189 ($M^{+\bullet}$, 100), 174 (37), 146 (43), 128 (17), 118 (42), 117 (22), 116 (18), 103 (29), 91 (42), 89 (24), 77 (21), 76 (40), 75 (11), 65 (10), 63 (13), 51 (15), 50 (16). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{11}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 212.06820. Found: 212.06811.

3,4-Dimethoxyphenylpropanenitrile (S2).[327] To a solution of $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (33.5 mg, 0.238 mmol, 3 mol %) in toluene (8 mL) at rt, were successively added XantPhos (138 mg, 0.238 mmol, 3 mol%) and PMHS (1.90 mL, 31.7 mmol, 4.0 equiv). After 30 min stirring at rt, nitrile **S1** (1.50 g, 7.93 mmol) and *t*-BuOH (3.03 mL, 31.7 mmol, 4.0 equiv) were

[327] Kim, D.; Park, B.-M.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1755–1757.

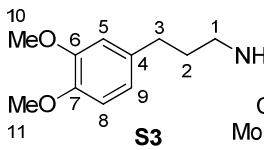
successively added. After 1.5 h stirring at rt, the resulting mixture was quenched by addition of H_2O, a 2.5 M aqueous solution of NaOH (50 mL) and Et_2O (10 mL). After 45 min of vigorous stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with NaCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford 1.42 g (94%) of nitrile **S2** as a white waxy solid.



S2 $C_{11}H_{13}NO_2$ Mol. Wt.: 191,23

IR 2242, 1592, 1515, 1470, 1450, 1420, 1344, 1257, 1236, 1153, 1137, 1026, 891, 860, 801, 760, 640 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_8), 6.78 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_5), 3.89 (s, 3H, H_{10} or H_{11}), 3.87 (s, 3H, H_{11} or H_{10}), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_3), 2.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 (s, C_6), 148.2 (s, C_7), 130.7 (s, C_4), 120.3 (d, C_9), 119.3 (s, C_1), 111.53 (d, C_8), 111.49 (d, C_5), 56.94 (q, C_{10} or C_{11}), 55.91 (q, C_{11} or C_{10}), 31.2 (t, C_3), 19.7 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 191 ($M^{+\bullet}$, 22), 152 (10), 151 (100), 135 (5), 108 (11), 107 (18), 106 (6), 105 (8), 91 (8), 90 (5), 79 (6), 78 (9), 77 (11), 65 (11), 51 (9).

3,4-Dimethoxyphenylpropan-1-amine (S3).[328] To a suspension of $LiAlH_4$ (417 mg, 11.0 mmol, 3.0 equiv) in Et_2O (15 mL) at rt, was added dropwise a solution of nitrile **S2** (700 mg, 3.66 mmol) in Et_2O (7 mL). After 1 h stirring at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and cautiously treated successively with a solution of H_2O (0.4 mL) in THF (1.5 mL), a 15 % aqueous solution of NaOH (0.8 mL) and H_2O (1.2 mL). The resulting mixture was diluted with Et_2O to give a white suspension which was filtered through a Celite pad. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 686 mg (96%) of amine **S3** as a yellow oil.



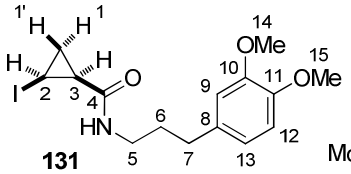
S3 $C_{11}H_{17}NO_2$ Mol. Wt.: 195,26

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_8), 6.73–6.72 (m, 1H, H_9), 6.72 (s, 1H, H_5), 3.85 (s, 3H, H_{10} or H_{11}), 3.87 (s, 3H, H_{11} or H_{10}), 2.73 (apparent t, J = 7.4 Hz, 2H, H_1), 2.61 (apparent t, J = 7.6 Hz, 2H, H_3), 1.76 (apparent quint, J = 6.8 Hz, 2H, H_2), 1.27 (br s, 2H, NH_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.8 (s, C_6), 147.1 (s, C_7), 134.8 (s, C_4), 120.1 (d, C_9), 111.7 (d, C_5), 111.2 (d, C_8), 55.9 (q, C_{10} or C_{11}), 55.8 (q, C_{11} or C_{10}), 41.8

[328] Karim, M. A.; Linnell, W. H.; Sharp, L. K. *J. Pharm. Pharmacol.* **1960**, *12*, 82–86.

(t, C_1), 35.6 (t, C_2), 32.9 (t, C_3). Spectral data matched with those previously reported.[329]

(1*S,2*S**)-*N*-[3-(3,4-Dimethoxyphenylpropyl)]-2-iodocyclopropanecarboxamide (131).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with the primary amine **S3** (553 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 23 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 788 mg (86%) of amide **131** were obtained as a white solid.

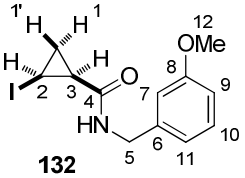


131 $C_{15}H_{20}INO_3$
Mol. Wt.: 389,23

Mp = 95 °C; **IR** 3288, 1641, 1544, 1516, 1472, 1421, 1258, 1226, 1190, 1155, 1139, 1027, 955, 858, 810, 767, 627 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{12}), 6.73–6.71 (m, 2H, H_9+H_{13}), 5.92 (br t, J = 4.9 Hz, 1H, NH), 3.85 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.83 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.44–3.36 (m, 1H, H_5), 3.33–3.25 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.70 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_7), 1.84 (apparent quint, J = 7.2 Hz, 2H, H_6), 1.61 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.44–1.36 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_4), 148.8 (s, C_{10}), 147.2 (s, C_{11}), 134.1 (s, C_8), 120.1 (d, C_{13}), 111.7 (d, C_9), 111.2 (d, C_{12}), 55.9 (q, C_{14} or C_{15}), 55.8 (q, C_{15} or C_{14}), 39.7 (t, C_5), 32.8 (t, C_7), 31.6 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.5 (t, C_1), -14.0 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 389 ($M^{+\bullet}$, 65), 178 ($ArCH_2CH{=}CH_2^{+\bullet}$, 51), 177 (20), 163 (20), 152 (33), 151 (DMB^+, 97), 147 (36), 121 (22), 107 (41), 98 (61), 91 (37), 79 (23), 78 (21), 77 (36), 69 (83), 68 (100), 65 (21), 55 (31). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{20}INO_3Na$ ($M+Na^+$): 412.03801. Found: 412.03830.

(1*S,2*S**)-*N*-(3-Methoxybenzyl)-2-iodocyclopropanecarboxamide (132).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with 3-methoxybenylamine (372 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 17 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 717 mg (92%) of amide **132** were obtained as a white solid.

[329] Wittig, T. W.; Enzensperger, C.; Lehmann, J. *Heterocycles* **2003**, *60*, 887–898.



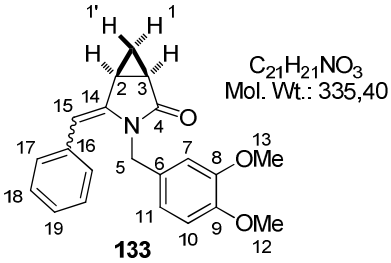
132

$C_{12}H_{14}INO_2$
Mol. Wt.: 331,15

Mp = 106 °C; **IR** 3275, 1647, 1561, 1484, 1454, 1424, 1397, 1350, 1255, 1229, 1155, 1145, 1049, 1033, 927, 782, 690 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (dd, apparent t, J = 7.9 Hz, 1H, H_{10}), 6.91 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{11}), 6.89 (m, 1H, H_7), 6.82 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_9), 6.06 (br s, 1H, NH), 4.55 (dd, J = 14.7 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_5), 4.43 (dd, J = 14.7 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 2.75 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.66 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.49 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.45 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2 (s, C_4), 159.9 (s, C_8), 139.7 (s, C_6), 129.7 (d, C_{10}), 120.2 (d, C_{11}), 113.3 (d, C_7), 113.2 (d, C_9), 55.3 (q, C_{12}), 44.0 (t, C_5), 20.7 (d, C_3), 14.8 (t, C_1), -14.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 204 ($M–I^+$, 37), 159 (17), 136 (100), 121 (42), 109 (13), 92 (11), 91 (37), 78 (32), 77 (31), 69 (87), 68 (39), 65 (23), 63 (10), 51 (10). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{14}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 353.99614. Found: 353.99626.

3.2.2 - Synthesis of enamides 133–139 by copper-free Sonogahsira coupling and 5-*exo*-dig cyclization

(1*R,5*S**)-4-Benzylidene-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (133).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **130** (96.3 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 79.8 mg (89%) of enamide **133** (*Z*/*E* = 75/25) were isolated as an orange oil.



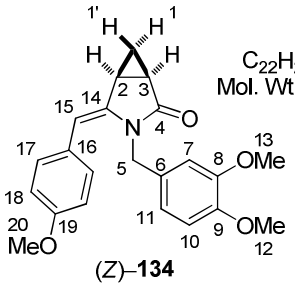
133

$C_{21}H_{21}NO_3$
Mol. Wt.: 335,40

IR 1716, 1662, 1514, 1447, 1348, 1261, 1237, 1156, 1140, 1027, 954, 909, 814, 750, 701, 665, 627, 601 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.37–7.32 (m, 2H, H_{17}), 7.30–7.25 (m, 1H, H_{19}), 7.17–7.14 (m, 2H, H_{18}), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.18 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 5.87 (br s, 1H, H_{15}), 4.74 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, H_5), 4.13 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.75 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.65 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 2.55 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.5 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.5 Hz, 1H, H_2),

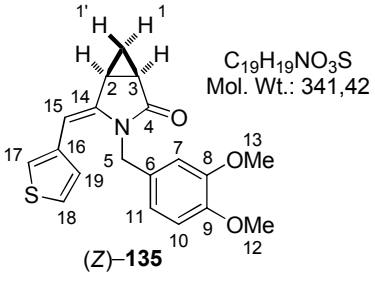
2.29 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.24 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.3 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.66 (ddd, apparent q, J = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.5 (s, C_4), 149.9 (s, C_8), 149.5 (s, C_9), 140.1 (s, C_{16}), 137.3 (s, C_6), 130.7 (s, C_{14}), 130.6 (d, 2C, C_{18}), 128.7 (d, 2C, C_{17}), 127.2 (d, C_{19}), 120.2 (d, C_{11}), 112.5 (d, C_{10}), 112.0 (d, C_7), 104.0 (d, C_{15}), 56.1 (q, C_{12} or C_{13}), 55.9 (q, C_{13} or C_{12}), 44.2 (t, C_5), 19.5 (d, C_3), 19.3 (d, C_2), 14.5 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 335 ($M^{+\bullet}$, 13), 152 (10), 151 (DMB^+, 100), 108 (4), 107 (11), 106 (5), 91 (5), 90 (4), 78 (5), 77 (4), 65 (4); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.44–7.42 (m, 2H, H_{17}), 7.37–7.32 (m, 2H, H_{18}), 7.20–7.14 (m, 1H, H_{19}), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_7), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.87 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.96 (br s, 1H, H_{15}), 4.70 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 1H, H_5), 4.62 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.81 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.80 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 2.82 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.8 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.34 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 5.7 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.57 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 1.00 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.4 (s, C_4), 150.5 (s, C_8), 149.7 (s, C_9), 142.6 (s, C_{16}), 137.8 (s, C_6), 130.5 (s, C_{14}), 129.2 (d, 2C, C_{18}), 128.9 (d, 2C, C_{17}), 126.3 (d, C_{19}), 120.4 (d, C_7), 112.8 (d, C_{11}), 112.1 (d, C_{10}), 104.2 (d, C_{15}), 56.14 (q, C_{12} or C_{13}), 56.11 (q, C_{13} or C_{12}), 43.3 (t, C_5), 20.9 (d, C_3), 17.7 (d, C_2), 16.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 335 ($M^{+\bullet}$, 12), 152 (10), 151 (DMB^+, 100), 108 (4), 107 (11), 106 (5), 91 (6), 90 (4), 78 (4), 77 (4), 65 (5). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{21}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 358.14136. Found: 358.14103.

(1*R,5*S**)-3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(*Z*)-(4-methoxybenzylidene)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (134).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **130** (96.3 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-4-methoxybenzene (53.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 200 °C, 40 min). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 85.9 mg (94%) of enamide (*Z*)–**134** (*Z*/*E* > 95/5) were isolated as an orange oil.



IR 1715, 1663, 1606, 1509, 1463, 1349, 1238, 1174, 1156, 1140, 1027, 954, 909, 831, 813, 755, 665, 617, 600 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.02 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.86 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.19 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 5.76 (br s, 1H, H_{15}), 4.69 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, H_5), 4.12 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.72 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 3.62 (s, 3H, H_{20}), 2.48 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_2), 2.23 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.18 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.60 (ddd, apparent q, J = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ176.4 (s, C_4), 159.3 (s, C_{19}), 149.9 (s, C_8), 149.4 (s, C_9), 139.4 (s, C_{16}), 131.7 (d, 2C, C_{17}), 130.8 (s, C_{14}), 129.3 (s, C_6), 120.1 (d, C_{11}), 114.1 (d, 2C, C_{18}), 112.5 (d, C_{10}), 111.9 (d, C_7), 103.7 (d, C_{15}), 56.1 (q, C_{12} or C_{13}), 55.9 (q, C_{13} or C_{12}), 55.6 (q, C_{20}), 44.2 (t, C_5), 19.6 (d, C_3), 19.3 (d, C_2), 14.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 365 ($M^{+\bullet}$, 16), 152 (10), 151 (DMB^+, 100), 108 (4), 107 (10), 106 (5), 91 (5), 78 (4), 77 (4), 65 (4). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 388.15193. Found: 388.15239.

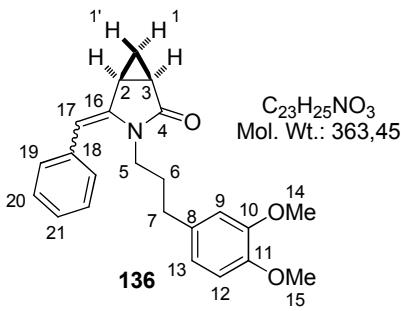
(1*R,5*S**)-3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(*Z*)-(thiophen-3-ylmethylidene)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (135).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **130** (96.3 mg, 0.267 mmol) and 3-ethynylthiophene (41.0 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization of the in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50 then 40/60), 85.1 mg (94%) of enamide (*Z*)–**135** (Z/*E* > 95/5) were isolated as an orange oil.



IR 1715, 1666, 1514, 1262, 1236, 1155, 1140, 1026, 953, 810, 763, 683, 656, 620 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ7.43 (dd, J = 5.1 Hz and J = 2.8 Hz, 1H, H_{18}), 7.12 (m, 1H, H_{17}), 6.91 (br d, J = 5.5 Hz, 1H, H_{19}), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.27 (dd, J = 8.2 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{11}), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 5.71 (br s, 1H, H_{15}), 4.77 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, H_5),

4.25 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.76 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.70 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 2.57–2.53 (m, 1H, H_2), 2.28 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.24 (m, 1H, H_1), 0.68 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.3 (s, C_4), 149.9 (s, C_8), 149.4 (s, C_9), 140.6 (s, C_{16}), 137.2 (s, C_6), 130.8 (s, C_{14}), 130.6 (d, C_{19}), 125.5 (d, C_{18}), 123.8 (d, C_{17}), 120.0 (d, C_{11}), 112.4 (d, C_{10}), 111.9 (d, C_7), 98.3 (d, C_{15}), 56.0 (q, C_{12} or C_{13}), 55.9 (q, C_{13} or C_{12}), 44.0 (t, C_5), 19.5 (d, C_3), 19.3 (d, C_2), 14.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 341 ($M^{+\bullet}$, 10), 152 (11), 151 (DMB^+, 100), 107 (17), 106 (10), 91 (10), 79 (7), 78 (11), 77 (9), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{19}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 364.09779. Found: 364.09783.

(1*R,5*S**)-4-Benzylidene-3-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (136).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **131** (104 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (49.3 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 45 min). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 60/40), 89.9 mg (93%) of enamide **136** (*Z*/*E* = 75/25) were isolated as an orange oil.

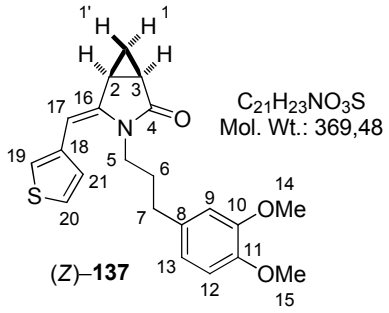


136 $C_{23}H_{25}NO_3$
Mol. Wt.: 363,45

IR 1716, 1661, 1515, 1462, 1351, 1308, 1260, 1234, 1155, 1140, 1028, 1006, 873, 811, 763, 733, 702, 614 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.37–7.32 (m, 2H, H_{19}), 7.28–7.22 (m, 3H, H_{20}+H_{21}), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{12}), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.45 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{13}), 5.87 (br s, 1H, H_{17}), 3.76 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.73 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.49 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_5), 2.98 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 9.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.51 (m, 1H, H_2), 2.17 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.97 (ddd, J = 12.1 Hz, J = 9.9 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_7), 1.84 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 9.7 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.32–1.16 (m, 3H, H_1+H_6), 0.73 (ddd, apparent q, J = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.0 (s, C_4), 150.2 (s, C_{10}), 148.5 (s, C_{11}), 140.5 (s, C_{16}), 137.3 (s, C_{18}), 134.9 (s, C_8), 130.5 (d, 2C, C_{20}), 128.7 (d, 2C, C_{19}), 127.3 (d, C_{21}), 120.8 (d, C_{13}), 113.0 (d, C_9),

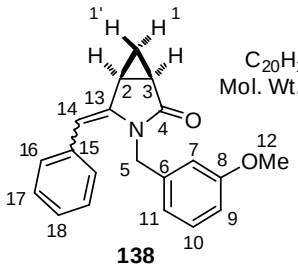
112.9 (d, C_{12}), 103.0 (d, C_{17}), 56.2 (q, C_{14} or C_{15}), 56.0 (q, C_{15} or C_{14}), 41.1 (t, C_5), 33.0 (t, C_7), 30.3 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.5 (d, C_2), 16.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 363 ($M^{+\bullet}$, 7), 273 (23), 272 (M–Bn^+, 100), 198 (M–$CH_2CH_2Ar^+$, 37), 178 ($ArCH_2CH{=}CH_2{}^{+\bullet}$, 29), 177 (80), 170 (M–$CH_2DMB^+$, 40), 151 ($DMB^+$, 28), 134 (33), 128 (21), 115 (47), 107 (38), 103 (22), 94 (16), 91 (81), 80 (23), 79 (17), 78 (15), 77 (34), 65 (26), 55 (24); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.47–7.44 (m, 2H, H_{19}), 7.37–7.32 (m, 2H, H_{20}), 7.17 (m, 1H, H_{21}), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{12}), 6.75–6.73 (m, 1H, H_{13}), 5.81 (br s, 1H, H_{17}), 3.78 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.75 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.59–3.40 (m, 2H, H_5), 2.74 (m, 1H, H_2), 2.20–2.15 (m, 1H, H_3), 2.00–1.92 (m, 1H, H_7), 1.88–1.80 (m, 1H, $H_{7'}$), 1.40 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 8.0 Hz, and J = 4.4 Hz, 1H, H_1), 1.32–1.16 (m, 2H, H_6) (overlap with major isomer), 0.88 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.0 (s, C_4), 150.3 (s, C_{10}), 148.7 (s, C_{11}), 142.9 (s, C_{16}), 137.9 (s, C_{18}), 135.0 (s, C_8), 129.2 (d, 2C, C_{20}), 128.9 (d, 2C, C_{19}), 126.2 (d, C_{21}), 121.1 (d, C_{13}), 113.4 (d, C_9), 113.0 (d, C_{12}), 102.9 (d, C_{17}), 56.2 (q, C_{14} or C_{15}), 56.1 (q, C_{15} or C_{14}), 39.4 (t, C_5), 33.2 (t, C_7), 29.6 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.6 (d, C_2), 17.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 363 ($M^{+\bullet}$, 19), 273 (21), 272 (M–Bn^+, 100), 198 (M–$CH_2CH_2Ar^+$, 30), 178 (22), 177 (71), 170 (M–CH_2DMB^+, 42), 151 (DMB^+, 31), 134 (32), 128 (14), 115 (41), 107 (36), 103 (21), 94 (23), 91 (54), 79 (21), 78 (22), 77 (39), 65 (19), 55 (19). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{25}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 386.17266. Found: 386.17304.

(1*R,5*S**)-3-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]-4-(*Z*)-(thiophen-3-ylmethylidene)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (137).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **131** (104 mg, 0.267 mmol) and 3-ethynyl-thiophene (41.0 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 87.9 mg (89%) of enamide (*Z*)–**137** (Z/*E* > 95/5) were isolated as an orange oil.



IR 1715, 1664, 1514, 1260, 1234, 1155, 1140, 1028, 1005, 859, 808, 763, 618 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ7.50 (dd, J = 4.9 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_{20}), 7.25 (m, 1H, H_{19}), 7.07 (br d, J = 4.9 Hz, 1H, H_{21}), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{12}), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.56 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{13}), 5.73 (br s, 1H, H_{17}), 3.81 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.78 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.55 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.1 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 3.11 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 9.8 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.55 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.8 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.20 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 2.11 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 10.0 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_7) (partial overlap with solvent signal), 2.01 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 9.0 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.43–1.25 (m, 3H, H_1+H_6), 0.76 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.9 (s, C_4), 150.3 (s, C_{10}), 148.7 (s, C_{11}), 141.5 (s, C_{16}), 137.3 (s, C_{18}), 135.1 (s, C_8), 130.6 (d, C_{21}), 125.8 (d, C_{20}), 123.8 (d, C_{19}), 120.9 (d, C_{13}), 113.2 (d, C_9), 113.1 (d, C_{12}), 97.3 (d, C_{17}), 56.3 (q, C_{14} or C_{15}), 56.1 (q, C_{15} or C_{14}), 41.0 (t, C_5), 33.3 (t, C_7), 30.6 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.6 (d, C_2), 16.1 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 369 ($M^{+\bullet}$, 22), 273 (18), 272 (M–3-ThCH_2^+, 100), 204 (40), 178 (ArCH_2CH=$CH_2^{+\bullet}$, 20), 177 (69), 151 (DMB^+, 38), 147 (36), 135 (25), 134 (40), 121 (23), 115 (23), 108 (20), 107 (47), 106 (23), 97 (32), 91 (57), 80 (23), 79 (27), 78 (34), 77 (42), 65 (31), 55 (21). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 392.12909. Found: 392.12966.

(1*R,5*S**)-4-Benzylidene-3-(3-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (138).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropane-carboxamide **132** (88.3 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 1.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 60/40), 68.3 mg (84%) of enamide **138** (*Z*/*E* = 75/25) were isolated as an orange oil.



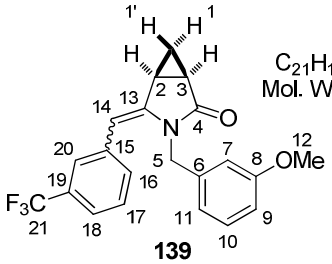
$C_{20}H_{19}NO_2$
Mol. Wt.: 305,37

138

IR 1716, 1662, 1598, 1586, 1489, 1445, 1346, 1261, 1154, 1040, 953, 922, 815, 764, 754, 700, 626 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.36–7.23 (m, 3H, H_{16}+H_{18}), 7.12–7.07 (m, 2H, H_{17}), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.73 (dd, J = 7.8 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_9), 6.23 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{11}), 6.10 (dd, apparent t, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 5.88 (br s, 1H, H_{14}), 4.74 (d, AB syst, J = 15.3 Hz, 1H, H_5), 4.21 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.68 (s, 3H, H_{12}), 2.58 (dddd, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_2), 2.31 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_3), 1.27 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.74 (ddd, apparent q, J = 3.5 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.4 (s, C_4), 160.5 (s, C_8), 140.0 (s, C_{13}), 139.7 (s, C_{15}), 137.1 (s, C_6), 130.6 (d, 2C, C_{17}), 130.0 (d, C_{10}), 128.6 (d, 2C, C_{16}), 127.2 (d, C_{18}), 119.9 (d, C_{11}), 113.6 (d, C_9), 113.2 (d, C_7), 104.0 (d, C_{14}), 55.4 (q, C_{12}), 44.6 (t, C_5), 19.6 (d, C_3), 19.5 (d, C_2), 14.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 305 ($M^{+\bullet}$, 42), 304 (10), 186 (8), 141 (8), 129 (9), 128 (11), 122 (10), 121 ($ArCH_2^+$, 100), 115 (14), 91 (57), 89 (13), 78 (31), 77 (30), 65 (23), 63 (8), 55 (8), 51 (10); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.44–7.42 (m, 2H, H_{16}), 7.36–7.23 (m, 3H, H_{10}+H_{17}), 7.18 (m, 1H, H_{18}), 6.91–6.89 (m, 2H, H_7+H_{11}), 6.85 (br dd, J = 8.2 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_9), 5.92 (br s, 1H, H_{14}), 4.74 (d, AB syst, J = 16.1 Hz, 1H, H_5), 4.68 (d, AB syst, J = 16.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 2.87–2.83 (m, 1H, H_2), 2.35 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 5.7 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.58 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 1.03 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.3 (s, C_4), 161.0 (s, C_8), 142.6 (s, C_{13}), 139.7 (s, C_{15}), 137.7 (s, C_6), 130.5 (d, C_{10}), 129.2 (d, 2C, C_{17}), 128.9 (d, 2C, C_{16}), 126.4 (d, C_{18}), 120.1 (d, C_{11}), 113.8 (d, C_7), 113.3 (d, C_9), 104.1 (d, C_{14}), 55.5 (q, C_{12}), 43.5 (t, C_5), 20.9 (d, C_3), 17.8 (d, C_2), 16.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 305 ($M^{+\bullet}$, 42), 304 (9), 186 (7), 141 (8), 129 (9), 128 (10), 122 (10), 121 ($ArCH_2^+$, 100), 115 (16), 91 (58), 89 (14), 78 (36), 77 (32), 65 (26), 63 (9), 55 (11), 51 (11). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 328.13080. Found: 328.13090.

(1*R,5*S**)-3-(3-Methoxybenzyl)-4-(3-trifluoromethylbenzylidene)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (139).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **132** (88.3 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-3-(trifluoromethyl)benzene (59.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol,

9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.50 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 95.0 mg (96%) of enamide **139** (*Z*/*E* = 40/60) were isolated as an orange oil.



$C_{21}H_{18}F_3NO_2$
Mol. Wt.: 373,37

139

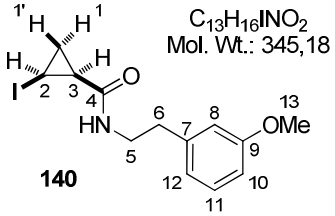
IR 1717, 1650, 1602, 1586, 1324, 1161, 1119, 1072, 1042, 954, 887, 816, 767, 700, 658 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.56 (m, 1H, H_{18}), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{17}), 7.34 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{16}), 7.29–7.26 (m, 1H, H_{20}), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_{10}), 6.71 (dd, J = 7.9 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_9), 6.13 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{11}), 6.03–6.02 (m, 1H, H_7), 5.89 (br s, 1H, H_{14}), 4.72 (d, AB syst, J = 15.9 Hz, 1H, H_5), 4.20 (d, AB syst, J = 16.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.68 (s, 3H, H_{12}), 2.67 (dddd, J = 7.4 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_2), 2.37 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_3), 1.36 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.92 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.3 (s, C_4), 160.6 (s, C_8), 141.4 (s, C_{13}), 139.0 (s, C_{15}), 138.2 (s, C_6), 134.3 (d, C_{16}), 130.6 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.7 Hz, C_{19}), 130.0 (d, C_{10}), 129.3 (d, C_{17}), 126.9 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.65 Hz, C_{20}), 125.3 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, C_{21}), 123.7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.95 Hz, C_{18}), 119.2 (d, C_{11}), 113.3 (d, C_9), 112.7 (d, C_7), 102.2 (d, C_{14}), 55.3 (q, C_{12}), 44.8 (t, C_5), 19.9 (d, C_3), 19.7 (d, C_2), 15.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 373 ($M^{+\bullet}$, 17), 372 (5), 186 (7), 122 (10), 121 ($ArCH_2^+$, 100), 91 (40), 89 (5), 78 (20), 77 (20), 65 (15), 55 (6), 51 (7); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.74 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{16}), 7.70 (br s, 1H, H_{20}), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{17}), 7.49 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{18}), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.93–6.89 (m, 2H, H_7+H_{11}), 6.86 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_9), 6.03 (br s, 1H, H_{14}), 4.78 (d, AB syst, J = 15.8 Hz, 1H, H_5), 4.69 (d, AB syst, J = 15.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 2.88 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.8 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.41 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.7 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.65 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 1.11 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.4 (s, C_4), 161.0 (s, C_8), 144.6 (s, C_{13}), 139.4 (s, C_{15}), 139.0 (s, C_6), 132.2 (d, C_{16}), 131.1 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.8 Hz, C_{19}), 130.6 (d, C_{10}), 130.2 (d, C_{17}), 125.4 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, C_{21}), 125.2 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.91 Hz, C_{20}), 122.7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.73 Hz, C_{18}), 120.1 (d, C_{11}), 113.8 (d, C_7), 113.4 (d, C_9), 102.7 (d, C_{14}), 55.5 (q, C_{12}), 43.5 (t, C_5), 21.0 (d, C_3), 17.7 (d, C_2), 17.1 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 373 ($M^{+\bullet}$, 19), 372 (5), 186 (7), 122 (10), 121 ($ArCH_2^+$, 100),

92 (4), 91 (36), 89 (4), 78 (16), 77 (17), 65 (13), 55 (5), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{18}F_3NO_2Na$ ($M+Na^+$): 396.11818. Found: 396.11873.

3.3 - Synthesis of bicyclic enamides 146–152 from *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides 140–145

3.3.1 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamides 140–142

(1*S,2*S**)-2-Iodo-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclopropanecarboxamide (140).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (347 mg, 1.61 mmol) with 3-methoxyphenylethylamine (291 µL, 1.94 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (329 µL, 1.94 mmol, 1.2 equiv), EDCI (464 mg, 2.42 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (7.85 mg, 58.1 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (15 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 514 mg (92%) of amide **140** were obtained as a pale yellow solid.

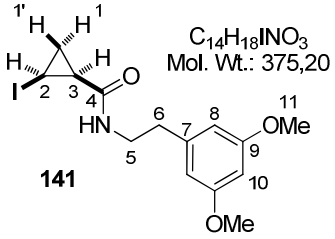


$C_{13}H_{16}INO_2$
Mol. Wt.: 345,18
140

Mp = 100 °C; **IR** 3244, 1634, 1601, 1551, 1264, 1228, 1166, 1158, 1031, 965, 860, 787, 740, 693 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 7.5 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.83 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{12}), 6.80–6.77 (m, 2H, H_8+H_{10}), 5.80 (br s, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, H_{13}), 3.69–3.61 (m, 1H, H_5), 3.57–3.49 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.87–2.80 (m, 2H, H_6), 2.71 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.59 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_3), 1.45 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.41 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_4), 159.8 (s, C_9), 140.5 (s, C_7), 129.6 (d, C_{11}), 121.1 (d, C_{12}), 114.4 (d, C_8), 111.9 (d, C_{10}), 55.2 (q, C_{13}), 41.0 (t, C_5), 36.0 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.6 (t, C_1), –14.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 345 ($M^{+\bullet}$, 4), 195 ($IC_3H_4CO^+$, 8), 167 (2), 135 ($ArCH_2CH_2^+$, 11), 134 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 121 (6), 105 (3), 104 (4), 91 (11), 79 (3), 78 (7), 77 (7), 69 (3), 68 (26), 65 (5). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}INO_2Na$ ($M+Na^+$): 368.01179. Found: 368.01172.

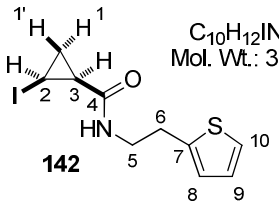
(1*S,2*S**)-*N*-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2-iodocyclopropanecarboxamide (141).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with 3,5-dimethoxyphenylethylamine (503 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70),

831 mg (94%) of amide **141** were obtained as a white solid.



Mp = 117 °C; **IR** 3244, 1634, 1601, 1551, 1264, 1228, 1166, 1158, 1031, 965, 860, 787, 740, 693 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H_8), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.78 (br s, 1H, NH), 3.79 (s, 6H, H_{11}), 3.70–3.61 (m, 1H, H_5), 3.56–3.47 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.82–2.78 (m, 2H, H_6), 2.72 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.59 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_3), 1.48–1.39 (m, 1H, H_1), 1.45 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3 (s, C_4), 160.9 (s, C_9), 141.2 (s, C_7), 106.8 (d, 2C, C_8), 98.5 (d, 2C, C_{10}), 55.3 (q, 2C, C_{11}), 40.9 (t, C_5), 36.3 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.6 (t, C_1), –14.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 375 ($M^{+\bullet}$, 8), 195 ($IC_3H_4CO^+$, 9), 165 ($ArCH_2CH_2^+$, 13), 164 ($ArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (7), 135 (14), 134 (5), 121(7), 105 (6), 91 (17), 79 (10), 78 (14), 77 (17), 69 (11), 68 (54), 65 (12), 51 (5). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}INO_3Na$ ($M+Na^+$): 398.02236. Found: 398.02276.

(1*S,2*S**)-2-Iodo-*N*-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]cyclopropanecarboxamide (142).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with 2-(thiophen-2-yl)ethylamine (338 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 715 mg (94%) of amide **142** were obtained as a white solid.

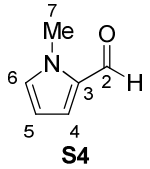


Mp = 112 °C; **IR** 3279, 1664, 1644, 1562, 1395, 1263, 1232, 1103, 1065, 1045, 1022, 936, 854, 844, 816, 714, 683, 642, 617 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, J = 5.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.96 (dd, J = 5.0 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_9), 6.89 (m, 1H, H_8), 5.93 (br s, 1H, NH), 3.70–3.60 (m, 1H, H_5), 3.58–3.51 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_6), 2.73 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 1.63 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.45 (ddd, apparent q, J = 6.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.43 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (s, C_4), 141.3 (s, C_7), 127.1 (d, C_9), 125.5 (d, C_8), 123.9 (d, C_{10}), 41.4 (t, C_5), 30.2 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), –14.2 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 321 ($M^{+\bullet}$, 4), 195 ($IC_3H_4CO^+$, 12), 167 (3), 112 (5), 111 (2-$ThCH_2CH_2^+$, 10), 110 (2-$ThCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100),

97 (20), 77 (3), 69 (5), 68 (36), 67 (3), 66 (3), 53 (8). **HRMS** calcd for $C_{10}H_{12}INOSNa$ ($M+Na^+$): 343.95765. Found: 343.95779.

3.3.2 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide 143

1-Methyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde (S4). To a solution of 1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde (2.00 g, 20.8 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C, were added MeI (2.50 mL, 31.2 mmol, 1.5 equiv) and NaH (60 % in mineral oil, 925 mg, 22.9 mmol, 1.1 equiv) portionwise. After 5.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution NH_4Cl (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 1.79 g (78%) of aldehyde **S4** as a pale yellow oil.

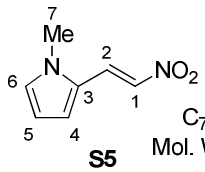


S4

C_6H_7NO
Mol. Wt.: 109,13

IR 1650, 1525, 1489, 1412, 1387, 1366, 1311, 1211, 1089, 1052, 886, 765, 741, 607 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H_2), 6.91 (dd, J = 4.0 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_4), 6.88 (br s, 1H, H_6), 6.21 (dd, J = 4.0 Hz and J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 3.95 (s, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.5 (s, C_2), 132.0 (d, C_6), 131.9 (s, C_3), 124.0 (d, C_4), 109.4 (d, C_5), 36.4 (q, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 110 ($M+H^+$, 4), 109 ($M^{+\bullet}$, 100), 108 (74), 81 (5), 80 (46), 78 (11), 64 (5), 55 (5), 54 (8), 53 (57), 52 (12), 51 (13), 50 (11).

1-Methyl-2-[(*E*)-2-nitroethenyl]-1*H*-pyrrole (S5). To a solution of aldehyde **S4** (1.71 g, 15.7 mmol) in nitromethane (20 mL) at rt, was added $AcONH_4$ (544 mg, 7.05 mmol, 0.45 equiv). After 34 h heating at reflux, the reaction mixture was cooled to rt, then H_2O (30 mL) and Et_2O (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 1.97 g (83%) of pyrrole **S5** as an orange solid.[330]



S5

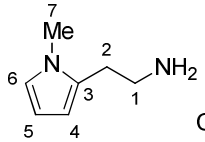
$C_7H_8N_2O_2$
Mol. Wt.: 152,15

Mp = 103 °C; **IR** 1608, 1556, 1528, 1466, 1407, 1304, 1243, 1063, 957, 815, 721, 655, 602 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_1), 7.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_2), 6.94 (dd, apparent br t, J = 1.8 Hz, 1H, H_6), 6.80 (dd, J = 4.1 Hz

[330] Khorana, N.; Smith, C.; Herrick-Davis, K.; Purohit, A.; Teitler, M.; Grella, B.; Dukat, M.; Glennon, R. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3930–3937.

and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 6.27 (dd, J = 4.1 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_5), 3.95 (s, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (d, C_2), 130.6 (d, C_6), 127.4 (d, C_1), 124.8 (s, C_3), 116.2 (d, C_4), 111.0 (d, C_5), 34.7 (q, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 110 ($M+H^+$, 4), 109 ($M^{+\bullet}$, 100), 108 (74), 81 (5), 80 (46), 78 (11), 64 (5), 55 (5), 54 (8), 53 (57), 52 (12), 51 (13), 50 (11). **HRMS** calcd for $C_7H_8N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 175.04780. Found: 175.04779.

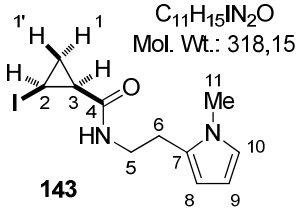
2-(1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)ethan-1-amine (S6). To a suspension of $LiAlH_4$ (2.86 g, 75.3 mmol, 6.0 equiv) in THF (150 mL) at 0 °C, was added a solution of pyrrole **S5** (1.91 g, 12.6 mmol) in THF (50 mL). After 3.5 h at rt, H_2O (2.9 mL), a 15% aqueous solution of NaOH 15% (5.8 mL) and H_2O (8.7 mL) were successively added carefully at 0 °C. The resulting mixture was diluted with Et_2O to give a white suspension which was filtered through Celite (Et_2O). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc/NH_4OH: 82/15/3) to afford 973 mg (62%) of amine **S6** as a yellow oil.[330]



S6 $C_7H_{12}N_2$ Mol. Wt.: 124,18

IR 3359, 1589, 1493, 1415, 1296, 1088, 1053, 1029, 1003, 892, 842, 773, 702, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (dd, apparent t, J = 2.4 Hz, 1H, H_6), 6.06 (dd, apparent t, J = 3.1 Hz, 1H, H_5), 5.93–5.92 (m, 1H, H_4), 3.55 (s, 3H, H_7), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_1), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_2), 1.37 (br s, 2H, NH_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 130.6 (s, C_3), 121.4 (d, C_6), 106.6 (d, C_5), 106.3 (d, C_4), 41.3 (t, C_1), 33.6 (q, C_7), 30.5 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 125 ($M+H^+$, 1), 124 ($M^{+\bullet}$, 14), 96 (4), 95 (59), 94 (100), 93 (11), 80 (5), 78 (4), 77 (3), 67 (7), 66 (3), 65 (6), 54 (3), 53 (13), 52 (4), 51 (3).

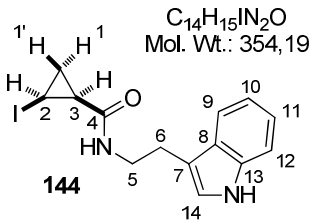
(1*S,2*S**)-2-Iodo-*N*-[2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)ethyl]cyclopropane-1-carboxamide (143).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with amine **S6** (351 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 15 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 669 mg (89%) of amide **143** were obtained as a white solid.



Mp = 93 °C; **IR** 3311, 1641, 1549, 1494, 1395, 1310, 1254, 1225, 1104, 1002, 940, 896, 815, 778, 686 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58 (dd, J = 6.9 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.07 (dd, J = 3.3 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_8), 5.98–5.96 (m, 1H, H_9), 5.98–5.96 (br s, 1H, NH), 3.66–3.49 (m, 2H, H_5), 3.58 (t, 3H, H_{11}), 2.83 (t, 2H, H_6), 2.72 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 1.61 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.47–1.39 (m, 1H, H_1), 1.45 (ddd, apparent q, J = 6.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168. (s, C_4), 129.7 (s, C_7), 121.9 (d, C_{10}), 106.8 (d, C_8), 106.5 (d, C_9), 39.0 (t, C_5), 33.7 (q, C_{11}), 26.7 (t, C_6), 20.6 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), –14.1 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 318 ($M^{+\bullet}$, 2), 108 ($HetArCH_2CH_2^+$, 9), 107 ($HetArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 106 (5), 95 (5), 94 (62), 93 (7), 92 (3), 80 (3), 79 (2), 78 (3), 77 (2), 68 (14), 67 (5), 66 (3), 65 (4), 54 (2), 53 (8), 52 (2), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{15}IN_2ONa$ ($M+Na^+$): 341.01213. Found: 341.01202.

3.3.3 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide 144

(1*S,2*S**)-*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)]-2-iodocyclopropanecarboxamide (144).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (500 mg, 2.36 mmol) with tryptamine (463 mg, 2.83 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (482 µL, 2.83 mmol, 1.2 equiv), EDCI (678 mg, 3.54 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (11.5 mg, 84.9 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 710 mg (85%) of amide **144** were obtained as a white solid.

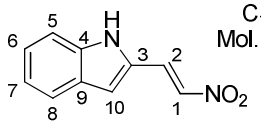


Mp = 144 °C; **IR** 3393, 3264, 1650, 1520, 1459, 1423, 1374, 1338, 1253, 1220, 1099, 1087, 1054, 1009, 932, 816, 798, 749, 666, 624 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.04 (br s, 1H, indole NH), 7.63 (m, apparent br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_9), 7.49 (br s, 1H, amide NH), 7.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 7.20 (m, 1H, H_{14}), 7.09 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 7.01 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 3.67–3.58 (m, 1H, H_5), 3.55–3.47 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.04–2.92 (m, 2H, H_6), 2.84 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 1.84 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.37 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_1), 1.31 (ddd, apparent td, J = 6.3 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) *some signals are splitted due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 168.8 (s, C_4), 137.8 and 137.6 (s, C_{13}), 128.62 and 128.59 (s, C_8), 123.5 and 123.3 (d, C_{14}), 122.1 (d, C_{11}),

119.4 (d+d, 2C, C_9+C_{10}), 113.42 and 113.37 (s, C_7), 112.2 and 112.1 (d, C_{12}), 41.3 (t, C_5), 26.8 (t, C_6), 20.7 (d, C_3), 14.6 (t, C_1), –12.8 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 144 ($HetArCH_2CH_2^+$, 19), 143 ($HetArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 131 (10), 130 (92), 128 (8), 103 (25), 102 (10), 77 (31), 68 (55). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{15}IN_2ONa$ ($M+Na^+$): 377.01213. Found: 377.01208.

3.3.4 - Preparation of *cis*-2-iodocyclopropanecarboxamide 145

(*E*)-2-Nitroethenyl-1*H*-indole (S7). To a solution of 1*H*-indole-2-carbaldehyde (500 mg, 3.44 mmol) in nitromethane (4.8 mL) was added $AcONH_4$ (120 mg, 1.55 mmol, 0.45 equiv). After 1.5 h stirring at reflux, the resulting mixture was cooled to rt, then diluted with H_2O and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford 500 mg (77%) of indole **S7** as a red solid.[331]



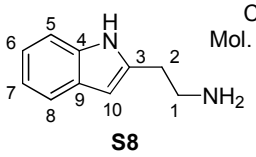
S7

Mp = 147 °C; **IR** 3326 (br), 2286, 1624, 1610, 1479, 1311, 1278, 1229, 1114, 971, 943, 803, 788, 749, 731, 639, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.71 (br s, 1H, NH), 8.01 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H_2), 7.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_1), 7.52 (dq, J = 8.0 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_8), 7.30 (dq, J = 8.3 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.15 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_6), 7.08 (br s, 1H, H_{10}), 6.96 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 140.2 (s, C_4), 135.7 (d, C_1), 130.2 (s, C_9), 130.1 (d, C_2), 129.3 (s, C_3), 126.5 (d, C_6), 122.6 (d, C_8), 121.5 (d, C_7), 114.1 (d, C_{10}), 112.5 (d, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 188 ($M^{+\bullet}$, 63), 156 (34), 155 (24), 145 (53), 141 (69), 140 (28), 130 (53), 129 (26), 117 (52), 116 (33), 115 ($HetAr^{+\bullet}$, 100), 114 (32), 104 (21), 103 (20), 102 (23), 90 (25), 87 (88), 77 (29), 63 (52), 62 (24), 51 (26), 50 (20).

1*H*-Indol-2-ylethan-1-amine (S8). To a suspension of $LiAlH_4$ (551 mg, 14.5 mmol, 6.0 equiv) in THF (35 mL) at 0 °C, was added dropwise a solution of indole **S7** (455 mg, 2.42 mmol) in THF (10 mL). After 3.5 h stirring at rt, H_2O (0.55 mL), a 15% aqueous solution of NaOH 15% (1.10 mL) and H_2O (1.65 mL) were successively added carefully at 0 °C. The resulting mixture was diluted with Et_2O and stirred to give a white suspension

[331] Spadoni, G.; Balsamini, C.; Bedini, A.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.; Tontini, A.; Tarzia, G.; Mor, M.; Plazzi, P. V.; Rivara, S.; Nonno, R.; Pannacci, M.; Lucini, V.; Fraschini, F.; Stankov, B. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3624–3634.

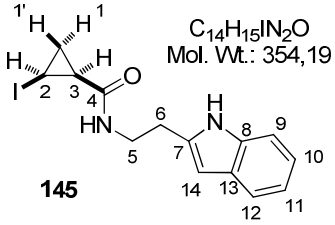
which was filtred through Celite (Et_2O). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH/NH_4OH: 85/15/4) to afford 286 mg (74%) of amine **S8** as a pale yellow solid.[331]



S8

Mp = 97 °C; **IR** 3347, 3280, 1661, 1588, 1549, 1454, 1420, 1341, 1284, 1216, 1127, 1009, 945, 876, 799, 751, 732, 627, 608 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (br s, 1H, indole NH), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_8), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_5), 7.11 (ddd, apparent td, J = 7.2 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_6), 7.06 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_7), 6.25 (s, 1H, H_{10}), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_1), 2.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H_2), 1.50 (br s, 2H, amine NH_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.4 (s, C_3), 135.9 (s, C_4), 128.5 (s, C_9), 120.9 (d, C_6), 119.7 (d, C_8), 119.5 (d, C_7), 110.5 (d, C_5), 99.7 (d, C_{10}), 41.6 (t, C_2), 31.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 160 ($M^{+\bullet}$, 21), 132 (4), 131 (76), 130 ($M–CH_2NH_2^+$, 100), 103 (19), 77 (31). **HRMS** calcd for $C_{10}H_{13}N_2$ ($M+H^+$): 161.10732. Found: 161.10722.

(1*S,2*S**)*N*-[2-(1*H*-Indol-2-yl)ethyl)]-2-iodocyclopropanecarboxamide (145).** This compound was prepared by coupling *cis*-2-iodocyclopropanecarboxylic acid **88** (457 mg, 2.15 mmol) with amine **S8** (414 mg, 2.58 mmol, 1.2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (440 µL, 2.58 mmol, 1.2 equiv), EDCI (619 mg, 3.23 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (10.5 mg, 77.5 µmol, 3.6 mol %) in CH_2Cl_2 (20 mL) (rt, 20 h). After work-up and purification by flash chromatography on silica (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 690 mg (90%) of amide **145** were obtained as a white solid.



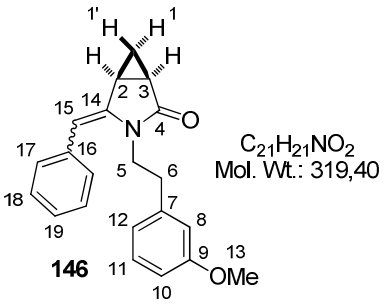
145

Mp = 169 °C; **IR** 3383, 3304, 1637, 1539, 1454, 1419, 1341, 1293, 1254, 1226, 1108, 961, 896, 844, 792, 749, 733, 626 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.15 (br s, 1H, indole NH), 7.61 (br s, 1H, amide NH), 7.50–7.47 (m, 1H, H_{12}), 7.35 (dq, J = 7.9 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_9), 7.06 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 7.00 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.31–6.30 (m, 1H, H_{14}), 3.75–3.58 (m, 2H, H_5), 3.06 (apparent t, J = 7.1 Hz, 2H, H_6), 2.87 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 1.88 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.41 (ddd, apparent td, J = 8.1 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_1), 1.34 (ddd, apparent td, J = 6.2 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 169.1 (s, C_4), 138.3 (s, C_7), 137.6 (s, C_8), 129.9 (s, C_{13}), 121.4 (d, C_{10}), 120.3 (d, C_{12}), 119.8 (d, C_{11}), 111.6 (d, C_9), 100.6 (d, C_{14}),

40.2 (t, C_5), 29.7 (t, C_6), 20.7 (d, C_3), 14.7 (t, C_1), -12.8 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 354 ($M^{+\bullet}$, 6), 144 ($HetArCH_2CH_2^+$, 13), 143 ($HetArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 131 (6), 130 (37), 128 (4), 117 (4), 115 (4), 103 (10), 102 (5), 89 (4), 77 (13), 69 (4), 68 (20). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{15}IN_2ONa$ ($M+Na^+$): 377.01213. Found: 377.01226.

3.3.5 - Synthesis of enamides 146–152

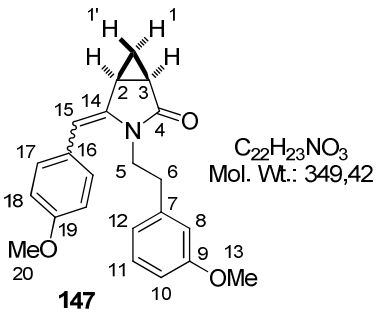
(1*R,5*S**)-4-Benzylidene-3-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (146).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropanecarboxamide **140** (92.0 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 70.3 mg (83%) of enamide **146** (*Z*/*E* = 85/15) were isolated as an orange oil.



IR 1716, 1661, 1599, 1585, 1490, 1454, 1351, 1310, 1258, 1153, 1042, 977, 921, 866, 816, 783, 751, 695, 673, 655, 625, 604 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.41–7.35 (m, 2H, H_{17}), 7.33–7.27 (m, 3H, H_{18}+H_{19}), 7.03 (dd, apparent t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.66 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.6 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 6.26 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{12}), 6.20 (dd, apparent br t, *J* = 2.9 Hz, 1H, H_8), 5.92 (br s, 1H, H_{15}), 3.77 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.4 Hz and *J* = 6.9 Hz, 1H, H_5), 3.68 (s, 3H, H_{13}), 3.19 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.2 Hz and *J* = 4.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.49 (dddd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.7 Hz and *J* = 0.6 Hz, 1H, H_2), 2.31 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 10.4 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.17–2.08 (m, 2H, H_3+$H_{6'}$), 1.14 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.46 (ddd, apparent q, *J* = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 160.7 (s, C_9), 140.6 (s, C_7), 140.5 (s, C_{14}), 137.6 (s, C_{16}), 130.6 (d, 2C, C_{17}), 130.1 (d, C_{11}), 128.9 (d, 2C, C_{18}), 127.5 (d, C_{19}), 121.8 (d, C_{12}), 114.6 (d, C_8), 113.1 (d, C_{10}), 103.4 (d, C_{15}), 55.6 (q, C_{13}), 42.3 (t, C_5), 34.3 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 319 ($M^{+\bullet}$, 20), 198 ($M–ArCH_2^+$, 7), 185 (5), 184 (6), 170 (5), 168 (5), 141 (9), 135 (11), 134 (100), 129 (5), 128 (9), 115 (15), 104 (5), 103 (9), 91 (17), 78 (8), 77 (12), 65 (7), 55 (5); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.49–7.46 (m, 2H, H_{17}), 7.41–7.35 (m, 1H, H_{19}), 7.22–7.18 (m, 3H, H_{11}+H_{18}), 6.86–6.81 (m, 2H, H_8+H_{12}), 6.78 (ddd, *J* = 8.2 Hz,

J = 2.5 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.98 (br s, 1H, H_{15}), 3.86 (ddd, apparent dt, J = 14.0 Hz and J = 8.4 Hz, 1H, H_5), 3.77 (s, 3H, H_{13}), 3.64 (ddd, apparent dt, J = 13.8 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.86–2.83 (m, 2H, H_6), 2.70 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.7 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.17–2.08 (m, 1H, H_3), 1.38 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.9 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.68 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.0 (s, C_4), 160.9 (s, C_9), 142.8 (s, C_7), 141.2 (s, C_{14}), 138.0 (s, C_{16}), 130.3 (d, C_{11}), 129.3 (d, 2C, C_{17} or C_{18}), 129.1 (d, 2C, C_{18} or C_{17}), 126.4 (d, C_{19}), 122.1 (d, C_{12}), 115.4 (d, C_8), 112.9 (d, C_{10}), 103.3 (d, C_{15}), 55.5 (q, C_{13}), 40.9 (t, C_5), 33.8 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.5 (d, C_2), 16.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 319 ($M^{+\bullet}$, 19), 198 (M–$ArCH_2^+$, 7), 185 (4), 184 (6), 170 (5), 168 (4), 141 (8), 135 (11), 134 (100), 129 (5), 128 (8), 115 (14), 104 (5), 103 (9), 91 (17), 78 (7), 77 (11), 65 (7), 55 (6). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{21}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 342.14645. Found: 342.14642.

(1*R,5*S**)-4-(4-Methoxybenzylidene)-3-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (147).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **140** (92.0 mg, 0.267 mmol) and 1-ethynyl-4-methoxybenzene (53.5 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 3.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40), 73.3 mg (79%) of enamide **147** (*Z*/*E* = 93/7) were isolated as an orange oil.



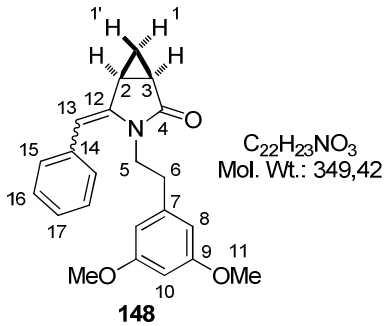
147

IR 1715, 1663, 1604, 1509, 1455, 1352, 1244, 1171, 1154, 1033, 977, 874, 831, 816, 785, 753, 693, 617, 603 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) *Only all signals corresponding to the major geometric isomer (Z)*–**147** *could be fully assigned unambiguously* δ 7.22 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{17}), 7.05 (dd, apparent t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{11}), 6.95 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.67 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 2.6 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 6.32 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{12}), 6.18 (dd, apparent br t, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 5.85 (br s, 1H, H_{15}), 3.82 (s, 3H, H_{13}), 3.75 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.6 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.68 (s, 3H, H_{20}), 3.20 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.47 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.5 Hz and J = 0.5 Hz, 1H, H_2), 2.33 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 10.2 Hz

and J = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.18–2.10 (m, 2H, H_3+$H_{6'}$), 1.13 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.46 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 160.7 (s, C_9), 159.6 (s, C_{19}), 140.7 (s, C_7), 139.9 (s, C_{14}), 131.7 (d, 2C, C_{17}), 130.0 (d, C_{11}), 129.6 (s, C_{16}), 121.9 (d, C_{12}), 114.7 (d, C_8), 114.4 (d, 2C, C_{18}), 113.0 (d, C_{10}), 103.1 (d, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.5 (q, C_{20}), 42.3 (t, C_5), 34.4 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 350 ($M+H^+$, 13), 349 ($M^{+\bullet}$, 55), 228 ($M–ArCH_2^+$, 19), 226 (5), 216 (5), 215 (33), 214 (14), 200 (15), 187 (10), 172 (9), 157 (8), 135 (23), 134 (100), 129 (9), 128 (17), 127 (7), 121 (17), 115 (10), 105 (10), 104 (8), 103 (13), 102 (7), 92 (7), 91 (28), 89 (7), 79 (10), 78 (15), 77 (22), 65 (12), 63 (5), 55 (9), 51 (6). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 372.15701. Found: 372.15708.

The presence of characteristic signals attribuable to the geometric isomer (*E*)–**147** were detected in the **^{1}H NMR** spectrum [5.93 (br s, 1H, H_{15}), 2.66 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.8 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 0.65 (ddd, apparent q, J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$)] and were used to quantify the minor geometric isomer although full unambiguous characterization of this latter compound was not possible.

(1*R,5*S**)-4-Benylidene)-3-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (148).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **141** (100 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 4 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 91.7 mg (98%) of enamide **148** (*Z*/*E* = 90/10) were isolated as an orange oil.

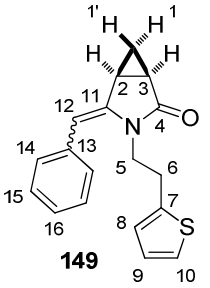


148

IR 1717, 1661, 1595, 1458, 1394, 1349, 1258, 1204, 1149, 1056, 977, 921, 832, 815, 753, 703, 604 cm^{-1}; (Z)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.45–7.41 (m, 2H, H_{15}), 7.35–7.33 (m, 3H, H_{16}+H_{17}), 6.26 (dd, apparent t, J = 2.3 Hz, 1H, H_{13}), 5.96 (s, 1H, H_{10}), 5.87 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H_8), 3.80 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.6 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_5), 3.71 (s, 6H, H_{11}), 3.22 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 10.3 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.54 (dddd, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_2), 2.32 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 10.7 Hz

and J = 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.20 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 2.12 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 10.3 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.20 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.54 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 161.7 (s, 2C, C_9), 141.3 (s, C_7), 140.5 (s, C_{12}), 137.6 (s, C_{14}), 130.6 (d, 2C, C_{15}), 128.9 (d, 2C, C_{16}), 127.5 (d, C_{17}), 107.2 (d, 2C, C_8), 103.3 (d, C_{10}), 99.5 (d, C_{13}), 55.7 (q, 2C, C_{11}), 42.3 (t, C_5), 34.5 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.3 (d, C_2), 15.6 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 ($M^{+\bullet}$, 22), 184 (M–$ArCH_2CH_2^+$, 12), 165 (20), 164 (100), 141 (18), 135 (15), 129 (12), 128 (20), 116 (13), 115 (36), 105 (11), 103 (18), 91 (42), 89 (13), 79 (17), 78 (23), 77 (36), 65 (22), 55 (18), 51 (10); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.53–7.50 (m, 2H, H_{15}), 7.351–7.31 (m, 1H, H_{16}), 7.24–7.19 (m, 2H, H_{17}), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H_8), 6.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.02 (s, 1H, H_{12}), 3.80 (s, 6H, H_{11}), 3.84–3.76 (m, 2H, H_5), 2.86–2.83 (apparent t, J = 7.1 Hz, 2H, H_6), 2.75 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.6 Hz, J = 3.7 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.22–2.18 (m, 1H, H_3), 1.16–1.40 (m, 1H, H_1), 0.74 (ddd, apparent q, J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 161.9 (s, 2C, C_9), 142.7 (s, C_7), 141.8 (s, C_{12}), 138.0 (s, C_{14}), 129.2 (d, 2C, C_{15} or C_{16}), 129.0 (d, 2C, C_{16} or C_{15}), 126.3 (d, C_{17}), 107.7 (d, C_8), 103.3 (d, C_{10}), 103.3 (d, C_{12}), 55.6 (q, 2C, C_{13}), 40.7 (t, C_5), 34.0 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.5 (d, C_2), 16.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 ($M^{+\bullet}$, 23), 184 (M–$ArCH_2CH_2^+$, 10), 165 (19), 164 (100), 141 (18), 135 (14), 129 (11), 128 (20), 116 (11), 115 (34), 105 (11), 103 (19), 91 (39), 89 (13), 79 (16), 78 (23), 77 (35), 65 (21), 55 (17), 51 (10). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 372.15701. Found: 372.15722.

(1*R,5*S**)-4-(Benzylidene)-3-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (149).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropane-carboxamide **142** (85.6 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 1 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20 then 70/30), 75.6 mg (96%) of enamide **149** (*Z*/*E* = 85/15) were isolated as an orange oil.

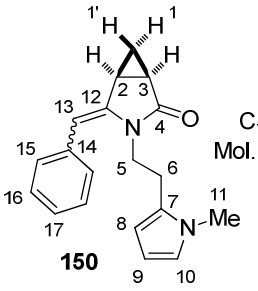


149

$C_{18}H_{17}NOS$
Mol. Wt.: 295,40

IR 1713, 1658, 1456, 1397, 1355, 1311, 1250, 1161, 1062, 998, 976, 838, 816, 751, 698, 660, 622 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.43–7.36 (m, 2H, H_{14}), 7.33–7.28 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.17 (dd, *J* = 5.2 Hz and *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.84 (dd, *J* = 5.1 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_9), 6.41 (dtd, apparent dq, *J* = 3.4 Hz and *J* = 1.0 Hz, 1H, H_8), 5.96 (br s, 1H, H_{12}), 3.83 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.7 Hz and *J* = 7.1 Hz, 1H, H_5), 3.25 (ddd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 9.5 Hz and *J* = 4.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.60–2.53 (m, 2H, H_2+H_6), 2.46 (dddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 7.2 Hz and *J* = 0.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.20 (ddd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_3), 1.19 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.51 (ddd, apparent q, *J* = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 140.9 (s, C_7 or C_{11}), 140.4 (s, C_{11} or C_7), 137.4 (s, C_{13}), 130.4 (d, 2C, C_{15}), 129.0 (d, 2C, C_{14}), 127.6 (d, C_9), 127.5 (d, C_{16}), 126.2 (d, C_8), 124.6 (d, C_{10}), 103.4 (d, C_{12}), 42.6 (t, C_5), 27.9 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M+H^+$, 5), 295 ($M^{+\bullet}$, 22), 198 (M–2-ThCH_2^+, 13), 185 (12), 184 (12), 141 (17), 129 (10), 128 (18), 115 (37), 111 (11), 110 (100), 103 (14), 97 (28), 91 (14), 89 (10), 77 (22), 65 (14), 55 (14), 53 (15), 51 (10); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.53–7.50 (m, 2H, H_{14}), 7.43–7.36 (m, 2H, H_{15}), 7.33–7.29 (m, 1H, H_{10}), 7.24–7.20 (m, 1H, H_{16}), 7.00–6.96 (m, 2H, H_8+H_9), 6.00 (br s, 1H, H_{12}), 3.91 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.4 Hz and *J* = 7.6 Hz, 1H, H_5), 3.72 (ddd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 8.0 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.16–3.11 (m, 2H, H_6), 2.77 (dddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.8 Hz and *J* = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.23–2.18 (m, 1H, H_3), 1.47 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.82 (ddd, apparent q, *J* = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.2 (s, C_4), 142.7 (s, C_{11} or C_7), 141.5 (s, C_7 or C_{11}), 137.9 (s, C_{13}), 129.2 (d, 2C, C_{14} or C_{15}), 129.0 (d, 2C, C_{15} or C_{14}), 127.8 (d, C_9), 126.5 (d, C_8), 126.4 (d, C_{16}), 124.8 (d, C_{10}), 103.2 (d, C_{12}), 41.2 (t, C_5), 27.8 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.6 (d, C_2), 16.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 295 ($M^{+\bullet}$, 23), 198 (M–2-ThCH_2^+, 15), 185 (12), 184 (8), 141 (16), 129 (4), 128 (18), 115 (37), 111 (8), 110 (100), 103 (16), 97 (30), 91 (11), 89 (4), 77 (21), 65 (8), 55 (13), 53 (18), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{17}NOSNa$ ($M+Na^+$): 318.09231. Found 318.09235.

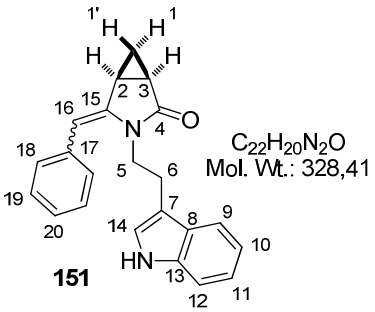
(1*R,5*S**)-4-(Benzylidene)-3-[2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (150).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **143** (84.8 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (100 °C, 4 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 60/40), 75.2 mg (97%) of enamide **150** (*Z*/*E* = 85/15) were isolated as an orange oil.



150 $C_{19}H_{20}N_2O$ Mol. Wt.: 292,37

IR 1716, 1660, 1493, 1446, 1394, 1349, 1307, 1249, 1152, 1089, 971, 921, 865, 816, 752, 700, 609 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.41–7.37 (m, 2H, H_{15}), 7.31–7.26 (m, 3H, H_{16}+H_{17}), 6.45 (dd, apparent br t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.94 (s, 1H, H_{13}), 5.80 (dd, apparent t, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_8), 5.44–5.43 (m, 1H, H_9), 3.79 (ddd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 7.6 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_5), 2.95 (s, 3H, H_{11}), 3.19 (ddd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 9.0 Hz and *J* = 4.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.52 (ddd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.32–2.15 (m, 2H, H_6), 2.17 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.3 Hz and *J* = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.16 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.6 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.54 (ddd, apparent q, *J* = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.4 (s, C_4), 140.6 (s, C_{12}), 137.5 (s, C_{14}), 130.4 (d, 2C, C_{16}), 129.1 (s, C_7), 128.9 (d, 2C, C_{15}), 127.4 (d, C_{17}), 122.2 (d, C_{10}), 107.8 (d, C_9), 107.1 (d, C_{13}), 103.3 (d, C_9), 40.7 (t, C_5), 33.4 (q, C_{11}), 24.6 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.5 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.54–7.52 (m, 2H, H_{15}), 7.41–7.37 (m, 1H, H_{17}), 7.22–7.20 (m, 2H, H_{16}), 6.60 (dd, apparent br t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.96–5.94 (m, 2H, H_8+H_{13}), 5.90–5.88 (m, 1H, H_9), 3.87–3.80 (m, 1H, H_5), 3.65 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 8.9 Hz and *J* = 4.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.62 (s, 3H, H_{11}), 2.53–2.50 (m, 1H, H_2), 2.32–2.15 (m, 3H, H_3+H_6), 1.44 (ddd, apparent dt, *J* = 8.0 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.84 (ddd, apparent q, *J* = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.4 (s, C_4), 140.6 (s, C_{12}), 137.5 (s, C_{14}), 129.8 (d, C_{17}), 129.2 (d, 2C, C_{16}), 129.1 (s, C_7), 129.0 (d, 2C, C_{15}), 122.5 (d, C_{10}), 107.8 (d, C_9), 107.3 (d, C_{13}), 103.1 (d, C_9), 39.4 (t, C_5), 33.8 (q, C_{11}), 24.4 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.6 (d, C_2), 16.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 ($M^{+\bullet}$, 7), 185 (9), 141 (9), 115 (13), 108 (25), 107 (HetArCH=$CH_2^{+\bullet}$, 100), 106 (7), 94 (71), 93 (10), 77 (8), 65 (8), 53 (11). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 315.14678. Found: 315.14666.

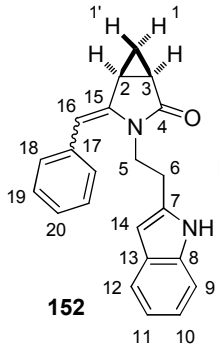
(1*R,5*S**)-4-Benzlidene-3-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (151).** This compound was prepared by Sonogashira coupling between 2-iodocyclopropane-carboxamide **144** (370 mg, 1.04 mmol) and phenylacetylene (172 µL, 1.57 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (8.13 mg, 31.3 µmol, 3 mol %), XPhos (44.8 mg, 94.0 µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (851 mg, 2.61 mmol, 2.5 equiv) in toluene (8+2.0 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (340 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (10 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40 then 50/50), 271 mg (87%) of enamide **151** (*Z*/*E* = 80/20) were isolated as a pale brown solid.



Mp = 62 °C; **IR** 3307 (br), 1707, 1658, 1456, 1350, 1173, 1158, 975, 919, 865, 813, 741, 703, 666, 609 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 9.96 (br s, 1H, NH), 7.39–7.25 (m, 6H, H_9+H_{Ph}), 7.15–7.13 (m, 1H, H_{12}), 7.04–7.00 (m, 1H, H_{11}), 6.91 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.59 (br s, 1H, H_{14}), 5.92 (s, 1H, H_{16}), 3.83 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.4 Hz and *J* = 6.6 Hz, 1H, H_5), 3.30 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.2 Hz and *J* = 5.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.57–2.43 (m, 2H, H_2+H_6), 2.39 (dddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.6 Hz and *J* = 0.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.17 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_3), 1.15 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.55 (ddd, apparent q, *J* = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.4 (s, C_4), 140.7 (s, C_{15}), 137.6 (s, C_{13}), 137.5 (s, C_{17}), 130.5 (d, 2C, C_{18} or C_{19}), 128.9 (d, 2C, C_{19} or C_{18}), 128.4 (s, C_8), 127.3 (d, C_{20}), 123.3 (d, C_{14}), 122.1 (d, C_{10}), 119.4 (d, C_{11}), 119.3 (d, C_9), 112.1 (d, C_{12}), 112.0 (s, C_7), 103.3 (d, C_{16}), 42.0 (t, C_5), 23.9 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.4 (d, C_2), 15.7 (t, C_1); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.15 (br s, 1H, NH), 7.66 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{20}), 7.45–7.06 (m, 8H, H_{Ar}), 6.58 (br s, 1H, H_{14}), 5.98 (s, 1H, H_{16}), 3.87 (ddd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 9.0 Hz and *J* = 7.6 Hz, 1H, H_5), 3.72 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 8.5 Hz and *J* = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.04–2.98 (m, 2H, H_6), 2.72 (dddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.6 Hz and *J* = 0.9 Hz, 1H, H_2), 2.20–2.15 (m, 1H, H_3), 1.41 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.6 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.76 (ddd, apparent q, *J* = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.1 (s, C_4), 143.0 (s, C_{15}), 138.0 (s, C_{13}), 137.8 (s, C_{17}), 129.2 (d, 2C C_{18} or C_{19}), 129.0 (d, 2C C_{19} or C_{18}), 128.7 (s, C_8), 126.2 (d, C_{20}), 123.7 (d, C_{14}), 122.2 (d, C_{10}), 119.6 (d, C_{11}), 119.4 (d, C_9), 112.6 (s, C_7), 112.3 (d, C_{12}), 103.1 (d, C_{16}), 40.7 (t, C_5), 23.7 (t, C_6), 21.0 (d, C_3), 17.6 (d, C_2), 16.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 328 ($M^{+\bullet}$, 11), 186 (3), 185 (6), 184 (4), 168 (3), 144 (16),

143 (100), 142 (4), 141 (4), 131 (6), 130 (46), 129 (4), 128 (6), 117 (6), 116 (4), 115 (13), 103 (9), 102 (4), 91 (4), 89 (4), 77 (10), 55 (3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 351.14678. Found: 351.14687.

(1*R,5*S**)-4-Benzlidene-3-[2-(1*H*-Indol-2-yl)ethyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (152).** This compound was prepared by copper-free Sonogashira coupling between 2-iodo-cyclopropanecarboxamide **145** (73.0 mg, 0.267 mmol) and phenylacetylene (43.9 µL, 0.400 mmol, 1.5 equiv, slow addition over 2 h) in the presence of $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.07 mg, 8.00 µmol, 3 mol %), XPhos (11.4 mg, 24. µmol, 9 mol %) and Cs_2CO_3 (217 mg, 0.666 mmol, 2.5 equiv) in toluene (2+0.5 mL) (100 °C, 8 h) followed by cyclization in the presence of Cs_2CO_3 (86.8 mg, 0.267 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2.1 mL) (microwave irradiation, 150 °C, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 60/40), 82.7 mg (94%) of enamide **152** (*Z*/*E* = 90/10) were isolated as an orange solid.



$C_{22}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 328,41

152

Mp = 134 °C; **IR** 3215 (br), 1691, 1651, 1458, 1398, 1282, 1178, 1155, 989, 923, 868, 804, 787, 751, 709, 699, 612 cm^{-1}; (*Z*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 9.51 (br s, 1H, NH), 7.46–7.32 (m, 6H, H_{12}+H_{Ph}), 7.28 (dq, *J* = 8.0 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H, H_9), 7.02 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.95 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.98 (br s, 1H, H_{14}), 5.80 (br s, 1H, H_{16}), 3.98 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.9 Hz and *J* = 7.8 Hz, 1H, H_5), 3.32 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.6 Hz and *J* = 4.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.56–2.41 (m, 3H, H_2+H_6), 2.17 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.6 Hz and *J* = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.12 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 0.49 (ddd, apparent q, *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 176.3 (s, C_4), 140.4 (s, C_{15}), 137.5 (s, C_8), 137.3 (s, C_{17}), 136.5 (s, C_7), 130.5 (d, 2C, C_{19}), 129.6 (s, C_{13}), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 127.5 (d, C_{20}), 121.5 (d, C_{10}), 120.3 (d, C_{12}), 119.8 (d, C_{11}), 111.5 (d, C_9), 103.4 (d, C_{14}), 100.7 (d, C_{16}), 40.6 (t, C_5), 26.6 (t, C_6), 19.8 (d, C_3), 19.3 (d, C_2), 15.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 328 ($M^{+\bullet}$, 6), 238 (13), 237 (M–Bn^+, 71), 185 (15), 184 (11), 144 (23), 143 (100), 141 (10), 130 (39), 128 (16), 117 (11), 115 (28), 103 (19), 91 (11), 89 (10), 77 (20); (*E*)-isomer: **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.2 (br s, 1H, NH), 7.51–7.50 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{12}), 7.46–7.32 (m, 5H, H_9+H_{18}+H_{19}), 7.20 (tt, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{20}), 7.07 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 7.04–6.99 (m, 1H, H_{11}), 6.32 (br s, 1H, H_{14}), 6.01

(br s, 1H, H_{16}), 4.03–3.94 (m, 1H, H_5), 3.82 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 7.8 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.12–3.08 (m, 2H, H_6), 2.77 (dddd, J = 7.6 Hz, J = 5.5 Hz, J = 3.7 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_2), 2.22–2.15 (m, 1H, H_3), 1.45 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.82 (ddd, apparent q, J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.1 (s, C_4), 142.7 (s, C_{15}), 137.9 (s, C_8), 137.6 (s, C_{17}), 137.2 (s, C_7), 129.6 (s, C_{13}), 129.2 (d, 2C, C_{19}), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 126.3 (d, C_{20}), 121.6 (d, C_{10}), 120.5 (d, C_{12}), 119.9 (d, C_{11}), 111.6 (d, C_9), 103.2 (d, C_{14}), 101.0 (d, C_{16}), 39.6 (t, C_5), 26.6 (t, C_6), 20.9 (d, C_3), 17.6 (d, C_2), 16.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 328 ($M^{+\bullet}$, 8), 238 (11), 237 ($M–Bn^+$, 67), 185 (16), 184 (11), 144 (24), 143 (100), 141 (9), 130 (40), 128 (15), 117 (11), 115 (27), 103 (19), 91 (9), 89 (9), 77 (20). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 351.14678. Found: 351.14702.

3.4 - Pictet-Spengler cyclizations involving *N*-acyliminium ions generated from substituted 4-methylene-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones

3.4.1 - Preliminary studies

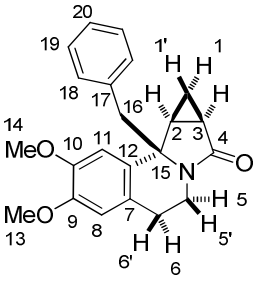
Cyclization of enamide 113 using TsOH (5 mol %) in CH_2Cl_2: An oven-dried resealable vial was charged with a solution of enamide (*Z*)–**113** (50.0 mg, 0.143 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.4 mg, 7.1 µmol, 5 mol %) was added. The vial was sealed (Teflon cap), immersed in a pre-heated oil bath at 50 °C and the reaction was monitored by TLC. After a total duration of 26 h, the Pictet-Spengler cyclization was still incomplete so the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 20/80 mixture of enamide (*E*)–**113** and the tetracyclic compound **154** (single diastereomer).

Cyclization of enamide 113 using TsOH (5 mol %) in MeCN: An oven-dried resealable vial was charged with a solution of enamide (*Z*)–**113** (50.0 mg, 0.143 mmol) in MeCN (1 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.4 mg, 7.1 µmol, 5 mol %) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 4 h, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 70/30 mixture of the two epimeric tetracyclic compounds **154** and **155**. Separation by preparative TLC on a silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 20/80, two elutions) afforded 34.6 mg (69%) of **154** and 15.2 mg (30%) of **155**.

Cyclization of enamide 113 using MsOH (1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (representative procedure): An oven-dried resealable vial was charged with methanesulfonic acid [15.1 mg

(19 µL), 0.293 mmol, 1.1 equiv] and a solution of enamide (*Z*)–**113** (93.1 mg, 0.267 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 50 °C. After 2 h, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80) to afford 92.5 mg (99%) of **154** as a yellow solid.

(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (154).**

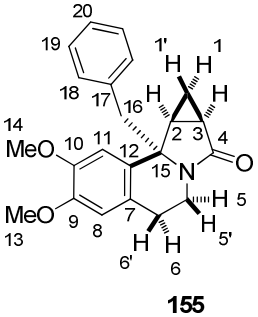


154

$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

Mp = 123 °C; **IR** 1684, 1513, 1451, 1390, 1255, 1231, 1211, 1099, 1017, 890, 749, 701, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.24 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.10–7.07 (m, 2H, H_{18}), 6.56 (s, 1H, H_8), 5.79 (s, 1H, H_{11}), 4.24–4.16 (m, 1H, H_5), 3.84 (s, 3H, H_{13}), 3.40 (s, 3H, H_{14}), 3.13 (d, AB syst, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_{16}), 3.15–2.98 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.99 (d, AB syst, *J* = 12.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.64–2.55 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.15 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.94 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.28 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 7.8 Hz and *J* = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.11 (ddd, apparent td, *J* = 4.5 Hz and *J* = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6 (s, C_4), 147.8 (s, C_9), 145.7 (s, C_{10}), 136.6 (s, C_{17}), 130.9 (d, 2C, C_{18}), 130.2 (s, C_{12}), 128.0 (d, 2C, C_{19}), 126.8 (d, C_{20}), 125.8 (s, C_7), 111.5 (d, C_8), 109.4 (d, C_{11}), 63.9 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.2 (q, C_{14}), 45.2 (t, C_{16}), 34.3 (t, C_5), 26.8 (t, C_6), 24.5 (d, C_2), 21.0 (d, C_3), 12.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (16), 258 (M–Bn$^+$, 100), 243 (4), 242 (10), 214 (9), 197 (3), 184 (3), 168 (2), 156 (3), 144 (3), 128 (4), 115 (6), 102 (2), 91 (21), 89 (3), 77 (5), 65 (12), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 372.15701. Found: 372.15718.

(2*R,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (155).**



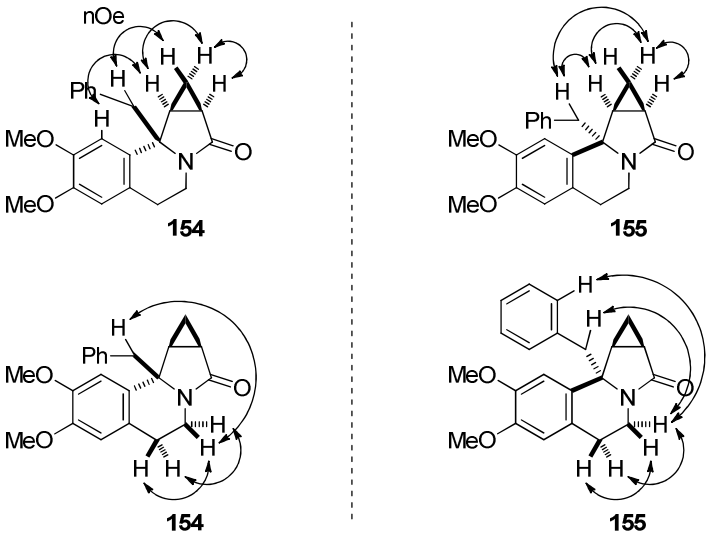
155

$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

Mp = 130 °C; **IR** 1667, 1516, 1452, 1421, 1255, 1226, 1210, 1132, 1022, 930, 887, 811, 773, 748, 702, 670 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.23 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.08–7.05 (m, 2H, H_{18}), 6.69 (s, 1H, H_{11}), 6.55 (s, 1H, H_8), 4.13 (ddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 6.6 Hz and *J*= 2.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.871 (s, 3H, H_{13} or H_{14}),

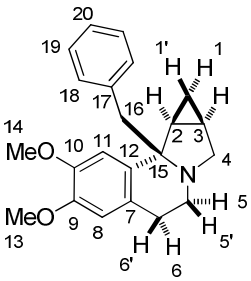
3.868 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.29 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, H_{16}), 3.06 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.05–2.97 (m, 1H, H_5), 2.71 (ddd, J = 16.1 Hz, J = 11.2 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.59 (ddd, J = 16.1 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_6), 2.13 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 5.9 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_2), 1.69–1.65 (m, 1H, H_3), 0.83 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 0.11 (ddd, J = 5.0 Hz, J = 4.3 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (s, C_4), 148.0 (s, C_9), 147.7 (s, C_{10}), 135.7 (s, C_{17}), 131.6 (s, C_{12}), 130.4 (d, 2C, C_{18}), 128.2 (d, 2C, C_{19}), 126.9 (d, C_{20}), 126.0 (s, C_7), 111.1 (d, C_8), 109.2 (d, C_{11}), 64.6 (s, C_{15}), 56.1 (q, C_{13} or C_{14}), 55.8 (q, C_{14} or C_{13}), 47.7 (t, C_{16}), 34.6 (t, C_5), 28.2 (t, C_6), 22.6 (d, C_2), 21.6 (d, C_3), 10.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (18), 258 (M–Bn^+, 100), 242 (11), 214 (12), 115 (7), 91 (34), 89 (2), 77 (4), 65 (19). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 372.15701. Found: 372.15699.

The relative configuration of **154** and **155** was ascertained by NMR spectroscopy (NOESY) with the observation of a key correlation between one benzylic and one cyclopropyl proton in **155** (but not in the case of epimer **154**).



3.4.2 - Fonctionnalization of tetracyclic compound 154

(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-triene (157).** To a suspension of $LiAlH_4$ (161 mg, 4.24 mmol, 4.0 equiv) in Et_2O (40 mL) at 0°C, was added dropwise a solution of **154** (370 mg, 1.06 mmol) in Et_2O (25 mL). After 5 h stirring at rt, H_2O (160 µL), a 15% aqueous solution of NaOH 15% (320 µL) and H_2O (480 µL) were successively added carefully at 0 °C. The resulting mixture was diluted with Et_2O (50 mL) to give a white suspension which was filtered through Celite (Et_2O). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 354 mg (99%) of pure amine **157** as a yellow oil.

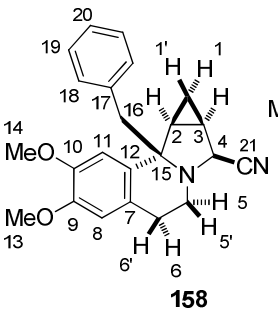


157

$C_{22}H_{25}NO_2$
Mol. Wt.: 335,44

IR 1607, 1511, 1452, 1352, 1250, 1214, 1135, 1105, 1021, 872, 799, 776, 733, 700, 674 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23–7.16 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.11–7.09 (m, 2H, H_{18}), 6.51 (s, 1H, H_8), 5.74 (s, 1H, H_{11}), 3.79 (s, 3H, H_{13}), 3.34–3.24 (m, 1H, H_5), 3.33 (s, 3H, H_{14}), 3.09–2.94 (m, 4H, H_4+$H_{5'}$+H_6+H_{16}), 2.91–2.87 (m, 2H, $H_{4'}$+$H_{16'}$), 2.37–2.32 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.63 (ddd, apparent dt, J = 7.3 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, H_2), 1.30 (m, 1H, H_3), 0.95 (ddd, apparent q, J = 4.0 Hz, 1H, H_1), 0.63 (ddd, apparent dt, J = 7.7 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.6 (s, C_9), 145.4 (s, C_{10}), 138.9 (s, C_{17}), 130.8 (d, 2C, C_{18}), 130.7 (s, C_{12}), 127.4 (d, 2C, C_{19}), 125.8 (d, C_{20}), 124.7 (s, C_7), 111.2 (d, C_8), 110.7 (d, C_{11}), 64.6 (s, C_{15}), 55.3 (q, C_{13}), 54.7 (q, C_{14}), 49.9 (t, C_4), 45.6 (t, C_{16}), 39.5 (t, C_5), 26.0 (d, C_2), 21.6 (t, C_6), 21.0 (d, C_3), 7.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 245 (17), 244 (M–Bn$^+$, 100), 242 (3), 229 (6), 228 (15), 226 (3), 214 (3), 213 (3), 200 (4), 183 (2), 170 (3), 115 (3), 91 (6), 65 (3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{26}NO_2$ (M+H$^+$): 336.19581. Found: 336.19563.

(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-triene-6-carbonitrile (158).** An oven-dried resealable vial was charged with tropylium tetrafluoroborate (46.8 mg, 0.255 mmol, 1.5 equiv), KCN (33.2 mg, 0.510 mmol, 3.0 equiv) and a solution of amine **157** (57.0 mg, 0.170 mmol) in MeCN (1.0 mL) was added. The vial was sealed (Teflon cap) and immersed in a pre-heated oil bath at 100 °C. After 24 h, the reaction mixture was cooled to rt and more tropylium tetrafluoroborate (46.8 mg, 0.255 mmol, 1.5 equiv) and KCN (33.2 mg, 0.510 mmol, 3.0 equiv) were added. After 24 h at 100 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of nitrile **158** (50% conversion of starting material). Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 60/40) afforded 25.0 mg (41%) of **158** as a yellow oil.



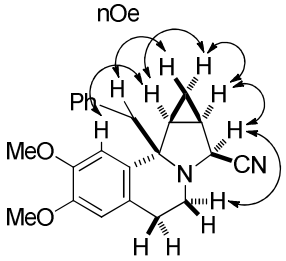
158

$C_{23}H_{24}N_2O_2$
Mol. Wt: 360,45

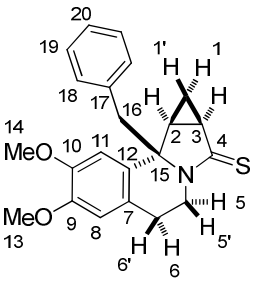
IR 2361, 2342, 1608;1513, 1453, 1367, 1350, 1251, 1209, 1134, 1106, 1206, 993, 879, 802, 784, 733, 702, 676 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25–7.22 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.09–7.07 (m, 2H, H_{18}), 6.53 (s, 1H, H_8), 5.73 (s, 1H, H_{11}), 3.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H_4), 3.83 (s, 3H,

H_{13}), 3.36 (s, 3H, H_{14}), 3.32–3.29 (m, 2H, H_5+ $H_{5'}$), 3.03 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.00–2.90 (m, 1H, H_6), 2.90 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.53–2.47 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.82 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 7.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_2), 1.70 (m, 1H, H_3), 1.22 (ddd, apparent q, J = 4.2 Hz, 1H, H_1), 0.84 (ddd, apparent dt, J = 7.7 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.4 (s, C_9), 146.1 (s, C_{10}), 137.9 (s, C_{17}), 131.0 (d, 2C, C_{18}), 139.4 (s, C_{12}), 127.9 (d, 2C, C_{19}), 126.5 (d, C_{20}), 124.2 (s, C_7), 120.0 (s, C_{21}), 111.3 (d, C_8), 110.9 (d, C_{11}), 65.4 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.1 (q, C_{14}), 50.8 (d, C_4), 45.6 (t, C_{16}), 38.2 (t, C_5), 27.0 (d, C_2), 21.5 (t, C_6), 18.1 (d, C_3), 6.9 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{24}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 383.17300. Found: 383.17319.

The relative configuration of **158** was ascertained by NMR spectroscopy (NOESY) with the observation of the following key correlations.



(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-triene-6-thione (159).** To a solution of amide **154** (426 mg, 1.22 mmol) in toluene (8.0 mL) at rt, was added Lawesson's reagent (300 mg, 0.744 mmol, 0.61 equiv). After 0.5 h stirring at reflux, the resulting mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 440 mg (99%) of **159** as a pale yellow solid.



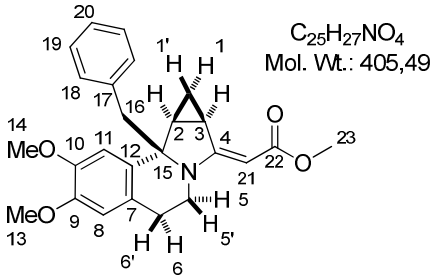
$C_{22}H_{23}NO_2S$
Mol. Wt.: 365,49

159

Mp = 82 °C; **IR** 1609, 1512, 1421, 1347, 1256, 1212, 1195, 1128, 1086, 1016, 886, 861, 809, 786, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.23 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.10–7.07 (m, 2H, H_{18}), 6.58 (s, 1H, H_8), 5.67 (s, 1H, H_{11}), 4.92 (ddd, apparent dd, J = 13.0 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 3.83 (s, 3H, H_{13}), 3.47 (ddd, apparent dt, J = 12.0 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.37 (s, 3H, H_{14}), 3.31 (ddd, J = 16.6 Hz, J = 11.8 Hz and J = 7.5 Hz, 1H, H_6), 3.16 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.07 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.74 (ddd, apparent dd, J = 16.4 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.63

(ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.9 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_2), 2.20 (m, 1H, H_3), 1.47 (ddd, apparent dt, J = 8.4 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 1.12 (ddd, apparent td, J = 4.8 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2 (s, C_4), 147.9 (s, C_9), 145.6 (s, C_{10}), 135.8 (s, C_{17}), 130.8 (d, 2C, C_{18}), 129.3 (s, C_{12}), 128.0 (d, 2C, C_{19}), 127.0 (d, C_{20}), 125.0 (s, C_7), 111.3 (d, C_8), 108.9 (d, C_{11}), 72.6 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 50.1 (q, C_{14}), 45.2 (t, C_{16}), 38.8 (t, C_5), 33.6 (d, C_3), 26.9 (d, C_2), 26.3 (t, C_6), 15.5 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 276 (10), 275 (17), 274 (M–Bn$^+$, 100), 259 (11), 258 (39), 242 (4), 230 (6), 214 (4), 128 (4), 115 (5), 91 (22), 77 (4), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_2SNa$ (M+Na$^+$): 388.13417. Found: 388.13446.

Methyl 2-[(2*S,3*S**,5*R**,6*E*)-2-benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]-tetradeca-1(10),11,13-trien-6-ylidene]acetate (160).** To a solution of thioamide **159** (50.0 mg, 0.137 mmol) in MeCN (0.5 mL) at rt, was added methyl bromoacetate (16.0 µL, 0.164 mmol, 1.2 equiv). After 24 h at rt, CH_2Cl_2 (2.0 mL), then 10 min later PPh_3 (53.8 mg, 0.205 mmol, 1.5 equiv) and then 5 min later Et_3N (57.2 µL, 0.410 mmol, 3.0 equiv) were successively added. After 24 h stirring at rt, the resulting mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution $NaHCO_3$ and diluted with CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 43.3 mg (78%) of **160** as a white solid.

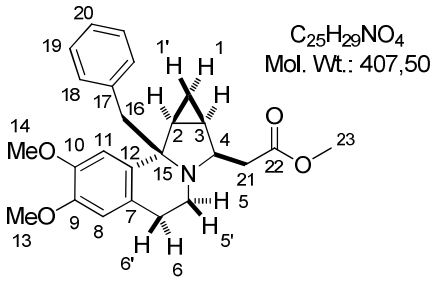


160

Mp = 80 °C; **IR** 1688, 1592, 1513, 1398, 1253, 1214, 1187, 1131, 1094, 1032, 884, 790, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.24 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.14–7.12 (m, 2H, H_{18}), 6.52 (s, 1H, H_8), 5.72 (s, 1H, H_{11}), 4.87 (s, 1H, H_{21}), 3.82 (s, 3H, H_{13}), 3.70 (ddd, apparent dd, J = 14.6 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 3.65 (s, 3H, H_{23}), 3.49–3.41 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.36 (s, 3H, H_{14}), 3.28–3.18 (m, 2H, H_3+H_6), 3.12 (d, AB syst, J = 12.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.05 (d, AB syst, J = 12.7 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.49 (ddd, apparent dd, J = 16.2 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.07 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_2), 1.37 (ddd, apparent dt, J = 8.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_1), 0.95 (ddd, apparent td, J = 4.5 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{22}), 165.9 (s, C_4), 147.7 (s, C_9), 145.7 (s, C_{10}), 137.2 (s, C_{17}), 131.1 (s, C_{12}), 131.0 (d, 2C, C_{18}), 128.0 (d, 2C, C_{19}), 126.8 (d, C_{20}), 125.2 (s, C_7), 111.3 (d, C_8), 109.9 (d, C_{11}), 81.4 (d, C_{21}), 69.3 (s, C_{15}),

55.7 (q, C_{13}), 55.1 (q, C_{14}), 50.3 (q, C_{23}), 45.1 (t, C_{16}), 37.0 (t, C_5), 27.1 (d, C_2), 24.7 (t, C_6), 21.8 (d, C_3), 14.1 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{27}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 428.18323. Found: 428.18348.

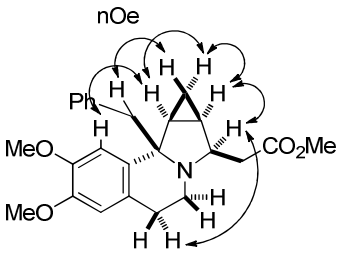
Methyl 2-[(2*S,3*S**,5*R**,6*R**)-2-benzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]-tetradeca-1(10),11,13-trien-6-yl]acetate (161).** To a solution of enaminoester **160** (35.3 mg, 87.1 µmol) in MeOH (1.0 mL) at rt, were added a trace of bromocresol green followed by $NaBH_3CN$ (6.33 mg, 95.8 µmol, 1.1 equiv). A 2 M solution of HCl in MeOH was added dropwise in order to maintain the mixture at pH = 4 (yellow end-point). The resulting mixture was stirred at rt for 45 min, quenched by addition of a 1 M aqueous solution of NaOH and then diluted with CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 25.5 mg (72%) of **161** as a colorless oil and as a single diastereomer.

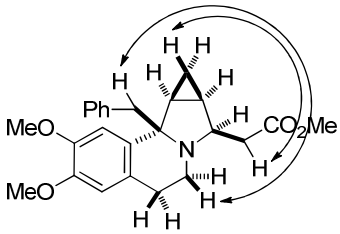


161

IR 1733, 1513, 1453, 1438, 1361, 1250, 1209, 1164, 1133, 1106, 1035, 1019, 994, 865, 702, 675 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23–7.20 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.13–7.11 (m, 2H, H_{18}), 6.52 (s, 1H, H_8), 5.73 (s, 1H, H_{11}), 3.83 (s, 3H, H_{13}), 3.69 (s, 3H, H_{23}), 3.47 (dddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_4), 3.34 (s, 3H, H_{14}), 3.22 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.06–2.97 (m, 2H, H_5+H_6), 2.96 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 2.89 (d, AB syst, J = 12.7 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.67 (ddd, apparent dd, J = 15.2 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_{21}), 2.40–2.34 (m, 2H, $H_{6'}$+$H_{21'}$), 1.65 (ddd, apparent dt, J = 7.2 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_2), 1.54 (m, 1H, H_3), 0.84 (ddd, apparent q, J = 4.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 0.55 (ddd, apparent dt, J = 7.7 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ173.0 (s, C_{22}), 147.0 (s, C_9), 145.6 (s, C_{10}), 138.9 (s, C_{17}), 131.12 (d, 2C, C_{18}), 131.08 (s, C_{12}), 127.7 (d, 2C, C_{19}), 126.1 (d, C_{20}), 125.1 (s, C_7), 111.3 (d, C_8), 110.9 (d, C_{11}), 66.3 (s, C_{15}), 55.6 (q, C_{13}), 55.0 (q, C_{23}), 54.6 (d, C_4), 51.5 (q, C_{14}), 46.0 (t, C_{16}), 37.8 (t, C_5), 37.0 (t, C_{21}), 25.3 (d, C_2), 21.9 (t, C_6), 20.0 (d, C_3), 5.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 317 (21), 316 ($M–Bn^+$, 100), 256 (9), 243 (8), 242 (32), 240 (4), 228 (5), 227 (4), 226 (10), 198 (4), 91 (20), 65 (9). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{30}NO_4$ ($M+H^+$): 408.21693. Found: 408.21817.

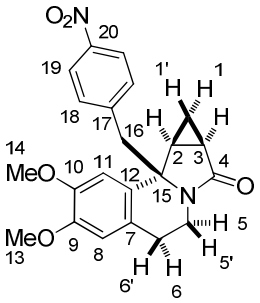
The relative configuration of **161** was ascertained by NMR spectroscopy (NOESY) with the observation of the following key correlations.





3.4.3 - Pictet-Spengler cyclizations of enamides 120–129

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-(4-nitrobenzyl)-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (162).** This compound was prepared by cyclization of enamide **120** (103 mg, 0.261 mmol) in the presence of MsOH (18.6 µL, 0.287 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) (50 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90 then EtOAc), 92.7 mg (90%) of **162** were isolated as a yellow oil.



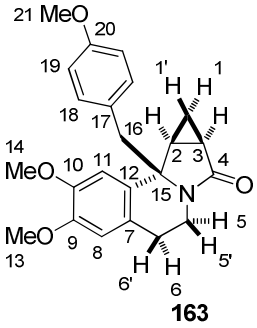
162

$C_{22}H_{22}N_2O_5$
Mol. Wt.: 394,42

IR 1684, 1604, 1514, 1344, 1255, 1211, 1097, 1017, 893, 855, 748, 703, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.12 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{18}), 7.25 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{19}), 6.60 (s, 1H, H_8), 5.92 (s, 1H, H_{11}), 4.25–4.17 (m, 1H, H_5), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.48 (s, 3H, H_{14}), 3.25 (d, AB syst, J = 12.7 Hz, 1H, H_{16}), 3.18 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.12–3.01 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.65–2.56 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.18 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.98 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.31 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.08 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ175.4 (s, C_4), 148.1 (s, C_9), 146.8 (s, C_{20}), 146.0 (s, C_{10}), 144.4 (s, C_{17}), 131.6 (d, 2C, C_{19}), 129.4 (s, C_{12}), 126.0 (s, C_7), 123.0 (d, 2C, C_{18}), 111.8 (d, C_8), 108.7 (d, C_{11}), 63.8 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.3 (q, C_{14}), 45.3 (t, C_{16}), 34.4 (t, C_5), 26.4 (t, C_6), 24.1 (d, C_2), 20.8 (d, C_3), 12.2 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_5Na$ (M+Na$^+$): 417.14209. Found: 417.14110.

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (163).** This compound was prepared by cyclization of enamide **121** (79.5 mg, 0.210 mmol) in the presence of MsOH (15.0 µL, 0.230 mmol, 1.1 equiv) in

CH_2Cl_2 (1.8 mL) (50 °C, 1.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 67.5 mg (85%) of **163** were isolated as a yellow oil.

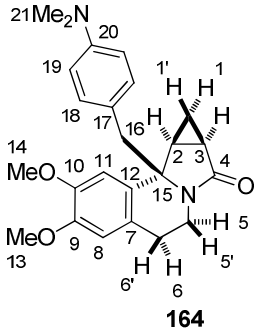


163

$C_{23}H_{25}NO_4$
Mol. Wt.: 379,45

IR 1682, 1611, 1511, 1453, 1391, 1249, 1211, 1177, 1119, 1097, 1034, 1018, 892, 861, 816, 748, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (apparent br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{18}), 6.80 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{19}), 6.56 (s, 1H, H_8), 5.85 (s, 1H, H_{11}), 4.24–4.13 (m, 1H, H_5), 3.84 (s, 3H, H_{13}), 3.78 (s, 3H, H_{21}), 3.47 (s, 3H, H_{14}), 3.13–3.03 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 3.07 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, H_{16}), 2.94 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.63–2.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.13 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_2), 1.93 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.26 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.10 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6 (s, C_4), 158.6 (s, C_{20}), 147.8 (s, C_9), 145.7 (s, C_{10}), 131.8 (d, 2C, C_{18}), 130.3 (s, C_{12}), 128.5 (s, C_{17}), 125.8 (s, C_7), 113.4 (d, 2C, C_{19}), 111.5 (d, C_8), 109.4 (d, C_{11}), 64.0 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.25 (q, C_{13}), 55.20 (q, C_{21}), 44.4 (t, C_{16}), 34.4 (t, C_5), 26.8 (t, C_6), 24.5 (d, C_2), 20.9 (d, C_3), 12.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (16), 258 (M–PMB$^+$, 100), 243 (3), 242 (7), 214 (7), 121 (9), 91 (3), 78 (4), 77 (4). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{25}NO_4Na$ (M+Na$^+$): 402.16758. Found: 402.16768.

(2*S,3*S**,5*R**)-2-(4-Dimethylaminobenzyl)-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo-[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (164).** This compound was prepared by cyclization of enamide **122** (85.0 mg, 0.217 mmol) in the presence of MsOH (29.5 µL, 0.455 mmol, 2.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) (50 °C, 3.5 h). After work-up, the residue was treated with Et_3N (2 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90 then EtOAc) afforded 73.4 mg (86%) of **164** were isolated as a yellow oil.



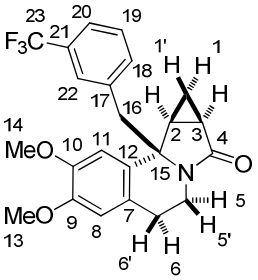
164

$C_{24}H_{28}N_2O_3$
Mol. Wt.: 392,49

IR 1684, 1613, 1514, 1449, 1390, 1342, 1255, 1212, 1130, 1097, 1017, 892, 862, 811, 750, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.63 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 6.55 (s, 1H, H_8), 5.87 (s, 1H, H_{11}), 4.22–4.14 (m, 1H, H_5), 3.84 (s, 3H, H_{13}), 3.46 (s, 3H, H_{14}), 3.15–3.05

(m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 3.03 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, H_{16}), 2.91 (s, 6H, H_{21}), 2.88 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.62–2.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.13 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.92 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 1.25 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.11 (ddd, apparent td, J = 4.5 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (s, C_4), 149.6 (s, C_{20}), 147.6 (s, C_9), 145.6 (s, C_{10}), 131.4 (d, 2C, C_{18}), 130.6 (s, C_{12}), 125.7 (s, C_7), 124.2 (s, C_{17}), 112.3 (d, 2C, C_{19}), 111.3 (d, C_8), 109.6 (d, C_{11}), 64.0 (s, C_{15}), 55.6 (q, C_{13}), 55.2 (q, C_{14}), 44.2 (t, C_{16}), 40.6 (q, 2C, C_{21}), 34.3 (t, C_5), 26.8 (t, C_6), 24.6 (d, C_2), 20.9 (d, C_3), 12.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 226 (M–MeOH–*p*-$Me_2NC_6H_4CH_2^+$, 16), 183 (13), 182 (74), 164 (8), 119 (19), 110 (14), 108 (35), 77 (8), 76 (7), 75 (100), 73 (29), 59 (15), 53 (9). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{29}N_2O_3$ ($M+H^+$): 393.21727. Found: 393.21816.

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-(3-trifluoromethylbenzyl)-7-azatetracyclo-[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (165).** This compound was prepared by cyclization of enamide **123** (100 mg, 0.240 mmol) in the presence of MsOH (17.1 µL, 0.264 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) (50 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 94.8 mg (95%) of **165** were isolated as a yellow oil.



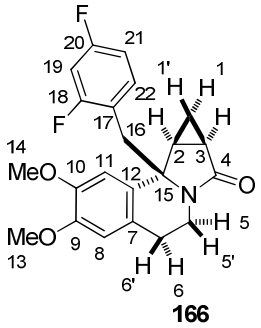
165

$C_{23}H_{22}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 417,42

IR 1686, 1611, 1515, 1450, 1391, 1330, 1256, 1210, 1162, 1180, 1101, 1073, 1018, 886, 803, 749, 705, 664 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{20}), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{19}), 7.38 (br s, 1H, H_{22}), 7.25 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{18}), 6.59 (s, 1H, H_8), 5.80 (s, 1H, H_{11}), 4.26–4.17 (m, 1H, H_5), 3.85 (s, 3H, H_{13}), 3.43 (s, 3H, H_{14}), 3.19 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.10 (d, AB syst, J = 12.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.13–3.04 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.61 (ddd, apparent q, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.14 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.3 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_2), 1.97 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.31 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.09 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (s, C_4), 148.0 (s, C_9), 146.0 (s, C_{10}), 137.6 (s, C_{17}), 134.2 (d, C_{18}), 130.3 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.8 Hz, C_{21}), 129.7 (s, C_{12}), 128.4 (d, C_{19}), 127.3 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.76 Hz, C_{20}), 125.9 (s, C_7), 123.9 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, C_{23}), 123.6 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.77 Hz, C_{22}), 111.8 (d, C_8), 108.9 (d, C_{11}), 63.7 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.1 (q, C_{14}), 45.0 (t, C_{16}), 34.3 (t, C_5), 26.6 (t, C_6), 24.1 (d, C_2), 20.9 (d, C_3),

12.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (18), 258 (M–*m*-$CF_3C_6H_4CH_2^+$, 100), 243 (3), 242 (10), 214 (11), 197 (3), 184 (4), 159 (11), 156 (4), 144 (3), 141 (3), 129 (4), 128 (4), 119 (4), 117 (3), 116 (3), 115 (7), 109 (10), 91 (3), 90 (3), 89 (5), 77 (5), 65 (3), 63 (3), 55 (3), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{22}F_3NO_3Na$ (M+Na^+): 440.14440. Found: 440.14330.

(2*S,3*S**,5*R**)-2-(2,4-Difluorobenzyl-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]-tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (166).** This compound was prepared by cyclization of enamide **124** (65.0 mg, 0.169 mmol) in the presence of MsOH (12.0 µL, 0.186 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) (50 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 60.7 mg (93%) of **166** were isolated as a yellow oil.

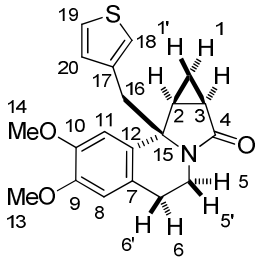


$C_{22}H_{21}F_2NO_3$
Mol. Wt.: 385,40

166

IR 1685, 1603, 1505, 1464, 1453, 1390, 1276, 1255, 1231, 1211, 1140, 1116, 1100, 1018, 966, 892, 851, 812, 749, 665, 615 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (apparent td, J = 8.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_{22}), 6.82 (tdd, J = 8.7 Hz, J = 2.6 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{21}), 6.75 (td, J = 9.4 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_{19}), 6.58 (s, 1H, H_8), 6.02 (s, 1H, H_{11}), 4.24–4.19 (m, 1H, H_5), 3.85 (s, 3H, H_{13}), 3.55 (s, 3H, H_{14}), 3.24 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{16}), 3.22–3.04 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.97 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.64–2.59 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.18 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.95 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.20 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 0.97 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (s, C_4), 162.0 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 247 Hz and $^3J_{C\text{-}F}$ = 11.3 Hz, C_{18}), 161.5 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 248 Hz and $^3J_{C\text{-}F}$ = 12.0 Hz, C_{20}), 148.1 (s, C_9), 146.3 (s, C_{10}), 133.0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 9.40 and $^3J_{C\text{-}F}$ = 5.92 Hz, C_{22}), 130.2 (s, C_{12}), 126.0 (s, C_7), 119.8 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 15.3 Hz and $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.85 Hz, C_{17}), 111.7 (d, C_8), 110.8 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 20.7 Hz and $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.73 Hz, C_{21}), 108.4 (d, C_{11}), 103.6 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24.9 Hz and $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.6 Hz, C_{19}), 63.6 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.4 (q, C_{14}), 37.0 (t, C_{16}), 34.4 (t, C_5), 26.6 (t, C_6), 24.2 (d, C_2), 20.5 (d, C_3), 12.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (18), 258 (M–($C_6H_3F_2$)CH_2^+, 100), 243 (6), 242 (13), 214 (14), 184 (5), 156 (5), 144 (6), 129 (6), 128 (10), 127 (44), 117 (5), 115 (10), 107 (8), 101 (9), 91 (5), 77 (9), 63 (3), 51 (5). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{21}F_2NO_3Na$ (M+Na^+): 408.13817. Found: 408.13868.

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-(thiophen-3-ylmethyl)-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]-tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (167).** This compound was prepared by cyclization of enamide **125** (88.0 mg, 0.248 mmol) in the presence of MsOH (17.7 µL, 0.272 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) (50 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 83.6 mg (95%) of **167** were isolated as a yellow oil.

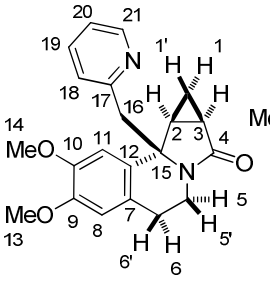


$C_{20}H_{21}NO_3S$
Mol. Wt.: 355,45

167

IR 1682, 1610, 1514, 1452, 1392, 1255, 1226, 1209, 1099, 1018, 892, 865, 790, 747, 690, 665, 632 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (dd, J = 4.8 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_{19}), 6.90–6.88 (m, 2H, H_{18}+H_{20}), 6.56 (s, 1H, H_8), 5.95 (s, 1H, H_{11}), 4.22–4.14 (m, 1H, H_5), 3.84 (s, 3H, H_{13}), 3.54 (s, 3H, H_{14}), 3.11–3.01 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 3.12 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.06 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.59–2.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.20 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.3 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.94 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.26 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.10 (ddd, apparent td, J = 4.5 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (s, C_4), 147.8 (s, C_9), 145.9 (s, C_{10}), 136.7 (s, C_{17}), 130.4 (s, C_{12}), 129.8 (d, C_{20}), 125.7 (s, C_7), 124.9 (d, C_{19}), 123.7 (d, C_{18}), 111.5 (d, C_8), 108.8 (d, C_{11}), 63.4 (s, C_{15}), 55.6 (q, C_{13}), 55.3 (q, C_{14}), 39.8 (t, C_{16}), 34.3 (t, C_5), 26.7 (t, C_6), 24.7 (d, C_2), 20.8 (d, C_3), 11.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (16), 258 (M–3-ThCH_2^+, 100), 243 (4), 242 (10), 228 (2), 214 (11), 197 (4), 184 (5), 168 (2), 156 (4), 144 (4), 129 (4), 128 (5), 115 (8), 103 (3), 97 (18), 77 (5), 53 (11), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{21}NO_3SNa$ (M+Na$^+$): 378.11344. Found: 378.11344.

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-(pyridin-2-ylmethyl)-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]-tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (168).** This compound was prepared by cyclization of enamide **126** (51.0 mg, 0.146 mmol) in the presence of MsOH (19.8 µL, 0.306 mmol, 2.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) (50 °C, 7.5 h). After work-up, the residue was treated with Et_3N (2 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH: 90/10 then 85/15) afforded 42.3 mg (83%) of **168** were isolated as a yellow oil.

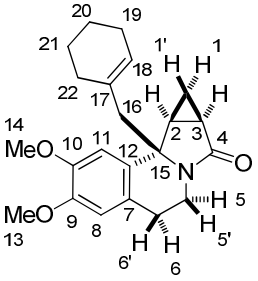


$C_{21}H_{22}N_2O_3$
Mol. Wt.: 350,41

168

IR 1682, 1610, 1589, 1568, 1513, 1435, 1390, 1255, 1211, 1100, 1016, 994, 891, 814, 788, 750, 731, 680, 657, 607 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (ddd, J = 4.8 Hz, J = 1.8 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{21}), 7.57 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H_{19}), 7.20 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{18}), 7.05 (dt, J = 7.8 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{20}), 6.56 (s, 1H, H_8), 6.03 (s, 1H, H_{11}), 4.24–4.17 (m, 1H, H_5), 3.83 (s, 3H, H_{13}), 3.53 (s, 3H, H_{14}), 3.36 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, H_{16}), 3.30 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.19–3.05 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.62–2.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.30 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.91 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.20 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.9 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 0.81 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0 (s, C_4), 157.2 (s, C_{17}), 149.1 (d, C_{21}), 147.9 (s, C_9), 146.3 (s, C_{10}), 136.0 (d, C_{19}), 130.7 (s, C_{12}), 126.0 (s, C_7), 125.1 (d, C_{20}), 121.8 (d, C_{18}), 111.7 (d, C_8), 108.5 (d, C_{11}), 63.9 (s, C_{15}), 55.7 (q, C_{13}), 55.5 (q, C_{14}), 47.6 (t, C_{16}), 34.4 (t, C_5), 26.7 (t, C_6), 24.7 (d, C_2), 20.6 (d, C_3), 12.3 (t, C_1). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_3$ ($M+H^+$): 351.17032. Found: 351.17076.

(2*S,3*S**,5*R**)-2-(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-12,13-dimethoxy-7-azatetracyclo-[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (170).** This compound was prepared by the cyclization of enamide **128** (64.3 mg, 0.181 mmol) in the presence of MsOH (13.0 µL, 0.200 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) (50 °C, 2 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80), 27.8 mg (43%) of **170** were isolated as a colorless oil.



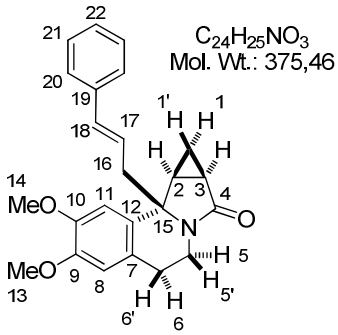
$C_{22}H_{27}NO_3$
Mol. Wt.: 353,45

170

IR 1683, 1610, 1513, 1450, 1404, 1361, 1255, 1212, 1100, 1019, 891, 813, 751 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H, H_{11}), 6.56 (s, 1H, H_8), 5.41 (m, apparent br s, 1H, H_{18}), 4.18–4.09 (m, 1H, H_5), 3.88 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 3.85 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 3.16–3.01 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.59–2.53 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.47 (d, AB syst, J = 13.3 Hz, 1H, H_{16}), 2.37 (d, AB syst, J = 13.3 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.27 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 6.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_2), 2.05–2.00 (m, 2H, H_{19}), 1.90 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.77–1.48 (m, 6H, H_{20}+H_{21}+H_{22}), 1.14 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.06 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR**

(100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (s, C_4), 147.9 (s, C_9), 146.4 (s, C_{10}), 133.2 (s, C_{17}), 131.7 (s, C_{12}), 127.4 (d, C_{18}), 126.0 (s, C_7), 111.6 (d, C_8), 109.2 (d, C_{11}), 63.5 (s, C_{15}), 55.9 (q, C_{13} or C_{14}), 55.8 (q, C_{14} or C_{13}), 47.4 (t, C_{16}), 34.4 (t, C_5), 30.5 (t, C_{19}), 26.8 (t, C_6), 25.5 (t, C_{20} or C_{21} or C_{22}), 25.3 (d, C_2), 23.1 (t, C_{21} or C_{22} or C_{20}), 22.1 (t, C_{22} or C_{20} or C_{21}), 20.8 (d, C_3), 12.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (16), 258 (M–CyclohexenylCH$_2^+$, 100), 243 (3), 242 (7), 214 (8), 197 (3), 184 (3), 156 (2), 144 (2), 128 (2), 115 (3), 95 (3), 91 (3), 77 (4), 67 (5), 55 (5), 53 (3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{27}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 376.18831. Found: 376.18829.

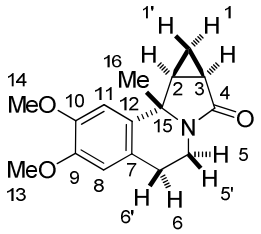
(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-((*E*)-3-phenylprop-2-enyl)-7-azatetracyclo-[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (171).** This compound was prepared by cyclization of enamide **129** (83.8 mg, 0.223 mmol) in the presence of MsOH (15.9 µL, 0.246 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) (50 °C, 4 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 60.0 mg (71%) of **171** were isolated as a yellow oil.



171

IR 1682, 1610, 1513, 1451, 1404, 1254, 1212, 1124, 1102, 1015, 969, 892, 861, 814, 746, 695, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.28 (m, 4H, H_{20}+H_{21}), 7.25–7.20 (m, 1H, H_{22}), 6.72 (s, 1H, H_8), 6.59 (s, 1H, H_{11}), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_{18}), 6.28 (ddd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 8.0 Hz and *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{17}), 4.21–4.13 (m, 1H, H_5), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.69 (s, 3H, H_{14}), 3.15–3.03 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.77–2.67 (m, 2H, H_{16}), 2.62–2.54 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.88 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, H_2), 1.92 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.21 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz and *J* = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.10 (ddd, apparent td, *J* = 4.5 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (s, C_4), 147.9 (s, C_9), 146.6 (s, C_{10}), 136.9 (s, C_{19}), 133.7 (d, C_{18}), 131.2 (s, C_{12}), 128.6 (d, 2C, C_{21}), 127.4 (d, C_{22}), 125.92 (d, 2C, C_{20}), 125.85 (s, C_7), 124.6 (d, C_{17}), 111.8 (d, C_8), 108.6 (d, C_{11}), 63.3 (s, C_{15}), 55.8 (q, C_{13}), 55.7 (q, C_{14}), 43.7 (t, C_{16}), 34.6 (t, C_5), 26.8 (t, C_6), 24.5 (d, C_2), 20.2 (d, C_3), 11.5 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (17), 258 (M–Cinnamyl$^+$, 100), 243 (5), 242 (9), 228 (2), 214 (10), 197 (4), 184 (4), 156 (3), 117 (8), 116 (5), 115 (12), 102 (2), 91 (8), 77 (4), 65 (3), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{25}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 398.14266. Found: 398.17329.

(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-2-methyl-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (172).** This compound was prepared by the cyclization of enamide **117** (57.0 mg, 0.209 mmol) in the presence of MsOH (14.9 µL, 0.229 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) (50 °C, 5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90 then EtOAc), 30.9 mg (59%) of **172** were isolated as a yellow oil.

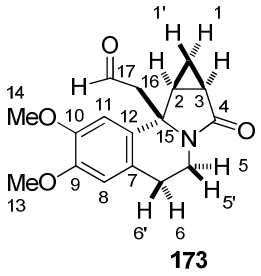


172

$C_{16}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 273,33

IR 1682, 1611, 1512, 1449, 1390, 1359, 1255, 1229, 1209, 1141, 1117, 1060, 1030, 1000, 955, 888, 814, 751 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (s, 1H, H_{11}), 6.56 (s, 1H, H_8), 4.14–4.09 (m, 1H, H_5), 3.90 (s, 3H, H_{14}), 3.85 (s, 3H, H_{13}), 3.10–2.93 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.53–2.48 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.30 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_2), 1.89 (ddd, J = 8.9 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.53 (s, 3H, H_{16}), 1.13 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.92 (ddd, apparent td, J = 4.4 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (s, C_4), 148.0 (s, C_9), 147.6 (s, C_{10}), 133.4 (s, C_{12}), 125.7 (s, C_7), 111.9 (d, C_8), 107.7 (d, C_{11}), 60.9 (s, C_{15}), 56.1 (q, C_{14}), 55.8 (q, C_{13}), 34.3 (t, C_5), 27.0 (t, C_6), 26.9 (q, C_{16}), 26.5 (d, C_2), 20.4 (d, C_3), 11.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 273 ($M^{+\bullet}$, 13), 259 (16), 258 ($M–CH_3^+$, 100), 242 (11), 214 (12), 144 (5), 129 (7), 128 (7), 117 (6), 116 (5), 115 (14), 91 (11), 78 (7), 77 (15), 65 (8), 63 (6), 56 (5), 55 (12), 53 (7), 51 (9). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 296.12571. Found: 296.12542.

2-[(2*S,3*S**,5*R**)-12,13-Dimethoxy-6-oxotetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-2-yl]acetaldehyde (173).** To a solution of compound **171** (91.0 mg, 0.242 mmol) in acetone (3.0 ml) at rt, were added H_2O (0.6 mL), NMO (42.6 mg, 0.364 mmol, 1.5 equiv) and OsO_4 (2.5 wt. % in H_2O, 30.4 µL, 24.2 µmol, 1 mol %). After 5.5 h stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and the resulting mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (2.5 mL) and H_2O (2.5 mL) and $NaIO_4$ (77.8 mg, 0.364 mmol, 1.5 equiv) were added to the resulting mixture. After 0.5 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc) to afford 61.2 mg (88%) of aldehyde **173** as a white solid.



$C_{17}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 301,34

173

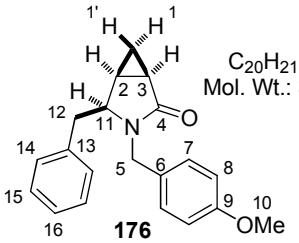
Mp = 167 °C; **IR** 1726, 1678, 1523, 1456, 1394, 1257, 1211, 1104, 1014, 893, 821, 794, 735 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (dd, J = 3.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{17}), 6.91 (s, 1H, H_{11}), 6.58 (s, 1H, H_8), 4.21–4.16 (m, 1H, H_5), 3.89 (s, 3H, H_{14}), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.12–3.03 (m, 1H, $H_{5'}$), 3.07 (dd, J = 16.0 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_{16}), 3.00–2.93 (m, 1H, H_6), 2.92 (dd, J = 15.9 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.57 (m, 2H, H_2+$H_{6'}$), 1.96 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.21 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.8 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 0.94 (ddd, J = 5.0 Hz, J = 4.4 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 199.2 (d, C_{17}), 175.2 (s, C_4), 148.5 (s, C_9), 147.7 (s, C_{10}), 130.6 (s, C_{12}), 125.8 (s, C_7), 112.1 (d, C_8), 107.8 (d, C_{11}), 61.4 (s, C_{15}), 56.1 (q, C_{14}), 55.8 (q, C_{13}), 53.9 (t, C_{16}), 34.6 (t, C_5), 26.6 (t, C_6), 24.9 (d, C_2), 20.4 (d, C_3), 11.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 302 ($M+H^+$, 1), 301 ($M^{+\bullet}$, 3), 259 (17), 258 (M–CH_2CHO^+, 100), 243 (4), 242 (10), 214 (10), 197 (3), 184 (3), 144 (3), 129 (4), 128 (3), 115 (6), 108 (4), 91 (3), 85 (3), 77 (5), 55 (3), 21 (3).

The relative configuration of **173** was ascertained by NMR spectroscopy (NOESY) with the observation of the following key correlations.

3.4.4 - Reductions of enamides (*Z*)–107 and 133–139

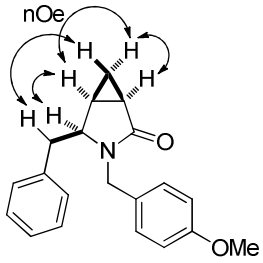
Reduction of enamide (*Z*)–107 (representative procedure): To a solution of enamide (*Z*)–**107** (81.4 mg, 0.267 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at –78 °C, were successively added trifluoroacetic acid (TFA) (594 µL, 8.00 mmol, 30 equiv) and 5 min later Et_3SiH (213 µL, 1.33 mmol, 5.0 equiv). After 10 min at –78 °C, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for further 0.5 h. The resulting mixture was cautiously poured into a cold saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL) and diluted with CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 95/5). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50 then 40/60) to afford 77.9 mg (95%) **176** as a white solid.

(1*R,4*S**,5*S**)-4-Benzyl-3-(4-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (176).**

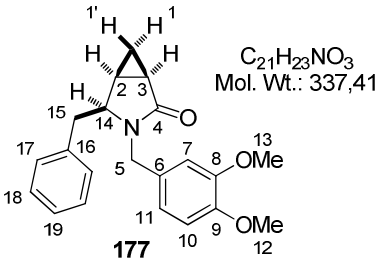


Mp = 141 °C; **IR** 1673, 1607, 1513, 1414, 1243, 1176, 1029, 858, 815, 743, 720, 670 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.20 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.18 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_7), 7.12–7.10 (m, 2H, H_{14}), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.86 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 3.88 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.81 (s, 3H, H_{10}), 3.70 (ddd, J = 10.8 Hz, J = 5.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{11}), 3.06 (dd, J = 12.8 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{12}), 2.36 (dd, J = 12.7 Hz and J = 10.8 Hz, 1H, $H_{12'}$), 1.96 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.59 (m, 1H, H_2), 1.00 (m, 1H, H_1), 0.82 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_4), 158.9 (s, C_9), 137.2 (s, C_{13}), 129.3 (d, 2C, C_7), 129.0 (d, 2C, C_{14}), 128.7 (s, C_6), 128.5 (d, 2C, C_{15}), 126.6 (d, C_{16}), 114.0 (d, 2C, C_8), 58.2 (d, C_{11}), 55.2 (q, C_{10}), 43.2 (t, C_5), 37.4 (t, C_{12}), 20.3 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 9.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 307 ($M^{+\bullet}$, 2), 216 ($M–Bn^+$, 17), 146 (3), 122 (9), 121 ($ArCH_2^+$, 100), 91 (10), 78 (5), 77 (7), 65 (4). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{21}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 330.14645. Found: 330.14585.

The relative configuration of **176** was ascertained by NMR spectroscopy (NOESY) with the observation of the following key correlations.



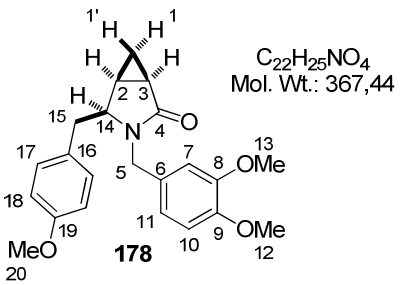
(1*R,4*S**,5*S**)-4-Benzyl-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (177).** This compound was prepared by reduction of enamide **133** (80.6 mg, 0.240 mmol) in the presence of TFA (536 µL, 7.20 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (192 µL, 1.20 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80), 74.4 mg (92%) of **177** were isolated as a colorless oil.



IR 1681, 1592, 1514, 1409, 1361, 1259, 1235, 1139, 1026, 914, 819, 782, 731, 701, 645 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.20 (m, 3H, H_{18}+H_{19}), 7.13–7.11 (m, 2H, H_{17}), 6.84–6.79 (m, 3H, H_7+H_{10}+H_{11}), 4.86 (d, AB syst,

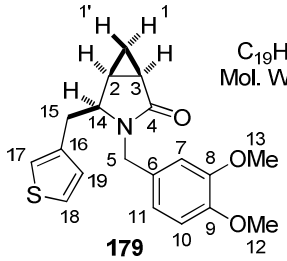
J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 3.89 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.88 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 3.87 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.72 (ddd, J = 10.8 Hz, J = 5.2 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{14}), 3.09 (dd, J = 12.8 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{15}), 2.38 (dd, J = 12.8 Hz and J = 10.8 Hz, 1H, $H_{15'}$), 1.97 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_2), 1.01 (ddd, apparent td, J = 7.9 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.83 (ddd, apparent td, J = 4.4 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_4), 149.1 (s, C_8), 148.4 (s, C_9), 137.1 (s, C_{16}), 129.2 (s, C_6), 129.0 (d, 2C, C_{17}), 128.4 (d, 2C, C_{18}), 126.6 (d, C_{19}), 120.3 (d, C_{11}), 111.1 (d, C_7), 110.9 (d, C_{10}), 58.2 (d, C_{14}), 55.85 (q, C_{12} or C_{13}), 55.80 (q, C_{13} or C_{12}), 43.6 (t, C_5), 37.4 (t, C_{15}), 20.3 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 9.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 337 ($M^{+\bullet}$, 6), 246 ($M–Bn^+$, 12), 176 (4), 152 (11), 151 ($ArCH_2^+$, 100), 107 (9), 106 (4), 91 (9), 78 (4), 65 (5). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 360.15701. Found: 360.15709.

(1*R,4*S**,5*S**)-3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (178).** This compound was prepared by reduction of enamide **134** (85.4 mg, 0.234 mmol) in the presence of TFA (518 µL, 7.01 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (186 µL, 1.17 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90), 77.6 mg (91%) of **178** were isolated as a pale yellow oil.



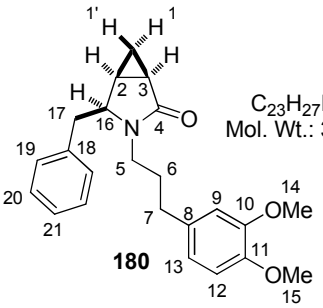
IR 1681, 1610, 1511, 1410, 1242, 1178, 1139, 1027, 820, 732, 687 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{17}), 6.84–6.77 (m, 5H, H_{Ar}), 4.85 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 3.89 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.87 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.87 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 3.78 (s, 3H, H_{20}), 3.67 (m, 1H, H_{14}), 3.02 (dd, J = 12.8 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{15}), 2.33 (dd, J = 12.8 Hz and J = 10.8 Hz, 1H, $H_{15'}$), 1.97 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_2), 1.00 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.81 (ddd, apparent br q, J = 4.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_4), 158.3 (s, C_{19}), 149.2 (s, C_8), 148.4 (s, C_9), 129.9 (d, 2C, C_{17}), 129.3 (s, C_6), 129.1 (s, C_{16}), 120.3 (d, C_{11}), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 111.2 (d, C_7), 110.9 (d, C_{10}), 58.4 (d, C_{14}), 55.9 (q, C_{12} or C_{13}), 55.8 (q, C_{13} or C_{12}), 55.2 (q, C_{20}), 43.6 (t, C_5), 36.5 (t, C_{15}), 20.3 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 9.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 367 ($M^{+\bullet}$, 3), 246 ($M–(C_6H_4OMe)CH_2^+$, 13), 152 (11), 151 ($ArCH_2^+$, 100), 121 (18), 107 (9), 106 (5), 91 (8), 78 (9), 77 (8), 65 (5). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 390.16758. Found: 390.16764.

(1*R,4*S**,5*S**)-3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(thiophen-3-ylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (179).** This compound was prepared by reduction of enamide **135** (57.2 mg, 0.168 mmol) in the presence of TFA (374 µL, 5.03 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (134 µL, 0.838 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 55.9 mg (97%) of **179** were isolated as an pale yellow oil.



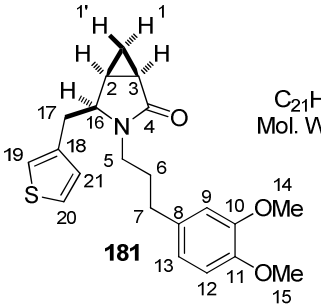
IR 1677, 1513, 1411, 1259, 1235, 1139, 1081, 1025, 815, 786, 759, 702, 634 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, J = 4.9 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_{18}), 6.97 (m, 1H, H_{17}), 6.88 (dd, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{19}), 6.81 (br d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{10}), 6.78–6.75 (m, 2H, H_7+H_{11}), 4.80 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 3.88 (d, AB syst, J = 15.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.88 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 3.86 (s, 3H, H_{13} or H_{12}), 3.74 (ddd, J = 10.6 Hz, J = 5.3 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_{14}), 3.08 (dd, J = 13.4 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{15}), 2.47 (dd, J = 13.4 Hz and J = 10.6 Hz, 1H, $H_{15'}$), 1.98 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.71 (m, 1H, H_2), 1.00 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.79 (ddd, apparent br q, J = 4.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_4), 149.2 (s, C_8), 148.4 (s, C_9), 137.2 (s, C_6), 129.3 (s, C_{16}), 128.2 (d, C_{19}), 125.7 (d, C_{18}), 121.9 (d, C_{17}), 120.3 (d, C_{11}), 111.1 (d, C_7), 110.9 (d, C_{10}), 57.6 (d, C_{14}), 55.9 (q, C_{12} or C_{13}), 55.85 (q, C_{13} or C_{12}), 43.7 (t, C_5), 32.0 (t, C_{15}), 20.3 (d, C_3), 17.3 (d, C_2), 9.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 343 ($M^{+\bullet}$, 4), 246 (M–3-ThCH_2^+, 12), 152 (10), 151 (ArCH_2^+, 100), 107 (14), 106 (7), 97 (19), 91 (6), 79 (5), 78 (7), 77 (6), 65 (8), 53 (8). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{21}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 366.11344. Found: 366.11366.

(1*R,4*S**,5*S**)-4-Benzyl-3-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (180).** This compound was prepared by reduction of enamide **136** (86.3 mg, 0.237 mmol) in the presence of TFA (529 µL, 7.12 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (190 µL, 1.19 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 81.2 mg (94%) of **180** were isolated as a colorless oil.



IR 1681, 1514, 1417, 1257, 1235, 1155, 1140, 1027, 816, 734, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.31 (m, 2H, H_{20}), 7.28–7.23 (m, 3H, H_{19}+H_{21}), 6.80 (br d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{12}), 6.75 (s, 1H, H_9), 6.75–6.72 (m, 1H, H_{13}), 3.92–3.86 (m, 1H, H_{16}), 3.88 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.85 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.54 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 9.1 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 3.01–2.94 (m, 2H, $H_{5'}$+H_{17}), 2.63–2.50 (m, 2H, H_7), 2.43 (dd, J = 12.7 Hz and J = 10.6 Hz, 1H, $H_{17'}$), 1.90 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 1.90–1.72 (m, 2H, H_6), 1.62 (m, 1H, H_2), 0.96 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.73 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (s, C_4), 148.8 (s, C_{10}), 147.2 (s, C_{11}), 137.1 (s, C_{18}), 134.0 (s, C_8), 129.0 (d, 2C, C_{19}), 128.5 (d, 2C, C_{20}), 126.7 (d, C_{21}), 119.9 (d, C_{13}), 111.6 (d, C_9), 111.2 (d, C_{12}), 58.7 (d, C_{16}), 55.8 (q, C_{14} or C_{15}), 55.7 (q, C_{15} or C_{14}), 39.6 (t, C_5), 37.6 (t, C_{17}), 32.7 (t, C_7), 29.1 (t, C_6), 20.3 (d, C_3), 16.7 (d, C_2), 9.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 365 ($M^{+\bullet}$, 6), 274 (M–Bn^+, 13), 177 (20), 151 ($ArCH_2^+$, 15), 111 (8), 110 (100), 107 (10), 91 (38), 81 (6), 80 (8), 79 (6), 78 (7), 77 (9), 67 (8), 65 (11), 55 (11). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{27}NO_3Na$ (M+Na^+): 388.18831. Found: 388.18835.

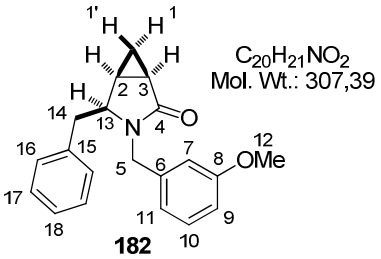
(1*R,4*S**,5*S**)-3-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]-4-(thiophen-3-ylmethyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-2-one (181).** This compound was prepared by reduction of enamide **137** (85.6 mg, 0.232 mmol) in the presence of TFA (516 µL, 6.95 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (185 µL, 1.16 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80), 79.2 mg (92%) of **181** were isolated as a pale yellow oil.



IR 1677, 1514, 1417, 1320, 1258, 1235, 1155, 1140, 1027, 808, 762, 730 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 4.9 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_{20}), 7.06 (dd, J = 3.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{19}), 7.00 (dd, J = 4.9 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{21}), 6.80 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.74 (s, 1H, H_9), 6.74–6.71 (m, 1H, H_{13}), 3.90 (m, 1H, H_{16}), 3.87 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.85 (s, 3H, H_{15} or H_{14}), 3.50 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 9.2 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 2.99 (dd, J = 13.4 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_{17}), 2.95 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 9.0 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.61–2.48 (m, 3H, H_7+$H_{17'}$), 1.92 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_3), 1.88–1.69 (m, 3H, H_2+H_6), 0.95 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz

and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.70 (ddd, apparent td, J = 4.4 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (s, C_4), 148.7 (s, C_{10}), 147.1 (s, C_{11}), 137.2 (s, C_{18}), 134.0 (s, C_8), 128.1 (d, C_{21}), 125.8 (d, C_{20}), 121.8 (d, C_{19}), 119.9 (d, C_{13}), 111.6 (d, C_9), 111.2 (d, C_{12}), 58.0 (d, C_{16}), 55.8 (q, C_{14} or C_{15}), 55.7 (q, C_{15} or C_{14}), 39.6 (t, C_5), 32.7 (t, C_7), 32.1 (t, C_{17}), 29.1 (t, C_6), 20.2 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 9.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 371 ($M^{+\bullet}$, 6), 274 (M–3-ThCH_2^+, 14), 177 (19), 151 (ArCH_2^+, 14), 111 (10), 110 (100), 107 (10), 97 (23), 91 (11), 81 (7), 80 (7), 78 (7), 77 (9), 67 (7), 55 (9), 53 (9). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{25}NO_3SNa$ (M+Na^+): 394.14474. Found: 394.14482.

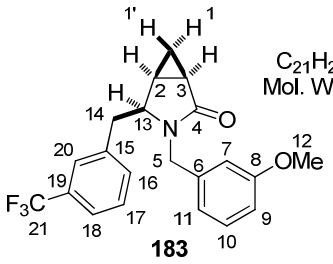
(1*R,4*S**,5*S**)-4-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (182).** This compound was prepared by reduction of enamide **138** (50.5 mg, 0.165 mmol) in the presence of TFA (369 µL, 4.96 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (132 µL, 0.827 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 45.8 mg (90%) of **182** were isolated as a colorless oil.



IR 1682, 1600, 1585, 1411, 1258, 1147, 1047, 975, 820, 737, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.20 (m, 4H, H_{10}+H_{17}+H_{18}), 7.12–7.10 (m, 2H, H_{16}), 6.84–6.82 (m, 2H, H_9+H_{11}), 6.79 (m, 1H, H_7), 4.85 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, H_5), 3.96 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.74 (m, 1H, H_{13}), 3.05 (dd, J = 12.7 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{14}), 2.37 (dd, J = 12.7 Hz and J = 10.9 Hz, 1H, $H_{14'}$), 1.98 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_2), 1.01 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.84 (ddd, apparent br q, J = 4.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_4), 159.9 (s, C_8), 138.3 (s, C_{15}), 137.1 (s, C_6), 129.6 (d, C_{18}), 129.0 (d, 2C, C_{16}), 128.4 (d, 2C, C_{17}), 126.6 (d, C_{10}), 120.3 (d, C_{11}), 113.4 (d, C_7), 112.9 (d, C_9), 58.4 (d, C_{13}), 55.2 (q, C_{12}), 43.9 (t, C_5), 37.4 (t, C_{14}), 20.3 (d, C_3), 17.0 (d, C_2), 9.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 307 ($M^{+\bullet}$, 2), 217 (7), 216 (M–Bn^+, 47), 122 (10), 121 (ArCH_2^+, 100), 92 (4), 91 (34), 78 (11), 77 (11), 65 (13). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{21}NO_2Na$ (M+Na^+): 330.14645. Found: 330.14621.

(1*R,4*S**,5*S**)-3-(3-Methoxybenzyl)-4-(3-trifluoromethylbenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-2-one (183).** This compound was prepared by reduction of enamide **139** (91.4 mg, 0.245 mmol) in the presence of TFA (546 µL, 7.34 mmol, 30 equiv) and Et_3SiH (196 µL, 1.22 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) (–78 °C to rt, 0.5 h). After purification by flash

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 45/55), 83.2 mg (91%) of amide **183** were isolated as a pale yellow oil.

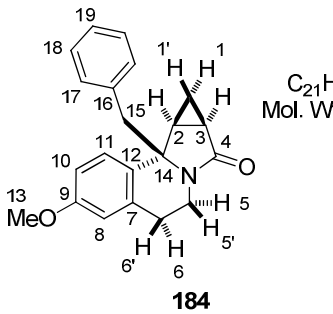


183

IR 1685, 1600, 1412, 1260, 1201, 1161, 1120, 1073, 1049, 976, 817, 756, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{18}), 7.39 (dd, apparent t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{17}), 7.35 (br s, 1H, H_{20}), 7.31–7.25 (m, 2H, H_{16}+H_{10}), 6.85–6.82 (m, 2H, H_9+H_{11}), 6.78 (m, 1H, H_7), 4.84 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, H_5), 3.99 (d, AB syst, J = 15.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.75 (m, 1H, H_{13}), 3.10 (dd, J = 12.9 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_{14}), 2.44 (dd, J = 12.9 Hz and J = 10.8 Hz, 1H, $H_{14'}$), 2.01 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_3), 1.59 (m, 1H, H_2), 1.05 (ddd, apparent td, J = 8.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.85 (ddd, apparent q, J = 4.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (s, C_4), 159.9 (s, C_8), 138.10 (s, C_6 or C_{15}), 138.06 (s, C_{15} or C_6), 132.4 (d, C_{16}), 130.8 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz, C_{19}), 129.7 (d, C_{10}), 128.9 (d, C_{17}), 125.6 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz, C_{20}), 123.9 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, C_{21}), 123.6 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.35 Hz, C_{18}), 120.1 (d, C_{11}), 113.5 (d, C_7), 112.9 (d, C_9), 58.2 (d, C_{13}), 55.2 (q, C_{12}), 44.0 (t, C_5), 37.3 (t, C_{14}), 20.3 (d, C_3), 16.8 (d, C_2), 9.8 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 375 ($M^{+\bullet}$, 3), 217 (6), 216 (M–$(C_6H_4CF_3)CH_2^+$, 38), 159 (4), 122 (14), 121 ($ArCH_2^+$, 100), 109 (5), 91 (23), 78 (11), 77 (11), 65 (8). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{20}F_3NO_2Na$ ($M+Na^+$): 398.13383. Found: 398.13453.

3.4.5 - Pictet-Spengler cyclizations of enamides 146–152

(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12-methoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (184).** This compound was prepared by cyclization of enamide **146** (66.1 mg, 0.210 mmol) in the presence of MsOH (14.8 µL, 0.228 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) (50 °C, 2 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50 then 40/60), 50.0 mg (76%) of **184** were isolated as a yellow oil.

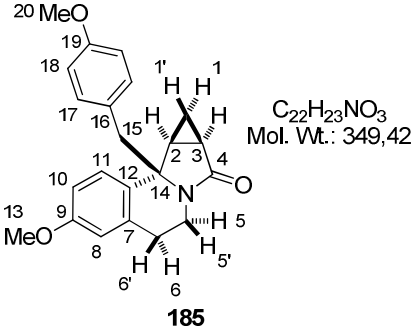


184

IR 1685, 1607, 1576, 1498, 1452, 1393, 1238, 1037, 1000, 886, 814, 755, 736, 701, 617 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.20 (m, 3H, H_{18}+H_{19}), 7.01–6.99 (m, 2H, H_{17}), 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_8), 6.56 (dd, J = 8.6 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_{10}), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{11}), 4.21–4.12 (m, 1H, H_5), 3.76 (s, 3H, H_{13}), 3.15–3.03 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 3.13 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, H_{15}), 3.01 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, $H_{15'}$), 2.68–2.59 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.13 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2),

1.90 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.20 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.9 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.00 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9 (s, C_4), 158.3 (s, C_9), 136.3 (s, C_{16}), 135.3 (s, C_7), 131.0 (s, C_{12}), 130.8 (d, 2C, C_{17}), 127.9 (d, 2C, C_{18}), 127.3 (d, C_{11}), 126.8 (d, C_{19}), 113.7 (d, C_8), 111.4 (d, C_{10}), 64.0 (s, C_{14}), 55.1 (q, C_{13}), 45.4 (t, C_{15}), 34.3 (t, C_5), 27.4 (t, C_6), 24.5 (d, C_2), 20.7 (d, C_3), 12.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 (15), 228 (M–Bn^+, 100), 213 (4), 200 (2), 185 (4), 184 (5), 169 (3), 157 (3), 156 (4), 129 (3), 128 (4), 115 (4), 91 (11), 77 (3), 65 (7), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{21}NO_2Na$ (M+Na^+): 342.14645. Found: 342.14643.

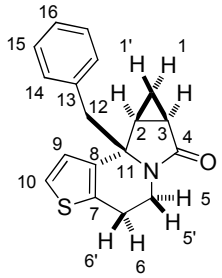
(2*S,3*S**,5*R**)-12-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (185).** This compound was prepared by cyclization of enamide **147** (67.9 mg, 0.194 mmol) in the presence of MsOH (13.9 µL, 0.214 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) (50 °C, 2 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 54.1 mg (80%) of **185** were isolated as a yellow oil.



185

IR 1685, 1609, 1579, 1511, 1500, 1453, 1393, 1239, 1177, 1125, 1102, 1035, 1001, 888, 824, 734, 618 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.77 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_8), 6.57 (dd, J = 8.6 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_{10}), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{11}), 4.20–4.11 (m, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{20}), 3.77 (s, 3H, H_{13}), 3.15–3.01 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 3.07 (d, AB syst, J = 13.3 Hz, 1H, H_{15}), 2.95 (d, AB syst, J = 13.3 Hz, 1H, $H_{15'}$), 2.67–2.58 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.11 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.89 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.19 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 1.00 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (s, C_4), 158.5 (s, C_{19}), 158.2 (s, C_9), 135.3 (s, C_7), 131.7 (d, 2C, C_{17}), 131.1 (s, C_{12}), 128.3 (s, C_{16}), 127.3 (d, C_{11}), 113.7 (d, C_8), 113.3 (d, 2C, C_{18}), 111.4 (d, C_{10}), 64.0 (s, C_{14}), 55.14 (q, C_{13} or C_{20}), 55.11 (q, C_{20} or C_{13}), 44.5 (t, C_{15}), 34.3 (t, C_5), 27.4 (t, C_6), 24.4 (d, C_3), 20.7 (d, C_2), 12.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 (15), 228 (M–PMB^+, 100), 213 (4), 200 (2), 185 (4), 184 (5), 169 (3), 157 (3), 156 (4), 128 (4), 121 (11), 115 (3), 103 (2), 91 (4), 78 (7), 77 (6), 65 (2), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na^+): 372.15701. Found: 372.15715.

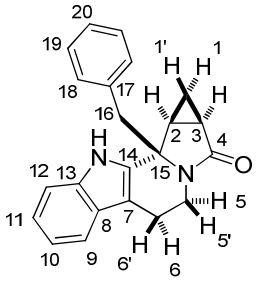
(1*S,11*R**,13*S**)-1-Benzyl-5-thia-9-azatetracyclo[7.4.0.0^{2,6}.0^{11,13}]trideca-2(6),3-dien-10-one (186).** This compound was prepared by cyclization of enamide **149** (53.4 mg, 0.181 mmol) in the presence of MsOH (12.9 µL, 0.199 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) (50 °C, 5.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40 then 50/50), 47.6 mg (89%) of **186** were isolated as a yellow oil.



IR 1686, 1495, 1449, 1378, 1330, 1271, 1243, 1105, 1058, 999, 946, 899, 882, 844, 815, 749, 700, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.22 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.08–7.06 (m, 2H, H_{14}), 6.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{10}), 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_9), 4.25–4.20 (m, 1H, H_5), 3.14 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.09–3.02 (m, 1H, H_6), 3.00 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.00 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 8.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.69–2.64 (m, 1H, $H_{6'}$), 2.08 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_2), 1.92 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.21 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.07 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6 (s, C_4), 138.0 (s, C_{13}), 136.1 (s, C_7 or C_8), 134.4 (s, C_8 or C_7), 130.6 (d, 2C, C_{14}), 128.0 (d, 2C, C_{15}), 126.9 (d, C_{16}), 124.9 (d, C_9), 121.7 (d, C_{10}), 64.3 (s, C_{11}), 44.8 (t, C_{12}), 34.8 (t, C_5), 24.8 (d, C_2), 23.6 (t, C_6), 21.0 (d, C_3), 12.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 205 (14), 204 (M–Bn$^+$, 100), 189 (3), 176 (5), 174 (4), 160 (2), 147 (4), 143 (6), 134 (7), 115 (7), 109 (4), 91 (20), 77 (5), 65 (16), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{17}NOSNa$ (M+Na$^+$): 318.09231. Found: 318.09245.

3.4.6 - Kinetic / thermodynamic control in Pictet-Spengler cyclizations

(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-7,17-diazapentacyclo[8.7.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{11,16}]heptadeca-1(10),11(16),12,14-tetraen-6-one (188) (representative procedure).** To a solution of enamide **151** (65.0 mg, 0.198 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added MsOH (14.1 µL, 0.218 mmol, 1.1 equiv). After 1 h stirring at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the diastereoselective formation of **188** (**188**/**189** > 95/5). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 54.9 mg (85%) of **188** were isolated as a yellow solid.

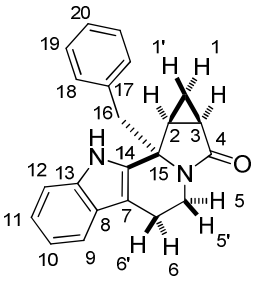


188

$C_{22}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 328,41

Mp = 285 °C (dec.); **IR** 3376 (br), 1675, 1446, 1405, 1295, 1270, 1238, 1228, 1200, 1102, 1048, 1006, 887, 814, 758, 744, 726, 699, 608 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.97 (br s, 1H, NH), 7.37 (br d, J = 7.4 Hz, 1H, H_9), 7.35 (br d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{12}), 7.23–7.18 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.09 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 7.00–6.93 (m, 3H, H_{10}+H_{18}), 3.93–3.88 (m, 1H, H_5), 3.38 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.24 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.82–2.66 (m, 2H, $H_{5'}$+H_6), 2.47–2.39 (m, 2H, H_2+$H_{6'}$), 1.75 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 6.1 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_3), 1.04 (ddd, apparent td, J = 8.2 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 0.70 (ddd, apparent td, J = 4.3 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 176.9 (s, C_4), 136.64 (s, C_{13} or C_{17}), 136.58 (s, C_{17} or C_{13}), 135.8 (s, C_{14}), 130.1 (d, 2C, C_{18}), 127.9 (d, 2C, C_{19}), 126.6 (d, C_{20}), 126.3 (s, C_8), 121.3 (d, C_{11}), 118.6 (d, C_{10}), 118.0 (d, C_9), 111.3 (d, C_{12}), 107.0 (s, C_7), 62.7 (s, C_{15}), 43.7 (t, C_{16}), 35.2 (t, C_5), 23.7 (d, C_2), 19.5 (t, C_6), 19.3 (d, C_3), 11.0 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 328 ($M^{+\bullet}$, 1), 238 (18), 237 (M–Bn^+, 100), 235 (6), 209 (4), 207 (7), 206 (4), 193 (3), 180 (6), 167 (7), 144 (5), 128 (4), 115 (7), 91 (27), 77 (4), 65 (16), 63 (4), 55 (3), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 351.14678. Found: 351.14694.

(2*R,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-7,17-diazapentacyclo[8.7.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{11,16}]heptadeca-1(10),11(16),12,14-tetraen-6-one (189) (representative procedure).** An oven-dried vial was charged with a solution of enamide **151** (65.0 mg, 0.198 mmol) in toluene (1.5 mL) and MsOH (14.1 µL, 0.218 mmol, 1.1 equiv) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 1 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the diastereoselective formation of **189** (**189**/**188** > 95/5). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 56.2 mg (86%) of **189** were isolated as a yellow solid. This product was also formed by treatment of the epimeric compound **188** with MsOH (1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (50 °C, sealed vial, 18 h, 99% yield).

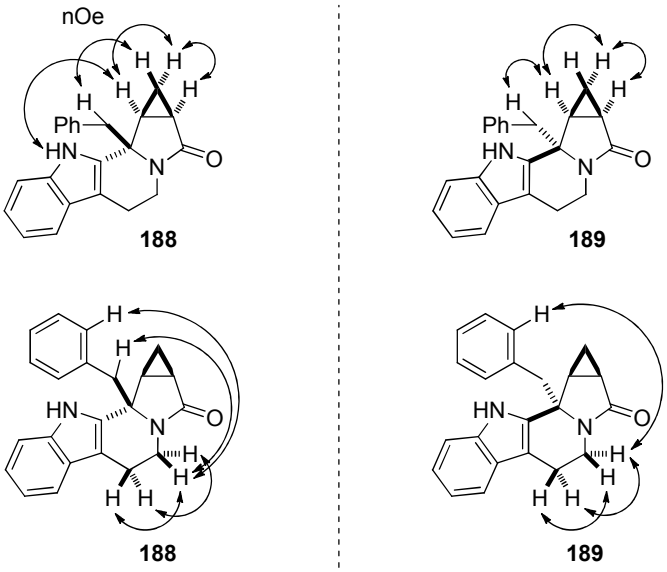


189

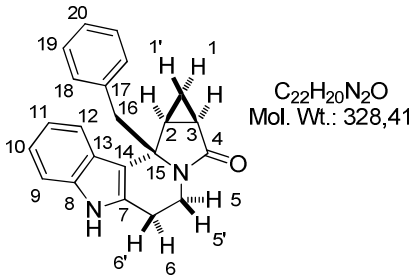
$C_{22}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 328,41

Mp = 130 °C; **IR** 3228 (br), 1657, 1495, 1444, 1418, 1303, 1236, 1220, 1167, 1029, 962, 919, 901, 815, 741, 701, 673, 640 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.31 (br s, 1H, NH), 7.42 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{12}), 7.40 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_9), 7.29–7.24 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.14–7.10 (m, 3H, H_{11}+H_{18}), 7.01 (dd, apparent br t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.05 (dd, J = 13.1 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.39 (d, AB syst, J = 13.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.23 (d, AB syst, J = 13.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.89 (m, 1H, H_5), 2.60 (dd, J = 15.2 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 2.44 (ddd, J = 15.2 Hz, J = 11.3 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.20 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.8 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_2), 1.47 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 5.8 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 0.82 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_1), –0.09 (ddd, apparent br q, J = 4.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 173.8 (s, C_4), 137.1 (s, C_{13} or C_{17}), 137.01 (s, C_{17} or C_{13}), 136.99 (s, C_{14}), 131.1 (d, 2C, C_{18}), 128.9 (d, 2C, C_{19}), 127.5 (d, C_{20}), 127.1 (s, C_8), 122.2 (d, C_{11}), 119.5 (d, C_{10}), 119.1 (d, C_9), 112.2 (d, C_{12}), 108.0 (s, C_7), 63.4 (s, C_{15}), 45.4 (t, C_{16}), 35.9 (t, C_5), 22.0 (d, C_2), 21.85 (d, C_3), 21.78 (t, C_6), 10.4 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 238 (17), 237 (M–Bn^+, 100), 235 (5), 222 (2), 209 (3), 207 (5), 206 (3), 193 (3), 180 (4), 167 (5), 144 (4), 128 (3), 115 (5), 91 (15), 77 (3), 65 (8), 63 (2), 51 (2). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 351.14678. Found: 351.14699.

The relative configurations of **188** and **189** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



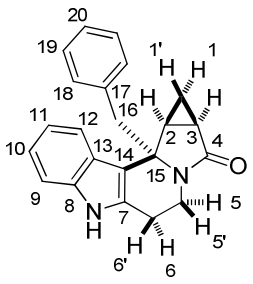
(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-7,11-diazapentacyclo[8.7.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{12,17}]heptadeca-1(10),12(17),13,15-tetraen-6-one (190).** This compound was prepared by cyclization of enamide **152** (65.0 mg, 0.198 mmol) in the presence of MsOH (14.1 µL, 0.218 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) (rt, 0.5 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70 then 20/80), 54.8 mg (84%) of **190** (**190**/**191** > 95/5) were isolated as a yellow solid.



190

Mp = 262 °C; **IR** 3246, 1677, 1618, 1493, 1456, 1445, 1396, 1377, 1328, 1251, 1236, 1140, 1104, 979, 934, 874, 836, 751, 697, 655, 602 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (br s, 1H, NH), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_9), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{20}), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{19}), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{10}), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{18}), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 4.18 (dd, J = 13.4 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.39 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, H_{16}), 3.21 (d, AB syst, J = 13.1 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.06 (ddd, J = 16.3 Hz, J = 11.4 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_6), 2.91 (ddd, J = 13.2 Hz, J = 12.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.54 (td, J = 6.8 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2), 2.46 (dd, J = 16.0 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.83 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 6.4 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.20 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 1.07 (ddd, apparent td, J = 4.6 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8 (s, C_4), 136.8 (s, C_7 or C_8 or C_{13} or C_{17}), 135.4 (s, C_8 or C_{13} or C_{17} or C_7), 132.2 (s, C_{13} or C_{17} or C_7 or C_8), 130.7 (d, 2C, C_{18}), 128.1 (d, 2C, C_{19}), 126.7 (d, C_{20}), 124.8 (s, C_{17} or C_7 or C_8 or C_{13}), 121.2 (d, C_{10}), 119.4 (d, C_{11}), 119.0 (d, C_{12}), 113.5 (s, C_{14}), 110.8 (d, C_9), 64.2 (s, C_{15}), 44.9 (t, C_{16}), 34.6 (t, C_5), 24.3 (d, C_2), 22.1 (t, C_6), 20.8 (d, C_3), 12.3 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 239 (2), 238 (17), 237 (M–Bn$^+$, 100), 235 (4), 209 (3), 207 (4), 206 (3), 194 (3), 193 (3), 180 (5), 168 (4), 167 (6), 154 (3), 144 (9), 143 (4), 128 (3), 127 (3), 115 (4), 92 (3), 91 (18), 89 (3), 77 (3), 65 (9). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ (M+Na$^+$): 351.14678. Found: 351.14706.

(2*R,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-7,11-diazapentacyclo[8.7.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{12,17}]heptadeca-1(10),12(17),13,15-tetraen-6-one (191).** This compound was prepared by cyclization of enamide **152** (65.0 mg, 0.198 mmol) in the presence of MsOH (14.1 µL, 0.218 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.5 mL) (120 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 56.2 mg (82%) of **191** (**191**/**190** > 95/5) were isolated as a yellow solid.

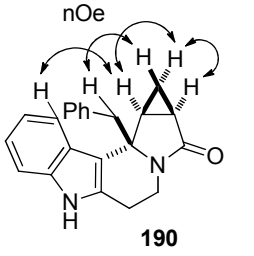


191

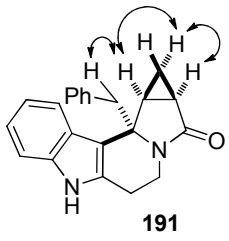
$C_{22}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 328,41

Mp = 202 °C; **IR** 3253, 1659, 1494, 1453, 1419, 1327, 1265, 1216, 1173, 1113, 1066, 1017, 938, 875, 815, 734, 701, 640 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (br s, 1H, NH), 7.64–7.62 (m, 1H, H_{12}), 7.36–7.34 (m, 1H, H_9), 7.22–7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 7.08–7.05 (m, 2H, H_{18}), 4.29 (dd, J = 13.1 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.43 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.29 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.89 (ddd, apparent td, J = 11.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_5), 2.70 (ddd, J = 15.9 Hz, J = 11.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.54 (ddd, apparent dd, J = 16.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_6), 2.27 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 4.3 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_2), 1.68 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 5.9 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_3), 0.76 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 0.10 (ddd, J = 4.9 Hz, J = 4.3 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4 (s, C_4), 136.2 (s, C_7 or C_8 or C_{13} or C_{17}), 136.1 (s, C_8 or C_{13} or C_{17} or C_7), 132.0 (s, C_{13} or C_{17} or C_7 or C_8), 130.2 (d, 2C, C_{18}), 128.1 (d, 2C, C_{19}), 126.7 (d, C_{20}), 124.4 (s, C_{17} or C_7 or C_8 or C_{13}), 121.6 (d, C_{10}), 119.7 (d, C_{11}), 118.5 (d, C_{12}), 112.9 (s, C_{14}), 111.2 (d, C_9), 63.6 (s, C_{15}), 45.9 (t, C_{16}), 34.3 (t, C_5), 22.8 (t, C_6), 22.3 (d, C_2), 21.3 (d, C_3), 10.5 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 239 (2), 238 (17), 237 ($M–Bn^+$, 100), 235 (3), 209 (2), 207 (4), 206 (3), 180 (3), 168 (3), 167 (4), 154 (3), 144 (8), 143 (3), 128 (3), 127 (3), 115 (4), 91 (16), 77 (2), 65 (8). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 351.14678. Found: 351.14715.

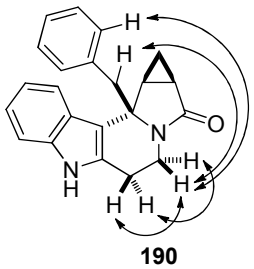
The relative configurations of **190** and **191** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



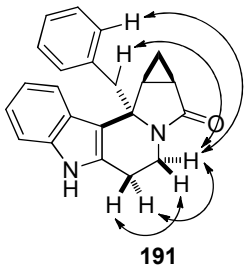
190



191

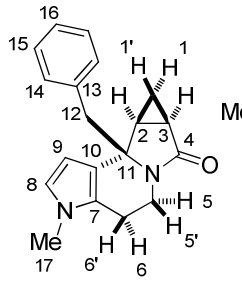


190



191

(1*S,11*R**,13*S**)-1-Benzyl-5-methyl-5,9-diazatetracyclo[7.4.0.0^{2,6}.0^{11,13}]trideca-2(6),3-dien-10-one (187).** This compound was prepared by cyclization of enamide **150** (44.2 mg, 0.151 mmol) in the presence of MsOH (10.8 µL, 0.166 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) (rt, 0.5 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80), 35.2 mg (80%) of **187** (**187**/**197** > 95/5) were isolated as a yellow oil

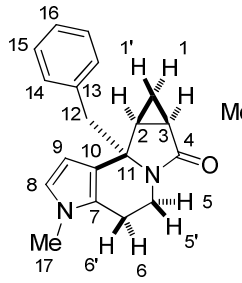


187

$C_{19}H_{20}N_2O$
Mol. Weight: 292,37

IR 1683, 1496, 1445, 1388, 1267, 1236, 1103, 1000, 969, 887, 820, 753, 700, 686, 628, 601 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.23 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.19–7.16 (m, 2H, H_{14}), 6.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_8), 5.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_9), 4.23 (ddd, apparent dd, *J* = 13.6 Hz and *J* = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.44 (s, 3H, H_{17}), 3.10 (d, AB syst, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{12}), 2.99 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.6 Hz and *J* = 5.3 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.96 (d, AB syst, *J* = 12.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 2.84 (ddd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 11.5 Hz and *J* = 6.7 Hz, 1H, H_6), 2.37 (dd, *J* = 15.2 Hz and *J* = 5.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.02 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.4 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, H_2), 1.86 (ddd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.4 Hz and *J* = 3.2 Hz, 1H, H_3), 1.17–1.12 (m, 1H, H_1), 1.03–1.00 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4 (s, C_4), 136.8 (s, C_{13}), 130.8 (d, 2C, C_{14}), 127.6 (d, 2C, C_{15}), 126.5 (d, C_{16}), 125.3 (s, C_7), 121.5 (s, C_{10}), 119.8 (d, C_8), 104.5 (d, C_9), 63.3 (s, C_{11}), 45.0 (t, C_{12}), 34.6 (t, C_5), 32.9 (q, C_{17}), 25.6 (d, C_2), 20.9 (d, C_3), 20.7 (t, C_6), 12.2 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 202 (14), 201 (M–Bn$^+$, 100), 199 (3), 173 (4), 171 (3), 158 (3), 157 (3), 156 (3), 144 (4), 133 (3), 132 (5), 131 (5), 130 (5), 118 (5), 117 (5), 115 (4), 108 (7), 107 (3), 106 (3), 92 (3), 91 (13), 78 (3), 77 (5), 65 (10), 63 (3), 51 (3). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ (M+Na$^+$): 315.14678. Found: 315.14680.

(1*R,11*R**,13*S**)-1-Benzyl-5-methyl-5,9-diazatetracyclo[7.4.0.0^{2,6}.0^{11,13}]trideca-2(6),3-dien-10-one (197).** This compound was prepared by cyclization of enamide **150** (40.5 mg, 0.139 mmol) in the presence of MsOH (15.7 µL, 0.247 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.7 mL) (120 °C, 7 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 10/90 then 0/100), 38.0 mg (53%) of **197** (**197**/**187** > 95/5) were isolated as a pale yellow solid.

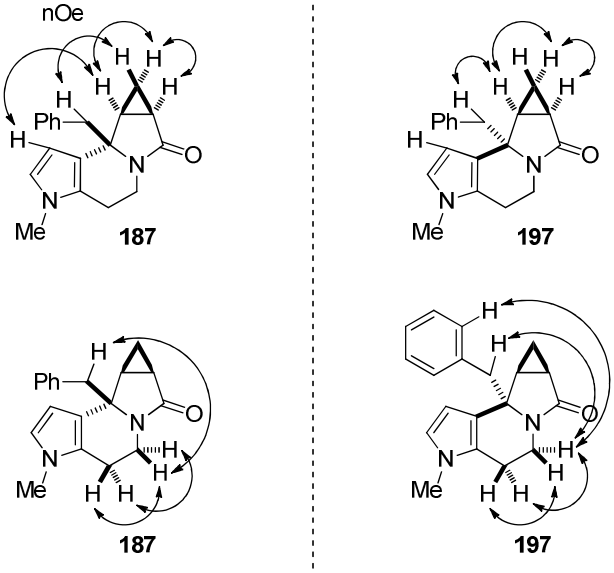


197

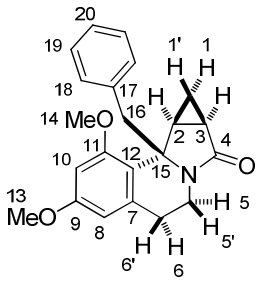
$C_{19}H_{20}N_2O$
Mol. Weight: 292,37

Mp = 157 °C; **IR** 1665, 1493, 1414, 1349, 1223, 1081, 1002, 909, 874, 835, 810, 764, 746, 717, 704, 684, 671, 635, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28–7.21 (m, 3H, H_{15}+H_{16}), 7.11–7.09 (m, 2H, H_{14}), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H_8), 6.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_9), 4.31–4.25 (ddd, apparent dd, J = 13.6 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.47 (s, 3H, H_{17}), 3.23 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, H_{12}), 3.01 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.88 (dddd, J = 13.0 Hz, J = 10.6 Hz, J = 4.6 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_5), 2.51–2.39 (m, 2H, H_6+$H_{6'}$), 1.98 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 5.8 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_2), 1.56 (dddd, J = 8.4 Hz, J = 5.8 Hz, J = 3.2 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_3), 0.77 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.5 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 0.10 (ddd, J = 4.6 Hz, J = 4.3 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4 (s, C_4), 136.3 (s, C_{13}), 130.3 (d, 2C, C_{14}), 128.0 (d, 2C, C_{15}), 126.6 (d, C_{16}), 125.6 (s, C_7), 121.3 (s, C_{10}), 121.1 (d, C_8), 103.1 (d, C_9), 63.5 (s, C_{11}), 47.2 (t, C_{12}), 34.3 (t, C_5), 33.1 (q, C_{17}), 22.5 (d, C_2), 21.4 (d+t, 2C, C_3+C_6), 10.5 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 202 (18), 201 (M–Bn^+, 100), 173 (4), 144 (5), 132 (5), 131 (5), 130 (5), 118 (5), 117 (6), 115 (4), 108 (6), 92 (6), 91 (38), 89 (5), 78 (4), 77 (7), 66 (4), 65 (27), 63 (5), 51 (6). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 315.14678. Found: 315.14680.

The relative configurations of **187** and **197** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



(2*S,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,14-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (205).** This compound was prepared by cyclization of enamide **148** (91.7 mg, 0.262 mmol) in the presence of MsOH (18.7 µL, 0.289 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) (rt, 0.5 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 79.9 mg (87%) of **205** (**205**/**208** > 95/5) were isolated as a pale yellow oil.

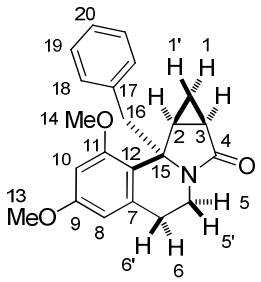


205

$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

Mp = 49 °C; **IR** 1687, 1603, 1583, 1454, 1380, 1338, 1271, 1210, 1192, 1145, 1092, 1092, 1056, 1006, 968, 941, 879, 827, 763, 735, 700, 625 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18–7.14 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 6.98–6.90 (m, 2H, H_{18}), 6.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{10}), 6.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_8), 3.93 (ddd, apparent dd, *J* = 13.4 Hz and *J* = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.84 (s, 3H, H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_{13}), 3.56 (d, AB syst, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_{16}), 3.21 (d, AB syst, *J* = 14.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.01 (ddd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 12.4 Hz and *J* = 7.0 Hz, 1H, H_6), 2.85 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, H_2), 2.70 (ddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 12.7 Hz and *J* = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.34 (ddd, apparent dd, *J* = 16.5 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.71 (ddd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 6.2 Hz and *J* = 3.1 Hz, 1H, H_3), 0.87 (ddd, apparent td, *J* = 8.2 Hz and *J* = 4.8 Hz, 1H, H_1), 0.55 (ddd, apparent td, *J* = 4.6 Hz and *J* = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7 (s, C_4), 159.4 (s, C_9 or C_{11}), 157.3 (s, C_{11} or C_9), 137.9 (s, C_7 or C_{17}), 137.5 (s, C_{17} or C_7), 130.4 (d, 2C, C_{18}), 127.9 (d, 2C, C_{19}), 126.3 (d, C_{20}), 120.5 (s, C_{12}), 105.2 (d, C_8), 97.4 (d, C_{10}), 64.4 (s, C_{15}), 55.2 (q, C_{13}), 55.1 (q, C_{14}), 43.0 (t, C_{16}), 34.7 (t, C_5), 28.1 (t, C_6), 23.4 (d, C_2), 19.5 (d, C_3), 11.7 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (17), 258 (M–Bn$^+$, 100), 243 (6), 242 (3), 215 (3), 214 (2), 200 (9), 199 (2), 172 (2), 128 (2), 115 (4), 91 (15), 89 (2), 77 (3), 65 (9), 55 (2). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 372.15701. Found: 372.15736.

(2*R,3*S**,5*R**)-2-Benzyl-12,14-dimethoxy-7-azatetracyclo[8.4.0.0^{2,7}.0^{3,5}]tetradeca-1(10),11,13-trien-6-one (208).** This compound was prepared by cyclization of enamide **148** (90.2 mg, 0.258 mmol) in the presence of MsOH (18.4 µL, 0.284 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.9 mL) (120 °C, 6.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 80.6 mg (89%) of **208** (**208**/**205** > 95/5) were isolated as a white solid.

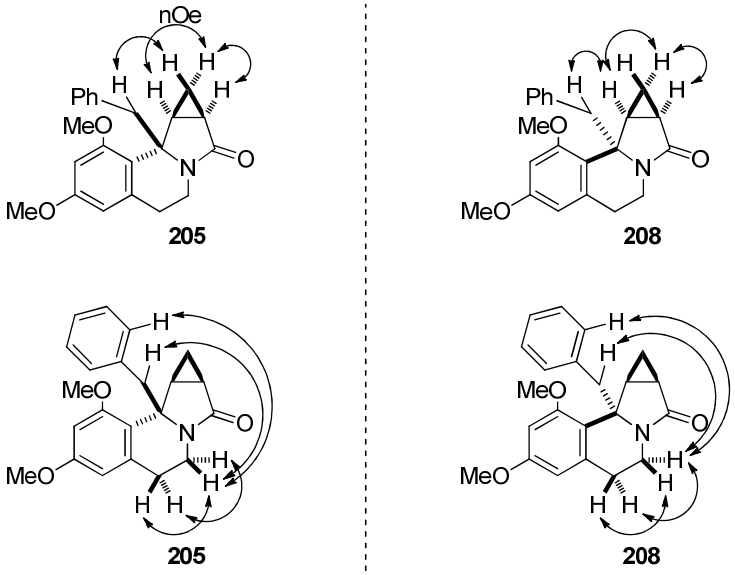


208

$C_{22}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 349,42

Mp = 142 °C; **IR** 1678, 1603, 1591, 1455, 1413, 1361, 1273, 1208, 1152, 1106, 1054, 1020, 989, 939, 876, 825, 761, 752, 703, 648, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25–7.19 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 7.11–7.09 (m, 2H, H_{18}), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{10}), 6.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_8), 4.17 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.5 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.94 (s, 3H, H_{14}), 3.80 (s, 3H, H_{13}), 3.33 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, H_{16}), 3.25 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.99 (ddd, appartent td, J = 12.5 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_5), 2.71 (ddd, J = 16.2 Hz, J = 12.2 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.59 (ddd, apparent dd, J = 16.3 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_6), 2.37 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 5.8 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_2), 1.40 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 5.8 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 0.71 (ddd, apparent td, J = 8.0 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 0.06 (ddd, apparent td, J = 4.3 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9 (s, C_4), 159.2 (s, C_9 or C_{11}), 157.2 (s, C_{11} or C_9), 136.7 (s, C_7 or C_{17}), 136.1 (s, C_{17} or C_7), 130.3 (d, 2C, C_{18}), 127.9 (d, 2C, C_{19}), 126.5 (d, C_{20}), 121.1 (s, C_{12}), 104.5 (d, C_8), 97.7 (d, C_{10}), 63.9 (s, C_{15}), 55.5 (q, C_{14}), 55.2 (q, C_{13}), 43.1 (t, C_{16}), 33.7 (t, C_5), 29.5 (t, C_6), 22.3 (d, C_2), 20.5 (d, C_3), 9.9 (t, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 259 (22), 258 (M–Bn$^+$, 100), 243 (7), 242 (4), 215 (4), 214 (3), 200 (10), 199 (3), 172 (3), 128 (3), 115 (5), 92 (6), 91 (42), 89 (5), 77 (4), 65 (24), 63 (4), 55 (4). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 372.15701. Found: 372.15737.

The relative configurations of **205** and **208** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



205 **208**

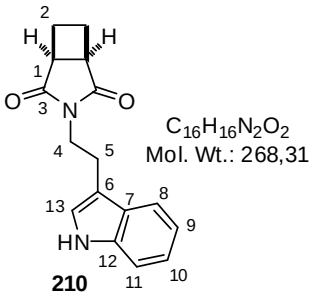
205 **208**

Experimental Section:

Pictet-Spengler Cyclizations Involving Other Bicyclic *N*-Acyliminium Ions (Appendix)

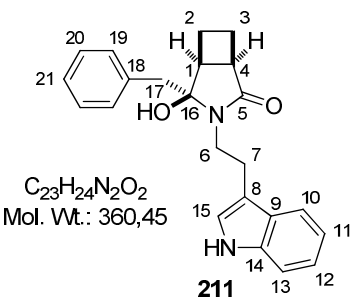
1 - Synthesis of bicyclic hemiaminals B

(1*R,5*S**)-3-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,4-dione (210).** To a solution of bicyclic anhydride **209** (1.97 g, 15.0 mmol) in pyridine (300 mL) at rt, was added tryptamine (2.45 g, 15.0 mmol). After 17 h stirring at reflux, the bulk of the pyridine was distilled off at atmospheric pressure and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This process was repeated several times in order to remove pyridine. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80 then 10/90) to afford 3.57 g (85%) of imide **210** as a pale brown solid.



Mp = 200 °C; **IR** 3348, 1753, 1682, 1460, 1429, 1395, 1359, 1335, 1290, 1232, 1149, 1100, 1071, 1009, 961, 863, 815, 787, 752, 648, 620 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (br s, 1H, NH), 7.69 (m, 1H, H_8), 7.32 (ddd, apparent dt, J = 7.9 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 7.18 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 7.12 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{13}), 3.90–3.87 (m, 2H, H_4), 3.16 (m, 2H, H_1), 3.11 (m, 2H, H_5), 2.58–2.46 (m, 2H, H_2), 1.95–1.86 (m, 2H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9 (s, 2C, C_3), 136.0 (s, C_{12}), 127.5 (s, C_7), 122.2 (d, C_{13}), 122.0 (d, C_{10}), 119.4 (d, C_9), 118.8 (d, C_8), 112.0 (s, C_6), 111.1 (d, C_{11}), 39.3 (t, C_4), 38.2 (d, 2C, C_1), 23.1 (t, C_5), 22.7 (t, 2C, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 268 ($M^{+\bullet}$, 13), 144 (10), 143 ($HetArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 87), 131 (10), 130 ($HetArCH_2^+$, 100), 128 (6), 115 (8), 103 (13), 102 (6), 77 (18), 56 (6), 55 (8), 54 (5), 53 (8). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 291.11040. Found: 291.11049.

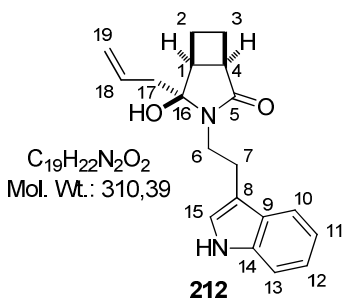
(1*R,5*S**)-4-Benzyl-4-hydroxy-3-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-one (211).** To a solution of **210** (500 mg, 1.86 mmol) in THF (10 mL) at –78 °C, was added BnMgCl (9.3 mL, 1.0 M in Et_2O, 9.3 mmol, 5.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and diluted with Et_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50 then 40/60 then 20/80) to afford 601 mg (89%) of **211** as a white solid and as a single diastereomer.



211

Mp > 80 °C (dec.); **IR** 3293 (br), 1647, 1494, 1454, 1417, 1361, 1340, 1235, 1199, 1115, 1080, 1044, 1010, 965, 741, 702, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) 10.12 (br s, 1H, NH), 7.85 (m, 1H, H_{10}), 7.44 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{13}), 7.30–7.20 (m, 6H, H_{Ph}+H_{15}), 7.15 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 7.08 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.06 (s, 1H, OH), 3.87 (ddd, J = 13.2 Hz, J = 11.0 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_6), 3.54 (ddd, J = 13.1 Hz, J = 11.1 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.30 (dddd, J = 11.6 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.1 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_7), 3.22 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 11.3 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.17 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{17}), 3.12 (m, 1H, H_1), 2.93 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.49–2.39 (m, 1H, H_2), 2.15 (apparent dq, J = 11.4 Hz and J = 9.6 Hz, 1H, H_3), 1.97 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.89 (m, 1H, H_4), 1.75 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ175.9 (s, C_5), 137.7 (s, C_{18}), 136.7 (s, C_{14}), 131.2 (d, 2C, C_{19}), 128.9 (d, 2C, C_{20}), 128.7 (s, C_9), 127.4 (d, C_{21}), 123.2 (d, C_{15}), 122.1 (d, C_{12}), 119.8 (d, C_{10}), 119.4 (d, C_{11}), 113.8 (s, C_8), 112.1 (d, C_{13}), 92.7 (s, C_{16}), 45.4 (t, C_{17}), 41.8 (d, C_4), 41.7 (d, C_1), 41.2 (t, C_6), 26.0 (t, C_7), 21.8 (t, C_3), 20.4 (t, C_2). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{24}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 383.17300. Found: 383.17319.

(1*R,5*S**)-4-Hydroxy-3-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-(prop-2-en-1-yl)-3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-one (212).** To a solution of **210** (1.00 g, 3.73 mmol) in THF (20 mL) at –78 °C, was added allylmagnesium chloride (9.3 mL, 2.0 M in THF, 18.6 mmol, 5.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) and diluted with Et_2O (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80) to afford 975 mg (84%) of **212** as a white solid and as a single diastereomer.

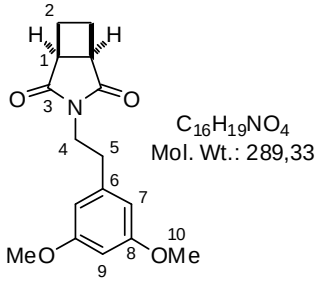


212

Mp = 62 °C; **IR** 3293 (br), 1644, 1417, 1359, 1340, 1279, 1234, 1201, 1171, 1114, 1040, 1010, 998, 965, 923, 741, 699, 610 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.04 (br s, 1H, NH), 7.77 (m, 1H, H_{10}), 7.38 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{13}), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{15}), 7.10 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 7.03 (ddd,

J = 8.0 Hz, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.66 (ddt, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.2 Hz and *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{18}), 5.16–5.11 (m, 1H, H_{19}), 5.08–5.04 (m, 1H, $H_{19'}$), 4.91 (s, 1H, OH), 3.66–3.58 (m, 1H, H_6), 3.47–3.39 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.14 (m, 2H, H_7), 3.03 (m, 1H, H_1), 2.77 (m, 1H, H_4), 2.56 (ddt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.4 Hz and *J* = 1.0 Hz, 1H, H_{17}), 2.47–2.36 (m, 1H, H_2), 2.46 (ddt, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.1 Hz and *J* = 1.1 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.29 (apparent dq, *J* = 11.1 Hz and *J* = 9.2 Hz, 1H, H_3), 2.07–1.96 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.86–1.80 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.9 (s, C_5), 137.7 (s, C_{14}), 133.4 (d, C_{18}), 128.6 (s, C_9), 123.2 (d, C_{15}), 122.1 (d, C_{12}), 119.7 (d, C_{10}), 119.43 (d, C_{11}), 119.42 (t, C_{19}), 113.8 (s, C_8), 112.1 (d, C_{13}), 91.9 (s, C_{16}), 44.8 (t, C_{17}), 41.8 (d, C_4), 41.4 (d, C_1), 40.8 (t, C_6), 25.9 (t, C_7), 21.9 (t, C_3), 20.3 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 13), 144 (20), 143 ($HetArCH=CH_2^{+\bullet}$, 100), 134 (8), 131 (9), 130 ($HetArCH_2^+$, 87), 121 (10), 115 (11), 106 (10), 103 (14), 79 (11), 78 (8), 77 (29), 55 (30), 53 (10), 51 (8). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{22}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 333.15735. Found: 333.15715.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,4-dione (213).** To a solution of bicyclic anhydride **209** (310 mg, 2.36 mmol) in pyridine (70 mL) at rt, was added 2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethylamine (420 µL, 2.36 mmol). After 20 h stirring at reflux, the bulk of the pyridine was distilled off at atmospheric pressure and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This process was repeated several times in order to remove pyridine. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 643 mg (90%) of imide **213** as a pale yellow solid.



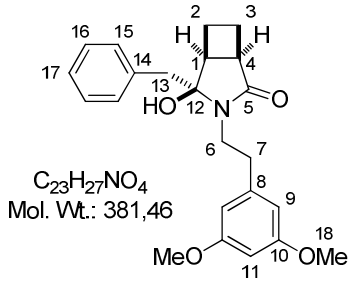
$C_{16}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 289,33

213

Mp = 80 °C; **IR** 1697, 1592, 1455, 1431, 1393, 1339, 1293, 1243, 1205, 1158, 1088, 1052, 1009, 973, 920, 849, 832, 784, 707, 619 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H_7), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_9), 3.83–3.79 (m, 2H, H_4), 3.77 (s, 6H, H_{10}), 3.22–3.19 (m, 2H, H_1), 2.93–2.89 (m, 2H, H_5), 2.62–2.55 (m, 2H, H_2), 1.99–1.92 (m, 2H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.8 (s, 2C, C_3), 160.8 (s, 2C, C_8), 139.9 (s, C_6), 106.8 (d, 2C, C_7), 98.8 (d, C_9), 55.3 (q, 2C, C_{10}), 39.2 (t, C_4), 38.1 (d, 2C, C_1), 33.5 (t, C_5), 22.8 (t, 2C, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 289 ($M^{+\bullet}$, 16), 165 (12), 164 ($ArCH=CH_2^{+\bullet}$, 100), 151 (7), 135 (22), 121 (7), 105 (7), 91 (18), 79 (7), 78 (14), 77 (17), 56 (11), 55 (20), 54 (9), 53 (17). **HRMS** calcd

for $C_{16}H_{19}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 312.12063. Found: 312.12013.

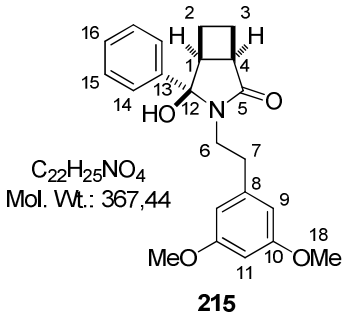
(1*R,5*S**)-4-Benzyl-3-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-hydroxy-3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-one (214).** To a solution of **213** (200 mg, 0.691 mmol) in THF (4.0 mL) at –78 °C, was added BnMgCl (1.4 mL, 1.0 M in Et_2O, 1.4 mmol, 2.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and diluted with Et_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70) to afford 225 mg (85%) of **214** as a white solid and as a single diastereomer.



214

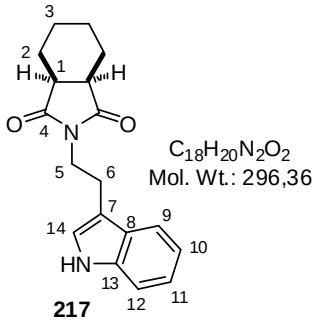
Mp = 53 °C; **IR** 3293 (br), 1648, 1594, 1455, 1430, 1396, 1346, 1204, 1149, 1118, 1053, 1010, 967, 923, 832, 761, 703, 634 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 7.25–7.16 (m, 5H, H_{Ph}), 6.50 (br d, J = 2.0 Hz, 2H, H_9), 6.36 (br t, J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 4.92 (br s, 1H, OH), 3.78 (s, 6H, H_{18}), 3.75–3.68 (m, 1H, H_6), 3.45–3.38 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.12 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{13}), 3.08–2.92 (m, 3H, H_1+H_7), 2.87 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.33 (m, 1H, H_2), 2.14–2.04 (m, 1H, H_3), 1.91 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.80 (m, 1H, H_4), 1.65 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 175.7 (s, C_5), 162.0 (s, 2C, C_{10}), 143.1 (s, C_8), 136.8 (s, C_{14}), 131.3 (d, 2C, C_{15}), 128.9 (d, 2C, C_{16}), 127.5 (d, C_{17}), 107.7 (d, 2C, C_9), 99.0 (d, C_{11}), 92.7 (s, C_{12}), 55.6 (q, 2C, C_{18}), 45.5 (t, C_{13}), 41.8 (t, C_6), 41.71 (d, C_1), 41.65 (d, C_4), 36.5 (t, C_7), 21.8 (t, C_3), 20.4 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 363 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 17), 171 (11), 165 (19), 164 ($ArCH=CH_2^{+\bullet}$, 100), 156 (13), 151 (10), 143 (12), 135 (14), 129 (18), 128 (23), 127 (10), 115 (17), 105 (10), 91 (36), 79 (14), 78 (22), 77 (32), 65 (18), 55 (60). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{27}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 404.18323. Found: 404.18418.

(1*R,5*S**)-3-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-hydroxy-4-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-one (215).** To a solution of **213** (40.0 mg, 0.138 mmol) in THF (2.0 mL) at –78 °C, was added PhMgCl (0.28 mL, 1.0 M in Et_2O, 0.28 mmol, 2.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and diluted with Et_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **213**. This compound was directly engaged in the following Pictet-Spengler cyclization leading to tetracyclic compound **230** or **231** (*vide infra*).



215

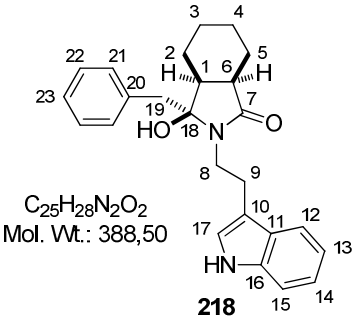
(3a*R,7a*S**)-2-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-octahydro-1*H*-isoindole-1,3-dione (217).** To a solution of bicycle anhydride **216** (1.46 g, 10.0 mmol) in pyridine (300 mL) at rt, was added tryptamine (1.57 g, 10.0 mmol). After 22 h stirring at reflux, the bulk of the pyridine was distilled off at atmospheric pressure and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This process was repeated several times in order to remove pyridine. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) to afford 2.01 g (72%) of imide **217** as a pale brown solid.



217

Mp = 152 °C; **IR** 3360, 1690, 1431, 1400, 1340, 1266, 1240, 1231, 1160, 1144, 1101, 1093, 1028, 1009, 994, 949, 896, 818, 780, 745, 612, 601 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (br s, 1H, NH), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_9), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 7.18 (dd, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 7.14–7.10 (m, 1H, H_{10}), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{14}), 3.84–3.80 (m, 2H, H_5), 3.08–3.04 (m, 2H, H_6), 2.74 (m, 2H, H_1), 1.82–1.74 (m, 2H, H_2), 1.65–1.57 (m, 2H, $H_{2'}$), 1.44–1.26 (m, 4H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.8 (s, 2C, C_4), 136.1 (s, C_{13}), 127.5 (s, C_8), 122.1 (d, C_{14}), 122.0 (d, C_{11}), 119.4 (d, C_{10}), 118.8 (d, C_9), 112.1 (s, C_7), 111.1 (d, C_{12}), 39.6 (d, 2C, C_1), 39.0 (t, C_5), 23.6 (t, 2C, C_2), 23.2 (t, C_6), 21.5 (t, 2C, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M^{+\bullet}$, 11), 144 (13), 143 ($HetArCH{=}CH_2^{+\bullet}$, 100), 142 (3), 131 (8), 130 (80), 129 (3), 128 (4), 116 (3), 115 (7), 103 (9), 102 (4), 81 (7), 79 (4), 77 (11), 67 (4), 56 (3), 55 (3), 54 (4), 53 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{20}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 319.14170. Found: 319.14171.

(3a*S,7a*R**)-3-Benzyl-3-hydroxy-2-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-octahydro-1*H*-isoindol-1-one (218).** To a solution of **217** (100 mg, 0.337 mmol) in THF (2.0 mL) at –78 °C, was added BnMgCl (1.7 mL, 1.0 M in Et_2O, 1.7 mmol, 5.0 equiv). After 2 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and diluted with Et_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70) to afford 127 mg (97%) of **218** as a white solid and as a 90/10 mixture of diastereomers.

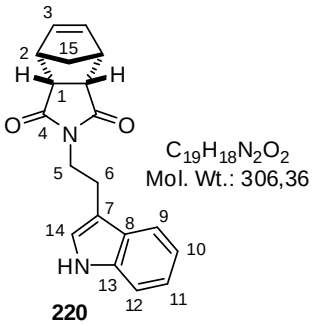


218

Mp = 90 °C; **IR** 3294 (br), 1658, 1495, 1453, 1419, 1354, 1340, 1297, 1231, 1113, 1011, 911, 876, 799, 741, 702, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) *Only all signals corresponding to the major diastereomer could be fully assigned unambiguously* δ 10.07 (br s, 1H, NH), 7.80 (br d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{12}), 7.42 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{15}), 7.37–7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{17}), 7.14 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 7.07 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{13}), 4.59 (d, J = 0.5 Hz, 1H, OH), 3.74–3.67 (m, 1H, H_8), 3.44–3.36 (m, 1H, $H_{8'}$), 3.19–3.12 (m, 2H, H_9), 3.18 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, H_{19}), 3.06 (d, AB syst, J = 14.0 Hz, 1H, $H_{19'}$), 2.41 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 6.7 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_6), 2.27 (ddd, apparent td, J = 6.4 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_1), 2.13–2.08 (m, 1H, H_2), 1.69–1.64 (m, 2H, H_4+H_5), 1.53–1.49 (m, 1H, H_3), 1.43–1.34 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.28–1.09 (m, 3H, $H_{3'}$+$H_{4'}$+$H_{5'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 174.3 (s, C_7), 137.8 (s, C_{16} or C_{20}), 137.7 (s, C_{20} or C_{16}), 131.3 (d, 2C, C_{21}), 128.9 (d, 2C, C_{22}), 128.6 (s, C_{11}), 127.4 (d, C_{23}), 123.2 (d, C_{17}), 122.1 (d, C_{14}), 119.8 (d, C_{12}), 119.4 (d, C_{13}), 113.9 (s, C_{10}), 112.1 (d, C_{15}), 92.6 (s, C_{18}), 44.5 (t, C_{19}), 42.2 (d, C_6), 41.0 (t, C_8), 40.8 (d, C_1), 26.2 (t, C_9), 24.5 (t, C_4 or C_5), 24.3 (t, C_5 or C_4), 23.7 (t, C_2 or C_3), 23.6 (t, C_3 or C_2). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{28}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 411.20430. Found: 411.20478.

The presence of characteristic signals attribuable to the minor diastereomer were detected in the **^{1}H NMR** spectrum [4.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H, OH), 2.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H_{19})] and were used to quantify the minor diastereomer although full unambiguous characterization of this latter compound was not possible.

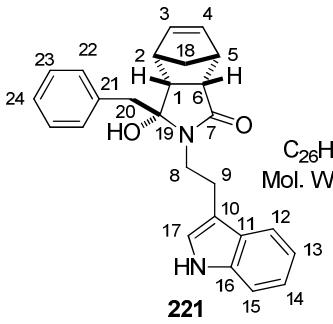
(1*R,2*S**,7*S**)-4-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-dione (220).** To a solution of bicyclic anhydride **219** (1.69 g, 10.0 mmol) in pyridine (200 mL) at rt, was added tryptamine (1.57 g, 10.0 mmol). After 18 h stirring at reflux, the bulk of the pyridine was distilled off at atmospheric pressure and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. This process was repeated several times in order to remove pyridine. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50 then 40/60 then 30/70) to afford 2.56 g (84%) of imide **220** as a pale brown solid.



220

Mp = 176 °C; **IR** 3342, 1762, 1683, 1456, 1428, 1396, 1338, 1287, 1234, 1194, 1161, 1098, 1043, 1006, 968, 869, 839, 802, 751, 739, 726, 663, 620, 601 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (br s, 1H, NH), 7.70-7.67 (m, 1H, H_9), 7.33 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{12}), 7.18 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 7.12 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{14}), 5.97 (dd, apparent t, J = 1.9 Hz, 2H, H_3), 3.67 (m, 2H, H_5), 3.35 (m, 2H, H_2), 3.20 (dd, J = 2.9 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_1), 2.92–2.88 (m, 2H, H_6), 1.69 (dt, J = 8.8 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{15}), 1.52–1.49 (m, 1H, $H_{15'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7 (s, 2C, C_4), 136.1 (s, C_{13}), 134.3 (d, 2C, C_3), 127.4 (s, C_8), 122.0 (d, 2C, C_{11}+C_{14}), 119.4 (d, C_{10}), 118.9 (d, C_9), 112.2 (s, C_7), 111.0 (d, C_{12}), 52.1 (t, C_{15}), 45.7 (d, 2C, C_1), 44.8 (d, 2C, C_2), 38.8 (t, C_5), 23.5 (t, C_6). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 329.12605. Found: 329.12584.

(1*R,2*S**,7*S**)-5-Benzyl-5-hydroxy-4-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one (221).** To a solution of **220** (500 mg, 1.63 mmol) in THF (9.0 mL) at –78 °C, was added BnMgCl (4.9 mL, 1.0 M in Et_2O, 4.9 mmol, 3.0 equiv). After 0.5 h stirring at rt, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) and diluted with Et_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80) to afford 642 mg (99%) of **211** as a white solid and as a single diastereomer.



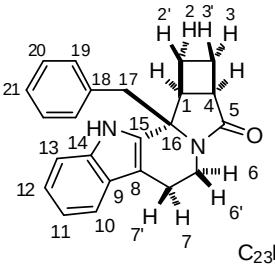
Mp > 104 °C (dec.); **IR** 3272 (br), 1644, 1454, 1419, 1338, 1234, 1208, 1153, 1128, 1111, 1086, 1028, 972, 828, 740, 702, 624 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-acetone) δ 10.06 (br s, 1H, NH), 7.81 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 7.41 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{15}), 7.32–7.20 (m, 5H, H_{Ph}), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{17}), 7.13 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 7.06 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{13}), 6.36 (dd, J = 5.5 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_3 or H_4), 6.00 (dd, J = 5.6 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_4 or H_3), 4.88 (s, 1H, OH), 3.73 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 11.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_8), 3.35 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 11.6 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.24 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{20}), 3.11 (dddd, J = 13.7 Hz, J = 11.5 Hz, J = 4.8 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_9), 3.06 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, $H_{20'}$), 3.02–2.94 (m, 4H, H_1+H_5+H_6+$H_{9'}$), 2.17 (dd, J = 8.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_2), 1.41 (dt, J = 8.1 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{18}), 1.27 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, $H_{18'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-acetone) δ 173.9 (s, C_7), 137.8 (s, C_{16} or C_{21}), 136.9 (s, C_{21} or C_{16}), 136.1 (d, C_3 or C_4), 134.2 (d, C_4 or C_3), 131.5 (d, 2C, C_{22}), 129.0 (d, 2C, C_{23}), 128.7 (s, C_{11}), 127.4 (d, C_{24}), 123.1 (d, C_{17}), 122.1 (d, C_{14}), 119.9 (d, C_{12}), 119.4 (d, C_{13}), 114.1 (s, C_{10}), 112.1 (d, C_{15}), 91.6 (s, C_{19}), 51.2 (t, C_{18}), 49.5 (d, C_1 or C_5 or C_6), 47.8 (d, C_5 or C_6 or C_1), 47.3 (t, C_{20}), 46.4 (d, C_6 or C_1 or C_5), 46.1 (d, C_2), 41.4 (t, C_8), 26.1 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 421.18865. Found: 421.18855.

2 - Pictet-Spengler cyclizations involving *N*-acyliminium ions generated from hemiaminals B

2.1 - Pictet-Spengler cyclizations of bicyclic hemiaminals 211 and 212

(2*R,3*S**,6*R**)-2-Benzyl-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (222) (representative procedure).** To a solution of hemiaminal **211** (72.1 mg, 0.200 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added MsOH (14.3 µL, 0.220 mmol, 1.1 equiv). After 1 h stirring at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the diastereoselective formation of **222** (**222**/**223** > 95/5). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum

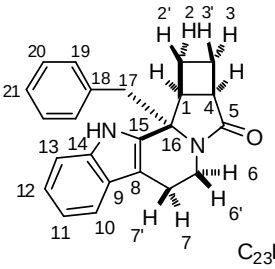
ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 66.0 mg (96%) of **222** were isolated as a white solid.



222 $C_{23}H_{22}N_2O$ Mol. Wt.: 342,43

Mp = 280 °C; **IR** 3376, 1671, 1496, 1453, 1394, 1339, 1298, 1263, 1226, 1195, 1138, 1049, 1007, 886, 744, 698, 601 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.58 (br s, 1H, NH), 7.33 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.28 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{13}), 7.21–7.13 (m, 3H, H_{20}+H_{21}), 7.06 (ddd, apparent td, J = 7.1 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{12}), 6.96 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{11}), 6.79 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.2 Hz, 2H, H_{19}), 4.09 (dd, J = 13.4 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_6), 3.40–3.29 (m, 3H, H_1+H_{17}), 3.03 (ddd, J = 13.3 Hz, J = 11.4 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.76–2.68 (m, 2H, H_4+H_7), 2.64–2.53 (m, 1H, $H_{2'}$), 2.42 (dd, J = 15.6 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.37–2.28 (m, 2H, H_2+H_3), 1.87–1.83 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 180.0 (s, C_5), 137.4 (s, C_{14}), 136.6 (s, C_{15} or C_{18}), 136.5 (s, C_{18} or C_{15}), 130.9 (d, 2C, C_{19}), 128.9 (d, 2C, C_{20}), 127.5 (d, C_{21}), 127.4 (s, C_9), 122.0 (d, C_{12}), 119.4 (d, C_{11}), 118.6 (d, C_{10}), 112.2 (d, C_{13}), 108.6 (s, C_8), 66.4 (s, C_{16}), 44.4 (t, C_{17}), 41.4 (d, C_4), 40.5 (d, C_1), 36.9 (t, C_6), 22.9 (t, C_2), 22.2 (t, C_3), 20.3 (t, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 252 (18), 251 (M–Bn^+, 100), 224 (7), 223 (44), 222 (5), 221 (8), 195 (9), 168 (8), 167 (13), 115 (8), 92 (6), 91 (67), 89 (6), 65 (30), 55 (10), 51 (5). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{22}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 365.16243. Found: 365.16239.

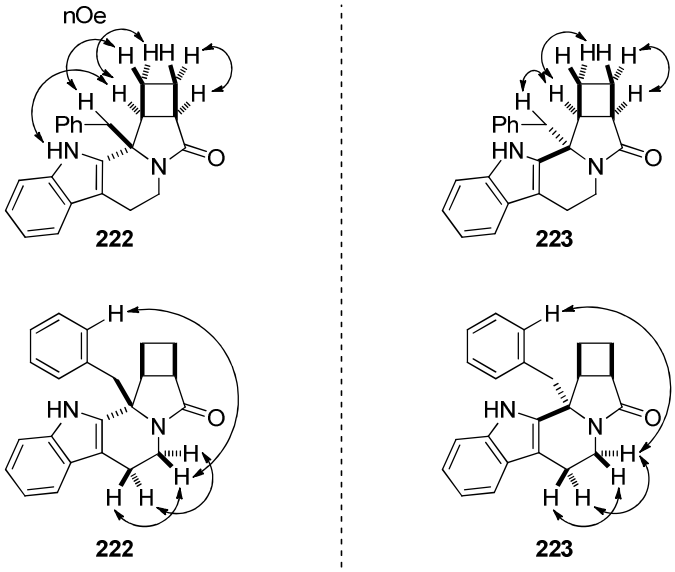
(2*S,3*S**,6*R**)-2-Benzyl-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (223) (representative procedure).** An oven-dried vial was charged with a solution of hemiaminal **211** (72.1 mg, 0.200 mmol) in toluene (1.5 mL) and MsOH (14.3 µL, 0.220 mmol, 1.1 equiv) was added. The vial was sealed and immersed in a pre-heated oil bath at 120 °C. After 5.5 h heating, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the diastereoselective formation of **223** (**223**/**222** > 95/5). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 65.7 mg (96%) of **223** were isolated as a white solid.



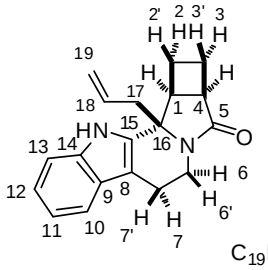
223 $C_{23}H_{22}N_2O$ Mol. Wt.: 342,43

Mp = 143 °C; **IR** 3226 (br), 1651, 1494, 1420, 1350, 1296, 1234, 1195, 1166, 1148, 1092, 1070, 952, 910, 740, 701, 665, 617 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.08 (br s, 1H, NH), 7.45 (br d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{13}), 7.31–7.24 (m, 3H, H_{20}+H_{21}), 7.12–7.08 (m, 3H, H_{19}+H_{12}), 7.01 (ddd, apparent td, J = 7.4 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{11}), 4.31 (dd, J = 13.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.28 (ddd, apparent q, J = 14.7 Hz and J = 7.6 Hz, 1H, H_1), 3.25 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{17}), 3.09 (ddd, apparent td, J = 12.2 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_6), 3.05 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.81 (dd, J = 15.1 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_7), 2.70 (ddd, J = 15.4 Hz, J = 11.5 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.07 (m, 1H, H_3), 1.78–1.66 (m, 2H, H_2+H_4), 1.51 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.30 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 175.7 (s, C_5), 137.0 (s, C_{14} or C_{18}), 136.9 (s, C_{18} or C_{14}), 135.8 (s, C_{15}), 131.0 (d, 2C, C_{19}), 129.0 (d, 2C, C_{20}), 127.5 (d, C_{21}), 127.2 (s, C_9), 122.0 (d, C_{12}), 119.5 (d, C_{11}), 119.0 (d, C_{10}), 112.1 (d, C_{13}), 108.5 (s, C_8), 65.7 (s, C_{16}), 44.2 (t, C_{17}), 42.7 (d, C_4), 41.2 (d, C_1), 35.7 (t, C_6), 23.2 (t, C_3), 22.2 (t, C_2), 22.1 (t, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 252 (21), 251 ($M–Bn^+$, 100), 224 (7), 223 (42), 221 (9), 195 (10), 168 (8), 167 (13), 115 (8), 92 (8), 91 (88), 89 (8), 65 (35), 55 (10). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{22}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 365.16243. Found: 365.16230.

The relative configurations of **222** and **223** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



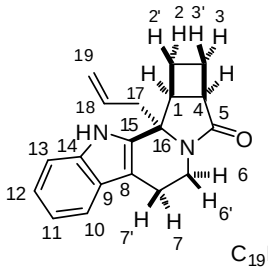
(2*S,3*S**,6*R**)-2-(Prop-2-en-1-yl)-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (224).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **212** (89.0 mg, 0.287 mmol) in the presence of MsOH (20.5 µL, 0.315 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) (–40 °C, 6 h). The reaction was quenched by addition of Et_3N (1 mL) at −40 °C. After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 62.0 mg (74%) of **224** (**224**/**227** > 95/5) were isolated as a white solid.



224 $C_{19}H_{20}N_2O$ Mol. Wt.: 292,37

Mp > 260 °C (dec.); **IR** 3283 (br), 1665, 1491, 1450, 1393, 1347, 1325, 1301, 1253, 1236, 1207, 1167, 1141, 1050, 1008, 993, 913, 884, 741, 713, 627 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.90 (br s, 1H, NH), 7.36 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.32 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{13}), 7.06 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 6.97 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.77 (m, 1H, H_{18}), 5.11 (s, 1H, H_{19}), 5.09–5.07 (m, 1H, $H_{19'}$), 4.18 (dd, J = 13.4 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_6), 3.42–3.34 (m, 2H, H_1+$H_{6'}$), 2.86–2.73 (m, 4H, H_4+H_7+H_{17}), 2.61 (dd, J = 15.7 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.47–2.40 (m, 1H, $H_{2'}$), 2.33 (apparent dq, J = 11.0 Hz and J = 9.1 Hz, 1H, H_3), 2.26–2.18 (m, 1H, H_2), 1.85–1.79 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 179.1 (s, C_5), 137.7 (s, C_{14}), 136.7 (s, C_{15}), 134.1 (d, C_{18}), 127.4 (s, C_9), 122.0 (d, C_{12}), 119.55 (t, C_{19}), 119.47 (d, C_{11}), 118.7 (d, C_{10}), 112.2 (d, C_{13}), 107.6 (s, C_8), 65.0 (s, C_{16}), 41.8 (t, C_{17}), 41.1 (d, C_4), 39.4 (d, C_1), 36.7 (t, C_6), 22.2 (t, C_3), 21.9 (t, C_2), 20.5 (t, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 ($M^{+\bullet}$, 2), 252 (20), 251 (M–allyl$^+$, 100), 224 (8), 223 (51), 221 (9), 195 (10), 168 (9), 167 (17), 115 (11), 104 (7), 103 (8), 91 (14), 55 (24), 53 (10). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ (M+Na^+): 315.14678. Found: 315.14664.

(2*R,3*S**,6*R**)-2-(Prop-2-en-1-yl)-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (227).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **212** (41.0 mg, 0.132 mmol) in the presence of BF_3•OEt_2 (104 µL, 0.819 mmol, 6.2 equiv) in DCE (1.0 mL) (90 °C, 1 h). After addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (1.5 mL) at rt, work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 34.9 mg (90%) of **227** (**227**/**224** > 95/5) were isolated as a white solid.

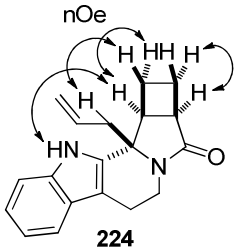


227

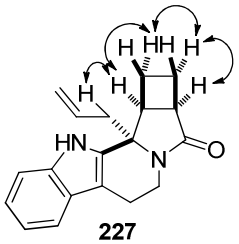
$C_{19}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 292,37

Mp > 80 °C (dec.); **IR** 3198 (br), 1651, 1424, 1349, 1298, 1233, 1196, 1162, 1004, 919, 741, 712, 617 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.93 (br s, 1H, NH), 7.43 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{10}), 7.32 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{13}), 7.07 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 6.99 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.2 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.71 (ddt, J = 17.4 Hz, J = 10.1 Hz and J = 7.4 Hz, 1H, H_{18}), 5.12 (m, 2H, H_{19}), 4.30 (dd, J = 13.1 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.24 (ddd, apparent q, J = 7.6 Hz, 1H, H_1), 3.16 (m, 1H, H_6), 2.96 (m, 1H, H_4), 2.82 (dd, J = 15.3 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_7), 2.74–2.65 (m, 2H, $H_{7'}$+H_{17}), 2.58 (dd, J = 13.8 Hz and J = 7.5 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.29 (m, 1H, H_3), 1.77 (m, 1H, H_2), 1.67 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.32 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 175.5 (s, C_5), 137.0 (s, C_{14}), 135.7 (s, C_{15}), 133.6 (d, C_{18}), 127.1 (s, C_9), 122.0 (d, C_{12}), 120.2 (t, C_{19}), 119.5 (d, C_{11}), 118.9 (d, C_{10}), 112.1 (d, C_{13}), 108.2 (s, C_8), 65.3 (s, C_{16}), 44.1 (t, C_{17}), 43.2 (d, C_4), 41.0 (d, C_1), 35.7 (t, C_6), 23.4 (t, C_3), 22.3 (t, C_2), 22.0 (t, C_7); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 252 (21), 251 (M–allyl$^+$, 100), 224 (8), 223 (51), 221 (7), 195 (9), 168 (7), 167 (14), 115 (9), 104 (7), 103 (6), 55 (12), 53 (5). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 315.14678. Found: 315.14661.

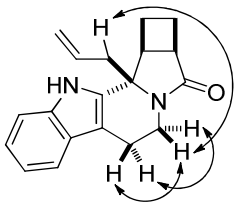
The relative configurations of **224** and **227** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



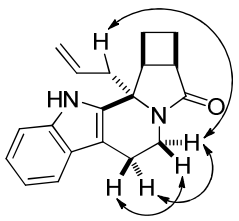
224



227

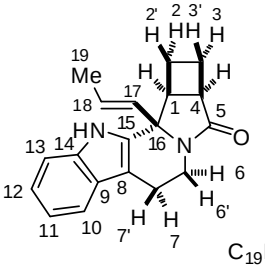


224



227

(2*S,3*S**,6*R**)-2-[(1*E*)-Prop-1-en-1-yl]-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (225).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **212** (41.0 mg, 0.132 mmol) in the presence of MsOH (9.43 µL, 0.145 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) (50 °C, 4.5 h). After evaporation of the reaction mixture, analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 75/25 mixture of the two epimeric pentacyclic compounds **225** and **226**. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60) afforded 11.4 mg (30%) of **225** as a white solid.



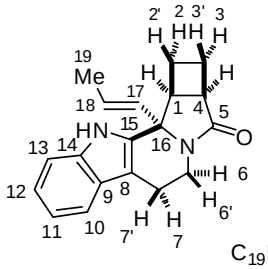
225

$C_{19}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 292,37

Mp > 260 °C (dec.); **IR** 3304 (br), 1669, 1449, 1382, 1342, 1322, 1302, 1254, 1234, 1178, 1143, 1052, 1026, 1007, 964, 886, 822, 739, 708, 630 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.09 (br s, 1H, NH), 7.36 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.31 (ddd, apparent dt, J = 8.0 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{13}), 7.07 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 6.97 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.78 (apparent dq, J = 15.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{17}), 5.35 (apparent dq, J = 15.6 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.13 (dd, J = 13.2 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_6), 3.41–3.35 (m, 1H, H_1), 3.14 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 11.8 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.84–2.75 (m, 2H, H_4+H_7), 2.56 (dd, J = 15.7 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.40–2.28 (m, 2H, $H_{2'}$+H_3), 2.20–2.12 (m, 1H, H_2), 1.86–1.78 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.71 (dd, J = 6.5 Hz and J = 1.6 Hz, 3H, H_{19}); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 179.4 (s, C_5), 136.8 (s, C_{14} or C_{15}), 136.4 (s, C_{15} or C_{14}), 130.7 (d, C_{17}), 128.6 (d, C_{18}), 127.3 (s, C_9), 122.1 (d, C_{12}), 119.5 (d, C_{11}), 118.7 (d, C_{10}), 112.1 (d, C_{13}), 108.4 (s, C_8), 67.2 (s, C_{16}), 41.4 (d, C_4), 40.3 (d, C_1), 36.9 (t, C_6), 22.4 (t, C_3), 22.2 (t, C_2), 20.7 (t, C_7), 18.5 (q, C_{19}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 293 (M+H$^+$, 19), 292 (M$^{+\bullet}$, 81), 277 (23), 264 (42), 251 (M–allyl$^+$, 90), 249 (43), 235 (33), 223 (69), 221 (30), 209 (32), 195 (24), 180 (20), 168 (32), 167 (55), 143 (22), 130 (21), 128 (22), 115 (34), 77 (33), 56 (27), 55 (100), 54 (64), 53 (48), 51 (23). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ (M+Na$^+$): 315.14678. Found: 315.14661.

(2*R,3*S**,6*R**)-2-[(1*E*)-Prop-1-en-1-yl]-8,18-diazapentacyclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,6}.0^{12,17}]octadeca-1(11),12(17),13,15-tetraen-7-one (226).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **212** (41.0 mg, 0.132 mmol) in the presence of MsOH (9.43 µL, 0.145 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.0 mL) (120 °C, 3 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 20/80 then 10/90), 4.4 mg (11%) of **226** (**226**/**225** > 95/5)

were isolated as a colorless oil.

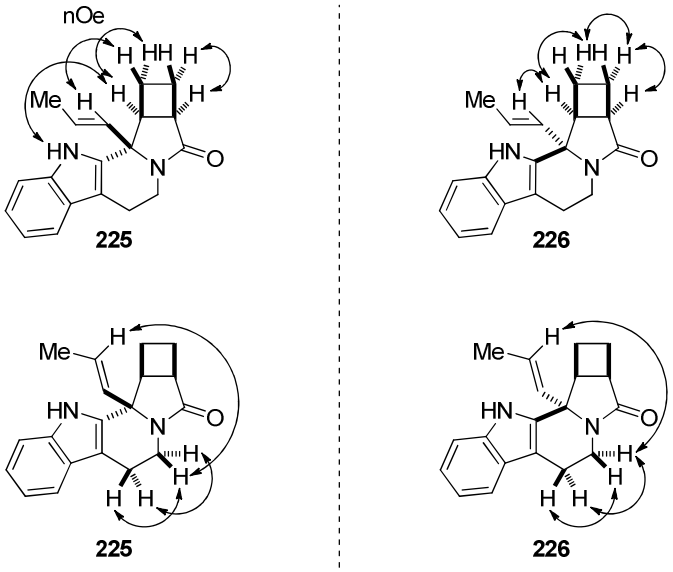


226

$C_{19}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 292,37

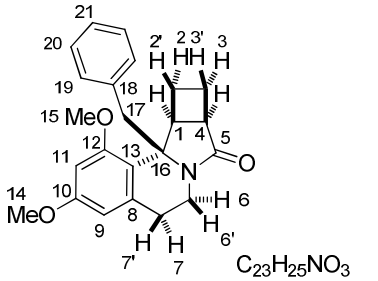
IR 3253 (br), 1656, 1424, 1350, 1300, 1265, 1234, 1195, 1158, 1027, 967, 940, 892, 743 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.99 (br s, 1H, NH), 7.43 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.31 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{13}), 7.08 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 6.99 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{11}), 5.68 (apparent dq, J = 15.4 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{17}), 5.29 (apparent dq, J = 15.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.29 (dd, J = 12.7 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.22 (ddd, apparent q, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 3.05 (m, 1H, H_4), 2.96 (ddd, apparent td, J = 11.8 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_6), 2.82 (dd, J = 15.2 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_7), 2.77–2.69 (m, 1H, $H_{7'}$), 2.34–2.24 (m, 1H, H_3), 1.79–1.64 (m, 2H, H_2+$H_{3'}$), 1.65 (dd, J = 6.5 Hz and J = 1.5 Hz, 3H, H_{19}), 1.42–1.34 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 175.2 (s, C_5), 137.2 (s, C_{14}), 133.9 (s, C_{15}), 133.2 (d, C_{17}), 127.1 (s, C_9), 125.1 (d, C_{18}), 122.0 (d, C_{12}), 119.5 (d, C_{11}), 118.9 (d, C_{10}), 112.1 (d, C_{13}), 108.7 (s, C_8), 66.2 (s, C_{16}), 42.0 (d, C_4), 41.9 (d, C_1), 35.7 (t, C_6), 23.0 (t, C_3), 22.2 (t, C_2), 22.1 (t, C_7), 18.2 (q, C_{19}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 293 ($M+H^+$, 9), 292 ($M^{+\bullet}$, 40), 264 (10), 252 (20), 251 (M–allyl$^+$, 100), 249 (9), 235 (7), 224 (9), 223 (43), 221 (9), 209 (10), 195 (9), 168 (8), 167 (14), 115 (7), 104 (7), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 315.14678. Found: 315.14692.

The relative configurations of **225** and **226** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



2.2 - Pictet-Spengler cyclizations of bicyclic hemiaminals 214 and 215

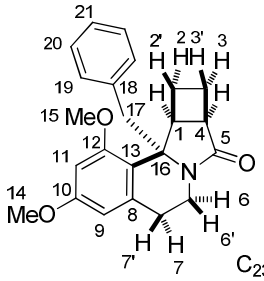
(1*S,12*R**,15*S**)-1-Benzyl-3,5-dimethoxy-10-azatetracyclo[8.5.0.0^{2,7}.0^{12,15}]pentadeca-2(7),3,5-trien-11-one (228).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **214** (51.0 mg, 0.134 mmol) in the presence of MsOH (9.55 µL, 0.147 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) (rt, 1.5 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), 43.5 mg (90%) of **228** (**228**/**229** > 95/5) were isolated as a colorless oil.



228 $C_{23}H_{25}NO_3$ Mol. Wt.: 363,45

IR 1678, 1604, 1583, 1454, 1423, 1359, 1336, 1309, 1270, 1209, 1192, 1146, 1101, 1084, 1056, 999, 970, 936, 830, 757, 730, 700, 607 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12–7.07 (m, 3H, H_{20}+H_{21}), 6.79–6.76 (m, 2H, H_{19}), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_9), 3.99 (dd, apparent q, J = 6.8 Hz, 1H, H_6), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 3.76 (s, 3H, H_{15}), 3.69 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, H_{17}), 3.51–3.45 (m, 1H, H_1), 3.18 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.96–2.90 (m, 1H, H_4), 2.77 (ddd, J = 16.4 Hz, J = 12.2 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_7), 2.60 (ddd, apparent td, J = 12.8 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.54–2.43 (m, 1H, $H_{2'}$), 2.41–2.30 (m, 2H, H_2+H_3), 2.20 (dd, J = 16.4 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.22–2.10 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6 (s, C_5), 159.2 (s, C_{10} or C_{12}), 157.0 (s, C_{12} or C_{10}), 138.4 (s, C_{18}), 137.5 (s, C_8), 130.3 (d, 2C, C_{19}), 127.8 (d, 2C, C_{20}), 126.2 (d, C_{21}), 120.5 (s, C_{13}), 104.8 (d, C_9), 97.3 (d, C_{11}), 66.1 (s, C_{16}), 55.2 (q, C_{14}), 55.1 (q, C_{15}), 42.49 (d, C_1), 42.46 (t, C_{17}), 41.1 (d, C_4), 35.9 (t, C_6), 28.1 (t, C_7), 22.6 (t, C_3), 21.8 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 273 (19), 272 (M–Bn$^+$, 100), 245 (8), 244 (50), 229 (5), 201 (6), 186 (7), 115 (6), 92 (7), 91 (84), 89 (7), 77 (5), 65 (40), 55 (10), 53 (5), 51 (5). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{25}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 386.17266. Found: 386.17303.

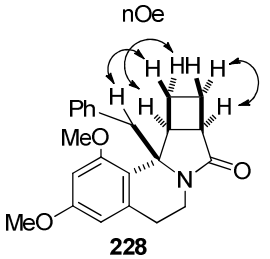
(1*R,12*R**,15*S**)-1-Benzyl-3,5-dimethoxy-10-azatetracyclo[8.5.0.0^{2,7}.0^{12,15}]pentadeca-2(7),3,5-trien-11-one (229).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **214** (76.3 mg, 0.200 mmol) in the presence of MsOH (14.3 µL, 0.220 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.5 mL) (120 °C, 22 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70 then 20/80), 66.5 mg (92%) of **229** (**229**/**228** > 95/5) were isolated as a white solid.



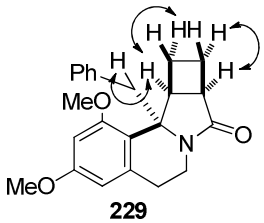
229 $C_{23}H_{25}NO_3$ Mol. Wt.: 363,45

Mp > 50 °C (dec.); **IR** 1674, 1604, 1585, 1454, 1426, 1409, 1360, 1337, 1274, 1204, 1150, 1108, 1088, 1071, 1048, 1004, 945, 868, 830, 762, 733, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28–7.18 (m, 3H, H_{20}+H_{21}), 7.10–7.07 (m, 2H, H_{19}), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_9), 4.44 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 6.6 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.86 (s, 3H, H_{15}), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.43 (ddd, apparent q, J = 7.6 Hz, 1H, H_1), 3.20 (ddd, apparent td, J = 12.6 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_6), 3.13 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, H_{17}), 3.08 (d, AB syst, J = 13.6 Hz, 1H, $H_{17'}$), 2.99 (ddd, J = 16.2 Hz, J = 12.3 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.79 (dd, J = 16.2 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_7), 2.05 (m, 1H, H_3), 1.76–1.67 (m, 3H, H_2+$H_{3'}$+H_4), 1.48–1.40 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ176.1 (s, C_5), 159.1 (s, C_{10} or C_{12}), 157.2 (s, C_{12} or C_{10}), 136.6 (s, 2C, C_8+C_{18}), 130.3 (d, 2C, C_{19}), 128.1 (d, 2C, C_{20}), 126.6 (d, C_{21}), 119.3 (s, C_{13}), 104.7 (d, C_9), 97.3 (d, C_{11}), 66.5 (s, C_{16}), 55.3 (q, C_{15}), 55.2 (q, C_{14}), 42.1 (t, C_{17}), 41.7 (d, C_4), 40.9 (d, C_1), 33.8 (t, C_6), 29.6 (t, C_7), 22.4 (t, C_3), 22.0 (t, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 273 (19), 272 ($M–Bn^+$, 100), 245 (7), 244 (48), 229 (6), 201 (5), 186 (6), 115 (5), 92 (8), 91 (82), 89 (7), 77 (5), 65 (39), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{25}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 386.17266. Found: 386.17305.

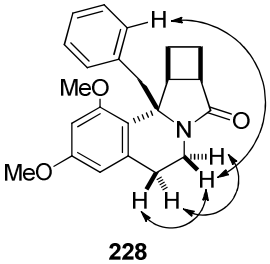
The relative configurations of **228** and **229** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



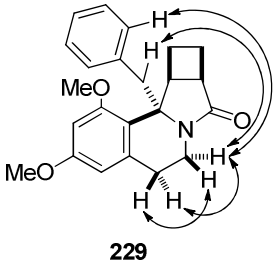
228



229

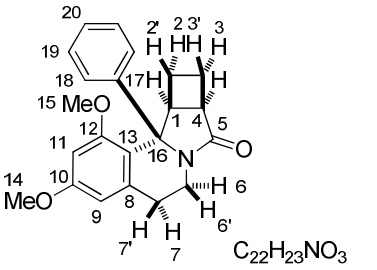


228



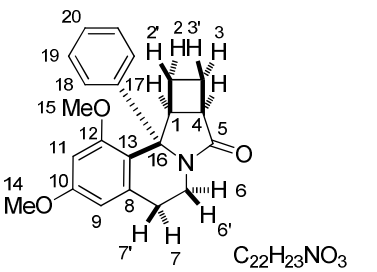
229

(1*R,12*R**,15*S**)-3,5-Dimethoxy-1-phenyl-10-azatetracyclo[8.5.0.0^{2,7}.0^{12,15}]pentadeca-2(7),3,5-trien-11-one (230).** This compound was prepared by cyclization of crude hemiaminal **215** in the presence of MsOH (9.85 µL, 0.152 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) (rt, 5 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 42.0 mg (87%, 2 steps) of **230** (**230**/**231** > 95/5) were isolated as a colorless oil.



Mp = 157 °C; **IR** 1671, 1604, 1583, 1454, 1423, 1359, 1337, 1310, 1271, 1212, 1195, 1145, 1106, 1075, 1055, 911, 884, 831, 728, 701, 644 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_9), 4.21–4.14 (m, 1H, H_6), 3.95 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_1), 3.86 (s, 3H, H_{15}), 3.78 (s, 3H, H_{14}), 3.06 (m, 1H, H_4), 3.02–2.93 (m, 2H, $H_{6'}$+H_7), 2.54–2.46 (m, 1H, $H_{7'}$), 2.33 (dtd, J = 12.0 Hz, J = 9.7 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_3), 2.20–2.12 (m, 1H, $H_{3'}$), 2.05–1.95 (m, 1H, H_2), 1.89–1.81 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8 (s, C_5), 159.5 (s, C_{10} or C_{12}), 157.3 (s, C_{12} or C_{10}), 140.8 (s, C_{17}), 137.3 (s, C_8), 128.0 (d, 2C, C_{18}), 127.8 (d, 2C, C_{19}), 127.1 (d, C_{20}), 122.4 (s, C_{13}), 105.7 (d, C_9), 97.7 (d, C_{11}), 70.8 (s, C_{16}), 55.3 (q, 2C, C_{14}+C_{15}), 40.8 (d, C_4), 40.3 (d, C_1), 35.9 (t, C_6), 28.3 (t, C_7), 22.1 (t, C_2), 21.9 (t, C_3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ (M+Na$^+$): 372.15701. Found: 372.15709.

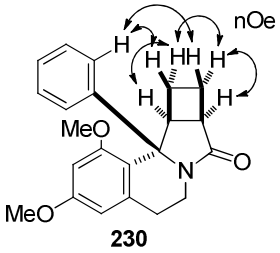
(1*S,12*R**,15*S**)-3,5-Dimethoxy-1-phenyl-10-azatetracyclo[8.5.0.0^{2,7}.0^{12,15}]pentadeca-2(7),3,5-trien-11-one (231).** This compound was prepared by cyclization of crude hemiaminal **215** in the presence of MsOH (9.85 µL, 0.152 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.0 mL) (120 °C, 44 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 37.0 mg (77%, 2 steps) of **231** (**231**/**230** > 95/5) were isolated as a white waxy solid.



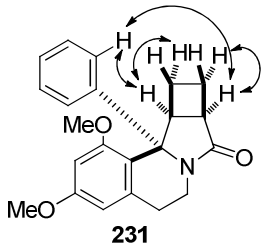
Mp = 144 °C; **IR** 1673, 1603, 1590, 1489, 1447, 1426, 1361, 1346, 1307, 1271, 1214, 1195, 1148, 1111, 1071, 1051, 970, 933, 882, 840, 817, 755, 698, 633 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.19 (m, 3H, H_{19}+H_{20}), 6.99–6.97 (m, 2H, H_{18}), 6.36–6.34 (m, 2H, H_9+H_{11}), 4.17–4.12 (m, 1H, $H_{6'}$), 3.82 (s, 3H, H_{14} ou H_{15}), 3.72 (ddd, apparent q, J = 7.4 Hz, 1H, H_1), 3.60 (s, 3H, H_{15} ou H_{14}), 3.42–3.37 (m, 1H, H_4), 3.03 (m, 1H, $H_{7'}$), 2.77–2.70 (m, 2H,

H_6+H_7), 2.38 (m, 1H, H_3), 2.02–1.93 (m, 2H, H_2+$H_{3'}$), 1.71–1.61 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9 (s, C_5), 159.5 (s, C_{10} or C_{12}), 157.6 (s, C_{12} or C_{10}), 145.1 (s, C_{17}), 137.4 (s, C_8), 128.0 (d, 2C, C_{19}), 127.1 (d, C_{20}), 126.0 (d, 2C, C_{18}), 117.5 (s, C_{13}), 104.7 (d, C_9), 97.0 (d, C_{11}), 68.7 (s, C_{16}), 55.2 (q, 2C, C_{14}+C_{15}), 44.2 (d, C_1), 42.8 (d, C_4), 34.0 (t, C_6), 29.0 (t, C_7), 23.5 (t, C_2), 22.5 (t, C_3). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 372.15701. Found: 372.15712.

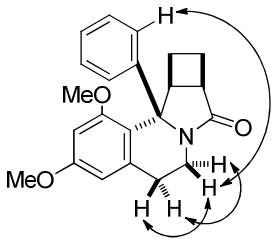
The relative configurations of **230** and **231** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



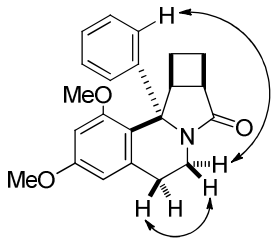
230



231



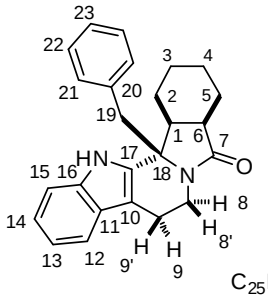
230



231

2.3 - Pictet-Spengler cyclization of bicyclic hemiaminal 218

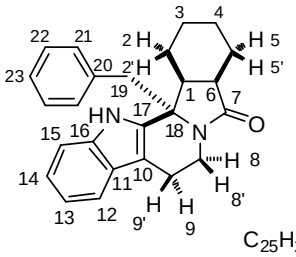
(2*S,3*S**,8*R**)-2-Benzyl-10,20-diazapentacyclo[11.7.0.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{14,19}]icosa-1(13),14(19),15,17-tetraen-9-one (232).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **218** (65.0 mg, 0.167 mmol) in the presence of MsOH (11.9 µL, 0.184 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) (–40 °C, 6 h). The reaction was quenched by addition of Et_3N (1 mL) at –40 °C. After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 60.7 mg (98%) of a 50/50 mixture of the two pentacyclic compounds **232** and **233** were isolated as a white solid.



232 $C_{25}H_{26}N_2O$ Mol. Wt.: 370,49

Mp > 80 °C (dec.); **IR** 3259 (br), 1660, 1495, 1449, 1421, 1349, 1296, 1269, 1231, 1161, 1131, 917, 892, 824, 738, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.16 (br s, 1H, NH), 7.41 (m, 1H, H_{15}), 7.30 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{12}), 7.14–7.02 (m, 4H, H_{14}+H_{22}+H_{23}), 6.96 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{13}), 6.68–6.66 (m, 2H, H_{21}), 3.90 (dd, J = 13.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_8), 3.48 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{19}), 3.34–3.31 (m, 1H, $H_{19'}$), 2.56–2.46 (m, 1H, H_1), 2.40–2.20 (m, 4H, H_5+H_6+H_9+$H_{9'}$), 2.10–1.35 (m, 8H, H_2+H_3+H_4+$H_{5'}$+$H_{8'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 178.1 (s, C_7), 138.2 (s, C_{16}), 137.0 (s, C_{17} or C_{20}), 136.9 (s, C_{20} or C_{17}), 130.6 (d, 2C, C_{21}), 128.8 (d, 2C, C_{22}), 127.4 (d, C_{23}), 127.2 (s, C_{11}), 122.0 (d, C_{14}), 119.5 (d, C_{13}), 118.8 (d, C_{12}), 112.2 (d, C_{15}), 108.3 (s, C_{10}), 66.4 (s, C_{18}), 43.6 (t, C_{19}), 42.7 (d, C_6), 42.6 (d, C_1), 37.4 (t, C_8), 25.4 (t, C_2), 24.2 (t, C_3), 23.8 (t, C_4 or C_5), 23.7 (t, C_5 or C_4), 21.1 (t, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 280 (21), 279 (M–Bn$^+$, 100), 144 (5), 130 (3), 115 (6), 92 (6), 91 (51), 81 (6), 79 (4), 77 (6), 67 (4), 65 (20).

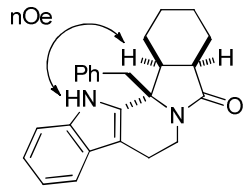
(2*R,3*S**,8*R**)-2-Benzyl-10,20-diazapentacyclo[11.7.0.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{14,19}]icosa-1(13),14(19),15,17-tetraen-9-one (233).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **218** (98.5 mg, 0.254 mmol) in the presence of MsOH (19.0 µL, 0.279 mmol, 1.1 equiv) in toluene (2.0 mL) (120 °C, 6.5 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), 88.2 mg (94%) of a 10/90 mixture of the two pentacyclic compounds **232** and **233** were isolated as a white solid.



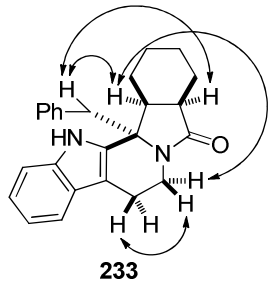
233 $C_{25}H_{26}N_2O$ Mol. Wt.: 370,49

Mp = 282 °C; **IR** 3258 (br), 1661, 1495, 1421, 1350, 1296, 1269, 1231, 1169, 1132, 1047, 1009, 916, 893, 824, 739, 725, 699, 680, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.28 (br s, 1H, NH), 7.43 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{15}), 7.36 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{12}), 7.16–7.08 (m, 4H, H_{14}+H_{22}+H_{23}), 6.98 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.2 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.83–6.81 (m, 2H, H_{21}), 4.00 (dd, J = 12.8 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.37–3.33 (m, 2H, H_{19}), 2.81 (m, 1H, H_6), 2.57–2.48 (m, 2H, H_1+H_9), 2.40–2.32 (m, 1H, $H_{9'}$), 2.05–2.02 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.91 (ddd, apparent td, J = 12.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_8), 1.44–1.35 (m, 3H, H_3+H_4+H_5), 1.18–1.14 (m, 1H, H_2), 1.01–0.95 (m, 1H, $H_{3'}$), 0.87–0.81 (m, 1H, $H_{4'}$), 0.41 (m, 1H, $H_{2'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 174.0 (s, C_7), 138.0 (s, C_{16}), 137.0 (s, C_{20}), 134.7 (s, C_{17}), 130.6 (d, 2C, C_{21}), 128.9 (d, 2C, C_{22}), 127.4 (d, C_{23}), 127.1 (s, C_{11}), 122.0 (d, C_{14}), 119.4 (d, C_{13}), 118.8 (d, C_{12}), 112.1 (d, C_{15}), 109.7 (s, C_{10}), 65.9 (s, C_{18}), 44.2 (d, C_1), 43.4 (t, C_{19}), 40.2 (d, C_6), 36.5 (t, C_8), 26.1 (t, C_2), 24.3 (t, C_3), 23.6 (t, C_5), 23.3 (t, C_4), 21.5 (t, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 281 (7), 280 (33), 279 ($M–Bn^+$, 100), 207 (4), 144 (6), 143 (4), 130 (4), 115 (6), 92 (10), 91 (62), 89 (4), 81 (4), 65 (23). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{26}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 393.19373. Found: 393.19410.

The relative configurations of **232** and **233** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



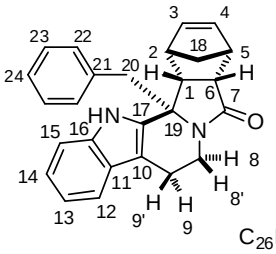
232



233

2.4 - Pictet-Spengler cyclization of hemiaminal 221

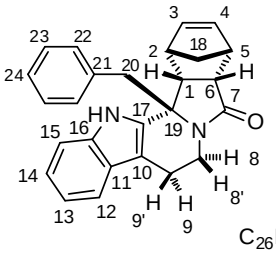
(1*S,3*R**,17*S**,18*R**)-3-Benzyl-5,15-diazahexacyclo[16.2.1.0^{2,17}.0^{3,15}.0^{4,12}.0^{6,11}]henicosa-4(12),6(11),7,9,19-pentaen-16-one (234).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **221** (76.9 mg, 0.193 mmol) in the presence of MsOH (13.8 µL, 0.212 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) (rt, 1 h). After an aqueous work-up with $NaHCO_3$ and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70), 68.8 mg (94%) of **234** (**234**/**235** > 95/5) were isolated as a white solid.



234 $C_{26}H_{24}N_2O$ Mol. Wt.: 380,48

Mp = 260 °C; **IR** 3192 (br), 1655, 1494, 1456, 1447, 1399, 1344, 1291, 1260, 1219, 1155, 1148, 1125, 1040, 1010, 923, 882, 841, 782, 762, 747, 703, 638 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.27 (br s, 1H, NH), 7.41 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{15}), 7.28 (br d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{12}), 7.13–7.07 (m, 2H, H_{14}+H_{24}), 7.02 (br t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{23}), 6.96 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{13}), 6.63 (dd, J = 5.7 Hz and J = 2.2 Hz, 1H, H_3), 6.61–6.58 (m, 2H, H_{22}), 6.21 (dd, J = 5.7 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_4), 3.68 (dd, J = 13.1 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.48 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, H_{20}), 3.36–3.33 (m, 2H, H_1+H_2), 3.20 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, $H_{20'}$), 3.13–3.11 (m, 1H, H_5), 3.03 (dd, J = 9.2 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_6), 2.49–2.43 (m, 1H, $H_{9'}$), 2.20 (ddd, J = 13.1 Hz, J = 11.6 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_8), 2.03 (dd, J = 15.4 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_9), 1.58 (br d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{18}), 1.47 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, $H_{18'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 178.5 (s, C_7), 138.2 (s, C_{16}), 137.9 (s, C_{21}), 136.5 (s, C_{17}), 136.7 (d, C_4), 135.9 (d, C_3), 130.7 (d, 2C, C_{22}), 128.7 (d, 2C, C_{23}), 127.4 (d, C_{24}), 127.2 (s, C_{11}), 122.1 (d, C_{14}), 119.4 (d, C_{13}), 118.8 (d, C_{12}), 112.2 (d, C_{15}), 109.0 (s, C_{10}), 64.2 (s, C_{19}), 52.9 (t, C_{18}), 49.8 (d, C_1), 49.4 (d, C_6), 46.1 (d, C_2), 45.6 (d, C_5), 44.1 (t, C_{20}), 37.6 (t, C_8), 20.0 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{24}N_2ONa$ (M+Na$^+$): 403.17808. Found: 403.17856.

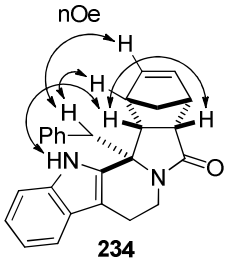
(1*S,3*S**,17*S**,18*R**)-3-Benzyl-5,15-diazahexacyclo[16.2.1.0^{2,17}.0^{3,15}.0^{4,12}.0^{6,11}]henicosa-4(12),6(11),7,9,19-pentaen-16-one (235).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **221** (53.1 mg, 0.133 mmol) in the presence of MsOH (9.50 µL, 0.147 mmol, 1.1 equiv) in DCE (1.0 mL) (70 °C, 24 h). After evaporation of the reaction mixture, analysis of the crude residue by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 90/10 mixture of the two polycyclic compounds **235** and **236**. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60 then 30/70 then 20/80) afforded 41.7 mg (82%) of **235** as a white solid.



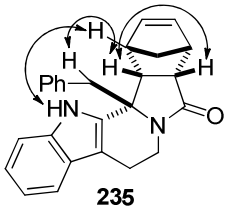
235 $C_{26}H_{24}N_2O$ Mol. Wt.: 380,48

Mp > 260 °C (dec.); **IR** 3246 (br), 1649, 1494, 1430, 1346, 1323, 1297, 1274, 1253, 1222, 1126, 1091, 1027, 917, 827, 757, 743, 700, 671, 615 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11.31 (br s, 1H, NH), 7.46–7.44 (m, 1H, H_{15}), 7.42–7.40 (m, 1H, H_{12}), 7.32–7.24 (m, 3H, H_{23}+H_{24}), 7.14–7.10 (m, 1H, H_{14}), 7.08–7.06 (m, 2H, H_{22}), 7.01 (m, 1H, H_{13}), 5.71 (dd, J = 5.6 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_4), 4.56 (dd, J = 5.5 Hz and J = 2.8 Hz, 1H, H_3), 4.09 (dd, J = 12.9 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_8), 3.26 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, H_{20}), 3.15 (d, AB syst, J = 13.4 Hz, 1H, $H_{20'}$), 3.04 (br s, 1H, H_2), 2.99 (dd, J = 8.5 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, H_1), 2.91 (ddd, apparent td, J = 12.2 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.85 (br s, 1H, H_5), 2.64 (dd, J = 14.8 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.37 (ddd, J = 15.0 Hz, J = 11.9 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_9), 2.18 (dd, J = 8.4 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_6), 1.21–1.15 (m, 2H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, D_6-DMSO) δ 173.9 (s, C_7), 137.6 (s, C_{21}), 137.2 (s, C_{16}), 136.7 (s, C_{17}), 134.5 (d, C_4), 134.3 (d, C_3), 131.4 (d, 2C, C_{22}), 129.0 (d, 2C, C_{23}), 127.5 (d, C_{24}), 126.7 (s, C_{11}), 122.0 (d, C_{14}), 119.5 (d, C_{13}), 118.9 (d, C_{12}), 112.2 (d, C_{15}), 108.3 (s, C_{10}), 64.2 (s, C_{19}), 51.1 (t, C_{18}), 50.4 (d, C_1), 47.8 (d, C_6), 46.5 (d+t, 2C, C_2+C_{20}), 45.7 (d, C_5), 35.8 (t, C_8), 22.0 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{24}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 403.17808. Found: 403.17847.

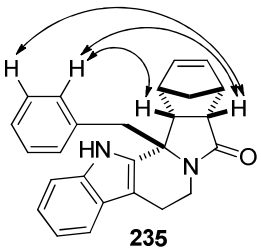
The relative configurations of **234** and **235** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



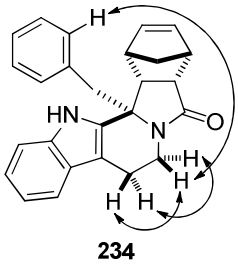
234



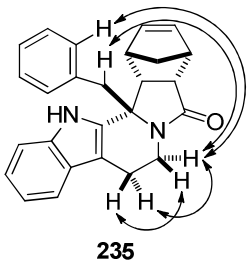
235



235

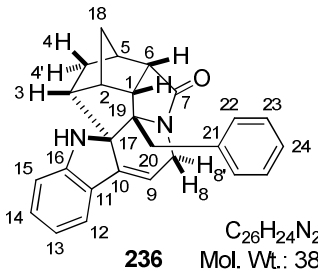


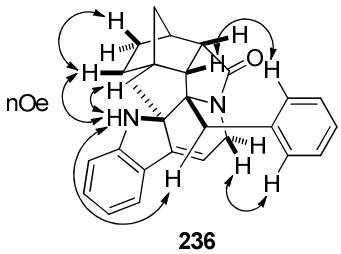
234



235

(1*R,20*R**,21*S**)-21-Benzyl-2,12-diazaheptacyclo[10.8.1.0^{1,9}.0^{3,8}.0^{14,18}.0^{15,21}.0^{16,20}]-henicosa-3(8),4,6,9-tetraen-13-one (236).** This compound was prepared by cyclization of hemiaminal **221** (79.7 mg, 0.200 mmol) in the presence of MsOH (14.3 µL, 0.220 mmol, 1.1 equiv) in toluene (1.5 mL) (120 °C, 22 h). After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 40/60), 24.6 mg (32%) of **236** were isolated as a white solid.



Mp > 260 °C (dec.); **IR** 3295 (br), 1659, 1609, 1495, 1465, 1408, 1311, 1263, 1228, 1215, 1177, 1134, 1089, 1062, 1018, 977, 917, 796, 734, 701, 652, 620 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, D$_6$-DMSO) δ 7.33 (br d, J = 7.3 Hz, 1H, H$_{12}$), 7.31–7.27 (m, 2H, H$_{23}$), 7.24–7.20 (m, 1H, H$_{24}$), 7.14–7.12 (m, 2H, H$_{22}$), 7.06 (ddd, apparent td, J = 7.8 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H$_{14}$), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H$_{15}$), 6.67 (ddd, apparent td, J = 7.4 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H$_{13}$), 6.04 (dd, apparent t, J = 2.8 Hz, 1H, H$_9$), 6.01 (s, 1H, NH), 4.52 (dd, J = 19.3 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H$_{8'}$), 3.70 (dd, J = 19.3 Hz and J = 2.2 Hz, 1H, H$_8$), 3.16 (dd, apparent br t, J = 4.4 Hz, 1H, H$_2$), 2.91 (d, AB syst, J = 14.5 Hz, 1H, H$_{20}$), 2.72 (d, AB syst, J = 14.4 Hz, 1H, H$_{20'}$), 2.69 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.4 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H$_1$), 2.38 (dd, J = 9.7 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H$_6$), 2.26 (dd, apparent br t, J = 3.5 Hz, 1H, H$_5$), 2.06 (m, 1H, H$_3$), 1.50 (s, 2H, H$_{18}$), 1.25 (m, 1H, H$_4$), 0.88 (br d, J = 13.5 Hz, 1H, H$_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, D$_6$-DMSO) δ 176.0 (s, C$_7$), 151.9 (s, C$_{16}$), 138.6 (s, C$_{10}$ or C$_{21}$), 138.3 (s, C$_{21}$ or C$_{10}$), 131.0 (d, 2C, C$_{22}$), 129.8 (d, C$_{14}$), 129.0 (d, 2C, C$_{23}$), 127.2 (d, C$_{24}$), 126.7 (s, C$_{11}$), 121.5 (d, C$_{12}$), 118.8 (d, C$_{13}$), 116.0 (d, C$_9$), 111.3 (d, C$_{15}$), 78.0 (s, C$_{17}$), 72.1 (s, C$_{19}$), 51.7 (d, C$_6$), 51.3 (d, C$_3$), 47.4 (d, C$_1$), 46.7 (d, C$_2$), 41.5 (d, C$_5$), 40.0 (t, C$_8$), 39.6 (t, C$_{18}$), 38.1 (t, C$_{20}$), 29.1 (t, C$_4$). **HRMS** calcd for C$_{26}$H$_{24}$N$_2$ONa (M+Na$^+$): 403.17808. Found: 403.17822.

The relative configuration of **236** was determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.