



HAL
open science

Synthèses de carbocycles et d'hétérocycles à cinq chaînons par activation de liaisons c(sp³)-h non activées

Julien Sofack Sofack-Kreutzer

► **To cite this version:**

Julien Sofack Sofack-Kreutzer. Synthèses de carbocycles et d'hétérocycles à cinq chaînons par activation de liaisons c(sp³)-h non activées. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10302 . tel-00744243

HAL Id: tel-00744243

<https://theses.hal.science/tel-00744243>

Submitted on 22 Oct 2012

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.



N° d'ordre

Année 2011

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse présentée pour l'obtention du grade de
Docteur en Chimie Organique de l'Université de Lyon 1

**SYNTHÈSES DE CARBOCYCLES ET D'HÉTÉROCYCLES À CINQ CHAÎNONS
PAR ACTIVATION DE LIAISONS C(sp³)-H NON ACTIVÉES**

Soutenue publiquement le 16 /12 /2011

Par

SOFAK-KREUTZER Julien

Thèse dirigée par

le Professeur Olivier BAUDOIN

JURY: Pr. PIVA Olivier, Examineur
Dr. HOARAU Christophe, Rapporteur
Pr. LANDAIS Yannick, Rapporteur
Pr. BAUDOIN Olivier, Directeur de thèse, Examineur
Dr. JAZZAR Rodolphe, Membre invité

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. A. Bonmartin

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. De Marchi
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. Fleury
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. Parrot
Département GEP	Directeur : M. N. Siauve
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. Akkouche
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. Goldman
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid
Département Physique	Directeur : Mme S. Fleck
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme le Professeur I. Daniel
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. Collignon
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. Guiderdoni
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1	Directeur : M. P. Fournier
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. Pignault
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. Coulet
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur J-C. Augros
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. Bernard

*"À toute ma famille ainsi que
mes amis. En particulier,
mes deux grand-mères
Mamie Blue et Mémé."*

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse le Professeur Olivier Baudoin pour m'avoir accueilli dans son équipe (LSMO avant, mais COSMO maintenant). Je le remercie aussi pour sa patience lors des corrections des divers rapports.

Un grand merci à mon co-encadrant Rodolphe Jazzar, qui a fait tout son possible pour me soutenir lors de mes périodes difficiles. Je souhaite remercier grandement, mon compagnon de toujours, Guillaume Raffa, qui m'a toujours épaulé quelles que soient les difficultés rencontrées.

Je remercie aussi Michael Davi, qui, malgré un premier contact difficile, m'a fait profiter de son expérience scientifique et de bons moments de rigolade. Merci à Evelyne Parker de s'habiller toujours aussi sexy au laboratoire, ce qui m'a donné une motivation supplémentaire de venir au labo malgré les échecs rencontrés.

Je remercie Sam Aspin pour ses leçons d'anglais et ses gros moments de pétage de câbles. Paolo Larini, un grand merci à toi pour ta franchise et ta bonne humeur tous les matins, ainsi que les mini-leçons d'italiens.

Un grand merci à Cathleen Pierre, qui a tenté de me revitaliser maintes fois dans mes périodes de troubles, et ces petits boosts pour la rédaction de la partie expérimentale de la publication. Merci Nico, pour tes petites minutes ethniques que tu m'offrais parfois au labo. Grâce à toi, j'ai pu voyager sur la terre de mes ancêtres. Je remercie toute l'équipe COSMO pour leur soutien moral (Phillip Holstein, Anne-Sophie, Mathieu Guyonnet, Alice Renaudat, Yohann Bosson, etc...).

Un grand merci à l'école CPE et en particulier Christel Gozzi (BigBoss) pour m'avoir permis d'encadrer les TP. Je remercie toute l'équipe des permanents Jérémy Breuzard (superman), Claire Marchal (Boss) et surtout Armelle Grieneisen (Patronne) pour ses bons moments de rigolade. Merci pour les centres commun d'analyse (masse, RMN) pour leur efficacité pour les échantillons de dernières minutes. En particulier Caroline Toppan (capitaine) qui a su dynamiser le CCRMN. Enfin, je remercie tout l'ICBMS ainsi que le domaine analytique de m'avoir soutenue de loin ou de près voir pas du tout.

SYNTHÈSES DE CARBOCYCLES ET D'HÉTÉROCYCLES A CINQ CHAÎNONS PAR ACTIVATION DE LIAISONS C(sp³)-H NON ACTIVÉES

Résumé

La fonctionnalisation de liaisons C-H réputées peu réactives ouvre de nouvelles perspectives en synthèse organique. La catalyse par un métal de transition comme le palladium représente une solution particulièrement efficace à ce problème. Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans ce contexte. Dans un premier temps, la réaction étudiée, catalysée par le palladium, a visé à étendre une méthodologie mise au point au laboratoire pour la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles à cinq chaînons par activation intramoléculaire de liaisons C(sp³)-H à partir de chlorures d'aryles. Ces derniers sont en effet plus disponibles et moins onéreux que les bromures d'aryle correspondants. Des études d'optimisation ont été effectuées pour la mise au point d'une réaction diastéréosélective et régiosélective. Plusieurs substrats ont été synthétisés pour être ensuite placés dans les conditions optimales de la réaction d'activation C(sp³)-H, et ont conduit à une grande diversité de cycles à cinq chaînons fusionnés.

Dans un deuxième temps, nos travaux ont consisté à étendre l'activation C(sp³)-H pallado-catalysée à des précurseurs non aromatiques cycliques ou acycliques. Pour des raisons d'accessibilité, nos études se sont alors portées sur la préparation de bromures vinyliques azotés pouvant conduire après activation C-H à des motifs hexahydroindoles ou pyrrolidines. De nouvelles conditions d'activation C-H ont alors été trouvées pour cette famille de substrats, et ont conduit aux hétérocycles cibles de manière diastéréosélective et régiosélective. Après extension de la réaction à divers précurseurs, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un intermédiaire poly-fonctionnalisé permettant d'accéder aux aéruginosines, famille de produits naturels bioactifs.

Mots-clefs :

Fonctionnalisation C-H, activation C-H, indanes, indolines, catalyse organométallique, chloroarènes, formation de liaisons C-C, palladium, bromoalcènes, hexahydroindoles, aéruginosines.

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

Intramolecular Palladium-Catalyzed C(sp³)-H Arylation of Aryl and Alkenyl Halides : Synthesis of Fused Five-Membered Rings

Abstract

The direct functionalization of unactivated C-H bonds represents an atom- and step-economical alternative to more traditional synthetic methods based on functional group transformation, which often require multi-step sequences. In particular, transition-metal catalysis has recently emerged as a powerful tool to functionalize otherwise unreactive C-H bonds.

In this context, we first investigated the extension of a methodology that has been developed in our laboratory for the synthesis of fused five-membered rings *via* palladium-catalyzed C(sp³)-H activation from aryl chlorides. Optimization studies were conducted and reaction conditions leading to a regio- and diastereoselective process were found. These optimal conditions were applied to various substrates, giving rise to a variety of fused five-membered carbocycles and heterocycles.

Next, our work was devoted to the extension of the palladium-catalyzed C(sp³)-H activation to cyclic and acyclic non aromatic precursors. Our studies focused on the preparation of the more accessible nitrogen-containing bromoalkene substrates, leading to interesting hexahydroindole or pyrrolidine motifs by C-H activation. New C-H activation conditions were adapted to this family of substrates and led to the synthesis of the target heterocycles in a regio- and diastereoselective manner. As a more complex application of this method, we investigated the synthesis of a polyfunctionalized intermediate allowing the access to the aeruginosin family of bioactive natural products.

Keywords:

C-H functionalization, C-H activation, indanes, indoles, organometallic catalysis, C-C bond formation, palladium, hexahydroindoles, aeruginosins.

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

Abréviations

A	Ac	Acétyle
	Ar	Aryle
B	Bn	Benzyle
	Bz	Benzoyle
C	cat.	Quantité catalytique
	CMD	Concerted Mechanism Deprotonation
	Cy	Cyclohexyle
	CyJohnPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl
D	DavePhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-diméthylamino)biphenyl
	dba	Dibenzylidèneacétone
	DCM	Dichlorométhane
	DFT	Méthode des fonctionnelles de la densité
	DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	2,6-diméthylbenzoquinone
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidone
	dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane
E	ee	Excès énantiomérique
	EI	Electronic Impact
	equiv. ou équiv.	équivalent
G	GC-MS	Gas Chromatography and Mass Spectrometry
	GD	Groupement Directeur
	GF	Groupement Fonctionnel
	GP	Groupement Partant ou Groupement Protecteur (selon le contexte)
H	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane
	HMPA	Hexaméthyl phosphoramidate
	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
I	<i>i</i>Pr	isopropyle

L	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	M	Métal
	Me	Méthyle
	Mes	Mésityle (2,4,6-triméthylphényle)
	mp	Melting point
N	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	<i>n</i>Bu	<i>n</i> -Butyle
	NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbens
	NMR ou RMN	Nuclear Magnetic Resonance
	Ns	Nosyle (4-nitrobenzènesulfonyle)
O	OAc	Acétate
	Oxone	Potassium peroxomonosulfate (2KHSO ₅ , KHSO ₄ , K ₂ SO ₄)
P	PCy₃	Tricyclohexylphosphine
	PCyp₃	Tricyclopentylphosphine
	Ph	Phényle
	PⁱPr₃	Triisopropylphosphine
	PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	P^tBu₃	Tritert-butylphosphine
	PtBu₂Me	Ditert-butylmethylphosphine
	Py	Pyridine
R	r.d.	Rapport Diastéréomérique
	rdt	Rendement
	r.t.	Room Temperature
S	SE_{Ar}	Substitution électrophile aromatique
	SN	Substitution nucléophile
T	T	Température
	t.a.	Température Ambiante
	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
	TEBAC	Chlorure de triéthylbenzylammonium
	^tBu	<i>tert</i> -Butyle
	TFAA	Anhydride trifluoroacétique

THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyl
tol	Tolyle
Tr	Trityle (triphényl méthyle)

Table des matières

REMERCIEMENTS

REREVIRTIONS

TRELEC ESOMRTIERES

CONTECTEÆIELOGRRPHIE MEËTËRRVRMCË MLREORRTOIRE

.	RODUC. O A L AC. DA. O C.
1.1.	1. n. ralit. s	1.
1.n.	1atalasi tpartdi stm. taux tdi ttransition	1.
.R	RO IR s R x RO p IRs
.R.R.	Asp RDUO é Dxn B U u R g é n é . x L	R
.R	D é R D D é n n R L A D U g x U é n C	R
.R.D.	U k p R n R O é U k L x U é n	R
.R.D.	A D U g x U é n C . s p R	R
R . AC. DA. O C.	D R D . A R A D D . O O . R D A	R D
n.1.	Initiation tdi tr. antion st tandi m s part'antivation	n.
1. sp ¹¹¹¹	n.
R	R D
R . R.	A D U g x U é n C . s p	R
R	A D U g x U é n C . s p	R
n.n.	1ntivation t1. sp ¹¹¹¹ t aprè st n r p o p a l l a d a t i o n	n.
R.R	Cx. Dépx l l x n x U é n D U R O é l é D u l x D R	R
R.R.R.	Cx. Dépx l l x n x U é n D U x O é l é D u l x D R
n.1.	1amisation tdir nti tpart l n tivation t1. sp ¹¹¹¹	1.
R	A D U g x U é n C . s p
R . R.	A D U g x U é n C . s p
R	A D U g x U é n C . s p	D
.	R A D A U . D U L A . O R A . O R	D
1.1.	1. sè adrot. nation tpart l n tivation t1 11	11
.	D
. R	x U R n s l é n n R l x O é l h é n R	DD
.	O p U D B x U é n n u s C s U é O R D x k l C U q u R	DD
. D	A p p l D x U é n A l x s C n U h g s R n u g R x p x O L	D
. D	l x D é . x U é n n R s é q u R n D R s n é O D é s R U O é n é U é p R s	D
1.n.	1antè è si tdi t n r p o n a m i s t d t t i t d t t r è a î n o n s	1.
.R	C n U h g s R n D n x n R s	D
.R.R.	C n U h g s R n R D R n U é D C D é D u l g n R s	D
1.1.	1lumidation t d u t M . n a n i s m i	1

. . .	Rupli. RnRlx Dén C. sp	DD
. R	é. O xUén nRs éléDRs	

RESMLTRTSETC ISCMSSIONSIFRRER

. AC. DA. O C D D R D C LOR	DD
1.1. 1pri ntiis	1
1.n. 1antèèsi tdi trarponanhi s	
.R . CnUhsRnRs p. éDu. sRu. s	
.RR. é. O xUén nRnRnRs	
.R . élRDUés p DRsLÉ. ééséIRDUés	
1.1. 1antèèsi tdsè. t. ronanhi s	
. . . CnUhsRnRs p. éDu. sRu. s	
. R. é. O xUén nRnRnRs RUnRnDn. éDRnUéRu. xnRs	
1.1. 1onmusionti tpi rspi ntivi s	
R. AC. DA. O C D D R D . ROs O ALC	
n.1. 1pri ntiis	1.
n.n. 1ravautant. rii urstsurtd'alm nalationt1. sp ¹¹¹	1. 1
R.R. . DDEg. xphIR	. D
R.R.R. . . xgxux nu LxDé. xUéDR	. D
n.1. 1antèèsi tdi stpr. nursi urs	1.
R. . . . xgxux p. élD DnDRs	. .
R. R. RéxDUés nRs DéO pésés hxlé RUGRO nDxléDCDép. épxnRs	. .
R. . . CnUhsRnRs CéO pésés DCDIquRs	
R. .D. CnUhsRnRs DéO pésés xCDIquRs	RD
n.1. 1ntivationt1. sp ¹¹¹ tdi stpromoaalnéni s	1n.
R.D. . . xgxux n épUD BxUén	R.
R.D.R. ADUxUén C. sp nRs p. éDu. sRu. s DCDIquRs	D
R.D. . ADUxUén C. sp su. IRs p. éDu. sRu. s xCDIquRs	DR
n. . 1mèstauxta. rut inosini s	111
R.D. . Déné. xIDés	D
2.5.2. CnUhsRnRLxé. ugDésDRpx. WDR	DD
R.D. . CnUhsRnu p. éDu. sRu.	DD
n. . 1onmusionti tpi rspi ntivi s	1. 1

ECPERIMENTRLPRRTIFRRER

. D RAL ORs A. O	D.
R. C. . AC. DA. O O C LOROAR	D.
n.1. 1i ni raltpromi duri stB11	1. .
n.n. 1antèi sistoitnompoundstB11	1. .
. C. . AC. DA. O O . ROs OAL.	. .
1.1. 1i ni raltpromi duri st11	1. .

1.n. 1antèi sistoitròmpoundstl 11 1. 1

RNNECES **REM**

. ORs A. O Dn DA RD

R. ORs A. O Dn . A RDRO DOL RDD

REMERENCESÆIELIOGRRPHIEMES **REM**

Contexte Bibliographique et Travaux du Laboratoire

1. Introduction à l'activation C(sp³)-H

1.1. Généralités

En chimie organique, l'approche traditionnelle pour fonctionnaliser une molécule consiste à transformer un groupement fonctionnel préexistant en une fonction chimique désirée. Une autre approche consisterait à utiliser l'omniprésence des liaisons carbone - hydrogène C(sp²)-H et C(sp³)-H dans les composés organiques pour une fonctionnalisation directe de ces liaisons (Schéma 1). Cette approche économe en atomes, serait aussi plus économe en étapes pour la construction de molécules complexes. Cette idée s'est accrue au fil des années dans le domaine industriel et académique car le développement d'une telle technologie permettrait un accès simple et efficace à des composés organiques complexes. Malgré divers problèmes de réactivité et de sélectivité, la fonctionnalisation C-H a connu un essor important ces dernières années, à travers le développement de la catalyse homogène.

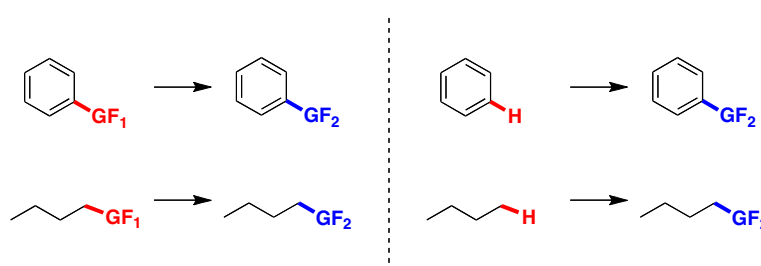


Schéma 1 Fonctionnalisation C-H d'aryles et d'alkyles

Cependant, l'essor de cette méthodologie dépend de sa capacité à surmonter trois grands défis. Tout d'abord, elle se doit d'être régiosélective afin de pouvoir sélectionner une liaison C-H parmi le grand nombre de liaisons C - H présentes dans les molécules organiques. Ce qui

n'est guère simple, si l'on considère la faible différence d'énergie entre les liaisons C-H (*i.e.* 105 kcal.mol⁻¹ pour le méthane et 110 kcal.mol⁻¹ pour le benzène).

En plus d'être régiosélective, l'activation C-H se doit d'être tolérante vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels présents lors de la synthèse de molécules complexes. Par exemple, l'oxydation du méthane en méthanol via la simple utilisation de dioxygène n'est pas sélective étant donné que les produits formés présentent une meilleure réactivité que les produits de départ ce qui conduit à la formation prépondérante de dioxyde de carbone (Schéma 2).¹

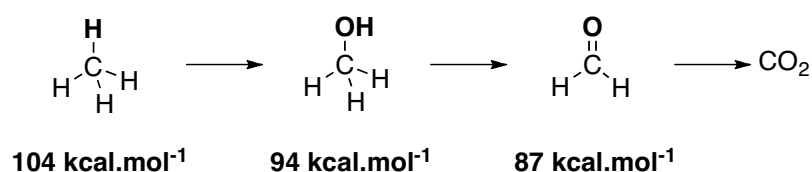


Schéma 2 Oxydation aérobie du méthane

Par la suite, cette transformation industrielle a été améliorée via la catalyse par les métaux de transition, ce qui a permis l'accroissement de la sélectivité de la réaction (Schéma 3).²

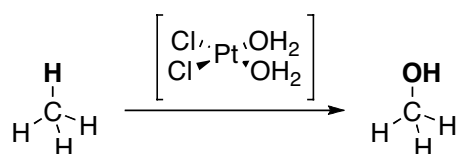


Schéma 3 Formation du méthanol via la catalyse par les métaux de transition

1.2. Catalyse par les métaux de transition

1.2.1. Premiers exemples

Pour pallier ce problème de réactivité, la rupture de liaisons C-H par les métaux de transition s'est fortement développée. Dans les années 60, les premiers exemples découlent du domaine de la chimie organométallique où différents complexes isolés montrent une coupure d'une liaison C-H (C(sp²) ou C(sp³)) sur un des ligands du métal. En 1963, Dubeck et

¹ Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007.

² Goldshleger, N. F.; Eskova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim. (Engl. Transl.)* **1972**, 46, 785 - 786. Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, 37, 2180–2192.

Kleiman rapportent la coupure d'une liaison C-H en position *ortho* d'un azobenzène par un complexe de nickel selon un mécanisme non élucidé (Schéma 4).³ Deux ans plus tard, Chatt *et coll.* décrivent la première observation d'une addition oxydante d'une liaison C-H sur un complexe de ruthénium. Une des liaisons C(sp³)-H d'un des groupements méthyles porté par le phosphore peut également être coupée.⁴

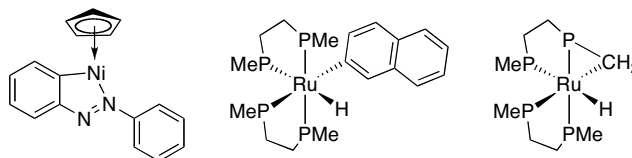


Schéma 4 Exemples de complexes issus de l'activation C(sp²)-H et C(sp³)-H

Dès lors, de nombreux systèmes catalytiques ont été impliqués dans la fonctionnalisation de liaisons C-H en catalyse homogène pour leur application dans le domaine de la chimie organique.

1.2.2. Aspect mécanistique général

Robert Crabtree utilise deux approches pour décrire les mécanismes de coupures des liaisons C-H.⁵ « L'approche organométallique » : qui implique une interaction directe entre le métal et l'alcane, et un mécanisme décrit comme une « approche par chimie de coordination » calqué sur le mode d'oxydation sélective des alcanes par action d'enzymes où l'alcane interagit avec un ligand hautement réactif d'un complexe métallique (carbène,⁶ nitrène,⁷ ou oxo⁸). Cette nomenclature a ensuite été reprise par Sanford⁹ sous l'expression de coupure de la liaison C-H dans « la sphère de coordination interne » ou dans « la sphère de coordination externe » du métal (Schéma 5).

³ Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.

⁴ Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.

⁵ Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.

⁶ Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904.

⁷ Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. *J. Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379-3394.

⁸ Cheng, W. C.; Yu, W. Y.; Li, C. K.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6840-6846.

⁹ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.

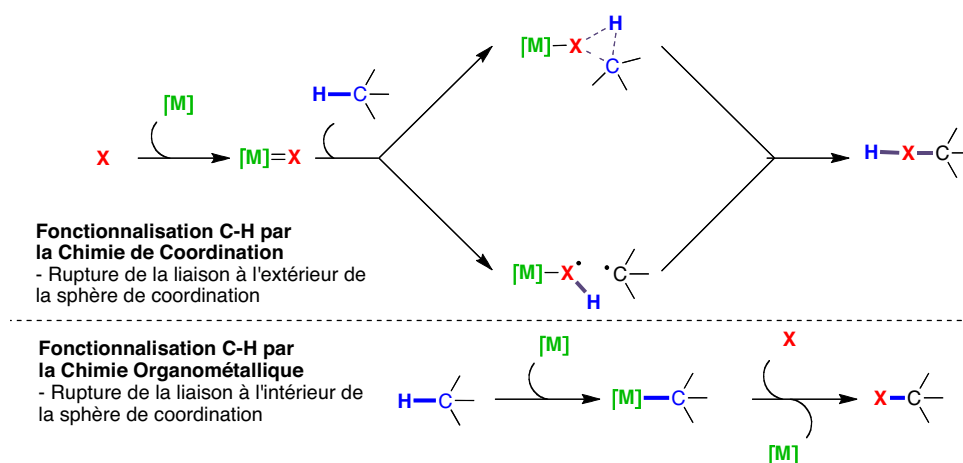


Schéma 5 Fonctionnalisation C-H dans la sphère externe ou interne du métal

Les deux approches décrites précédemment présentent des sélectivités très différentes quant au produit formé. Alors que le mécanisme en sphère interne offre généralement une haute sélectivité en faveur des liaisons C-H les moins substituées, le mécanisme en sphère externe permet principalement la fonctionnalisation des liaisons C-H portées par des carbones tertiaires.

1.2.3. Définition de l'Activation C-H

Le terme « Activation C-H » a été utilisé dans la littérature de différentes manières mais le plus souvent comme un synonyme de « Fonctionnalisation C-H catalysée par les métaux de transition », qui correspond à une définition générale. Labinger et Bercaw¹⁰ ont proposé une définition plus précise dans le sens "organométallique", qui correspondrait à la formation de liaisons carbone - métal par rupture de liaisons carbone – hydrogène à l'intérieur de la sphère de coordination. Les travaux qui vont être décrits dans ce manuscrit seront restreints à cette définition.

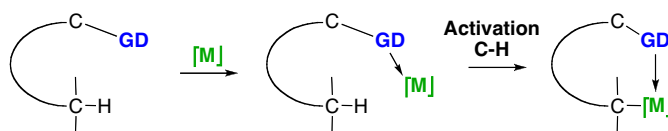
1.2.4. Etape de métallation

Afin de faciliter la fonctionnalisation d'une liaison C-H, une des stratégies mettant en jeu la sphère de coordination interne du métal implique la précomplexation du substrat au

¹⁰ Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, 417, 507–514.

métal. Le substrat devient un ligand du métal, ses propriétés sont modulées et sa réactivité s'en trouve donc augmentée. La coupure de la liaison C-H est effectuée de manière intramoléculaire et s'en trouve ainsi facilitée. Cette étape élémentaire aboutit à la formation d'un métallacycle de taille donnée. Comme illustré dans le Schéma 6, deux possibilités de précomplexation sont envisageables. Le substrat peut se lier *via* un groupement directeur (**GD**) comme un hétéroatome ou une insaturation. Dans ce dernier cas le substrat est un ligand neutre (ligand L), qui ne modifie pas le degré d'oxydation du métal. L'action de ce groupement coordinant a pour effet de diriger et de faciliter l'étape d'activation C-H. Un substrat possédant un groupe partant (**GP**) de type halogène (I, Br ou Cl) ou pseudo-halogène (OTf par exemple) peut conduire à l'ancrage avec un métal de basse valence *via* une étape d'addition oxydante. Dans ce cas le ligand est de type anionique (ligand X).

Méallation via précomplexation du centre métallique par un groupement directeur (GD = hétéroatome ou double liaison)



Méallation via insertion du centre métallique dans une liaison Carbone - groupement partant (GP = halogène ou pseudo-halogène)

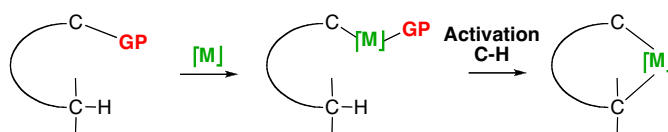


Schéma 6 Méallation via précomplexation ou addition oxydante

Par rapport à ces différents processus de méallation, les différentes réactions d'activation C(sp³)-H peuvent être classés en trois catégories : précomplexation par un hétéroatome, précomplexation par une insaturation et précomplexation via addition oxydante d'une liaison carbone – halogène au métal (Schéma 7).¹¹

¹¹ Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672.

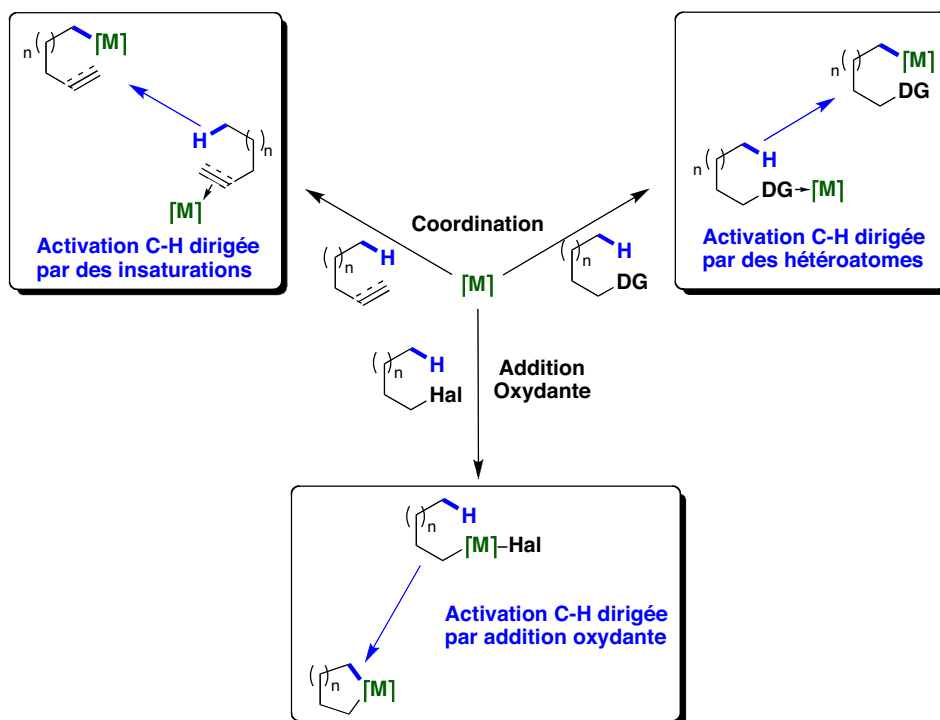


Schéma 7 Activation C-H par coordination avec un hétéroatome ou une insaturation et par addition oxydante d'une liaison C – halogène

Nos travaux s'orientant essentiellement sur l'activation C-H initiée par addition oxydante d'une liaison C – Hal dans le centre métallique, nous ne discuterons pas des réactions initiées par la coordination du centre métallique avec un hétéroatome ou une insaturation.

1.2.5. Activation $C(sp^2)$ -H vs. Activation $C(sp^3)$ -H

L'activation C-H catalysée par les métaux de transition utilisée pour la fonctionnalisation d'arènes et d'hétéroarènes a fait l'objet de nombreux articles et revues ces dernières années. Cependant peu d'études ont été menées sur l'activation de liaison C-H non activées sur des groupements alkyles en comparaison des liaisons C-H sur des noyaux aromatiques. En principe, l'activation de liaison $C(sp^3)$ -H doit être possible. En effet, plusieurs études DFT ont montrées, sur plusieurs complexes, l'existence d'une interaction entre un métal et une liaison C-H d'un groupement alkyle, nommée interaction agostique, qui sera expliquée plus en détail dans la partie 3.3.1.4. C'est pourquoi, l'étude de cette réaction d'activation C-H sur des groupements alkyles représente un défi important à surmonter.

2. Activation C(sp³)-H dirigé par addition oxydante

L'addition oxydante d'une liaison carbone - halogène sur un complexe métallique conduit à un intermédiaire organométallique, qui peut effectuer une activation C(sp³)-H sur des groupements alkyles activés ou non par abstraction d'un proton, facilitée par la présence d'une base (Schéma 8). Cette étape d'activation peut s'effectuer soit après l'étape d'addition oxydante (**Voie A**) ou à la suite d'une étape de carbopalladation intramoléculaire ou intermoléculaire (**Voie B**). Dans les deux cas, l'activation C-H intramoléculaire conduit à la formation d'un métallacycle donnant accès à des composés intéressants tel que des carbocycles et hétérocycles via carbopalladation et/ou élimination réductrice, des oléfines via la β-H-élimination et des hydrocarbures fonctionnalisés issus de réactions de transmétallation.

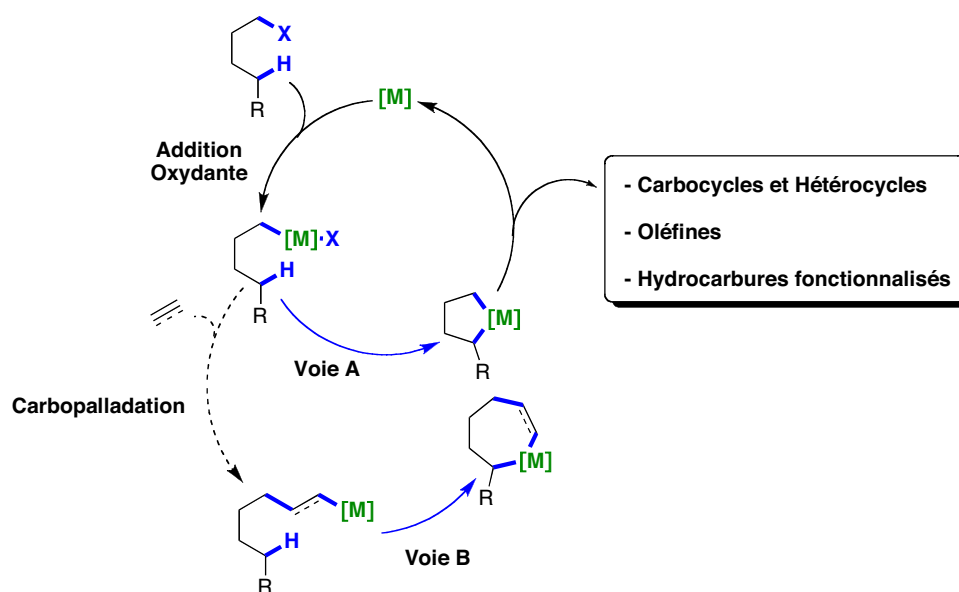


Schéma 8 Formations de divers produits par activation C(sp³)-H initiée par addition oxydante

Les travaux de la littérature décrits dans ce manuscrit seront répertoriés en trois catégories : Les réactions tandems divisées en deux parties, celles initiées par l'étape d'activation C(sp³)-H et les réactions en cascade initiées par l'étape de carbopalladation. Puis les réactions arylation C(sp³)-H directes conduisant à des composés cycliques par élimination réductrice.

2.1. Initiation de réactions tandems par l'activation C(sp³)-H

2.1.1. Travaux précurseurs sur l'activation C(sp³)-H

En 1992, Dyker¹² *et coll.* décrivent pour la première fois une réaction domino mettant en jeu une étape d'activation C(sp³)-H intramoléculaire palladocatalysée sur un groupement méthoxy pour conduire à la synthèse simple et efficace de composés 6H-dibenzo[b,d]pyranes (Schéma 9).

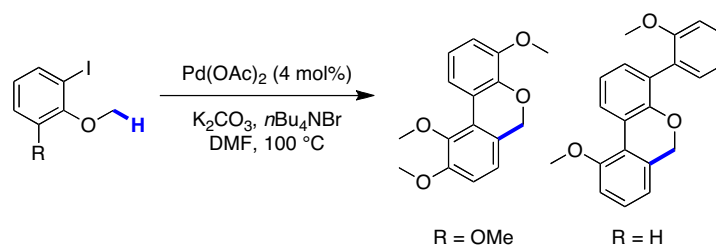


Schéma 9 Synthèse de 6H-dibenzo[b,d]pyranes

Le mécanisme suggéré par Dyker implique un cycle catalytique Pd⁰ – Pd^{II} – Pd⁰ (Schéma 11-A). Après addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le complexe Pd⁰, le complexe **A-1** effectue une activation C-H intramoléculaire sur le groupement méthoxy en *ortho* pour la formation du palladacycle **A-2** à 5 chaînons.

A partir du complexe **A-2**, le métal subit une deuxième attaque de l'halogénure d'aryle en excès dans le milieu. Après élimination réductrice conduisant à la formation du motif biarylique, une arylation C(sp²)-H a lieu sur la liaison C-H en *ortho* de l'axe biarylique pour conduire au palladacycle **A-3**. Par la suite, le couplage C-C permet d'obtenir le 6H-dibenzo[b,d]pyrane **A-4**.

¹² Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023-1025. Dyker, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739-742.

2.1.2. Activation C(sp³)-H - Carbopalladation

2.1.2.1. Utilisation d'alcènes

En se basant sur les travaux précédents, le même groupe a mis en œuvre la synthèse de dérivés benzo[b]furaniques substitués en position 3 en présence d'un halogénure de vinyle sur le complexe **A-2** (Schéma 10).¹³

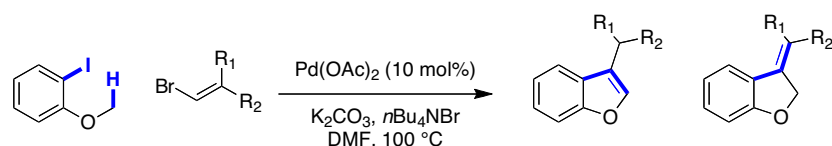


Schéma 10 Synthèse de dérivés benzo[b]furaniques

Malheureusement, en raison d'une réaction secondaire d'homocouplage les rendements restent assez faibles et ce malgré l'excès d'halogénure de vinyle dans le milieu réactionnel. A partir du palladacycle **A-5**, il est possible d'obtenir le benzo[b]furane **A-6** ou dihydrobenzo[b]furane **A-7** après une étape de β -H-élimination (Schéma 11-B).

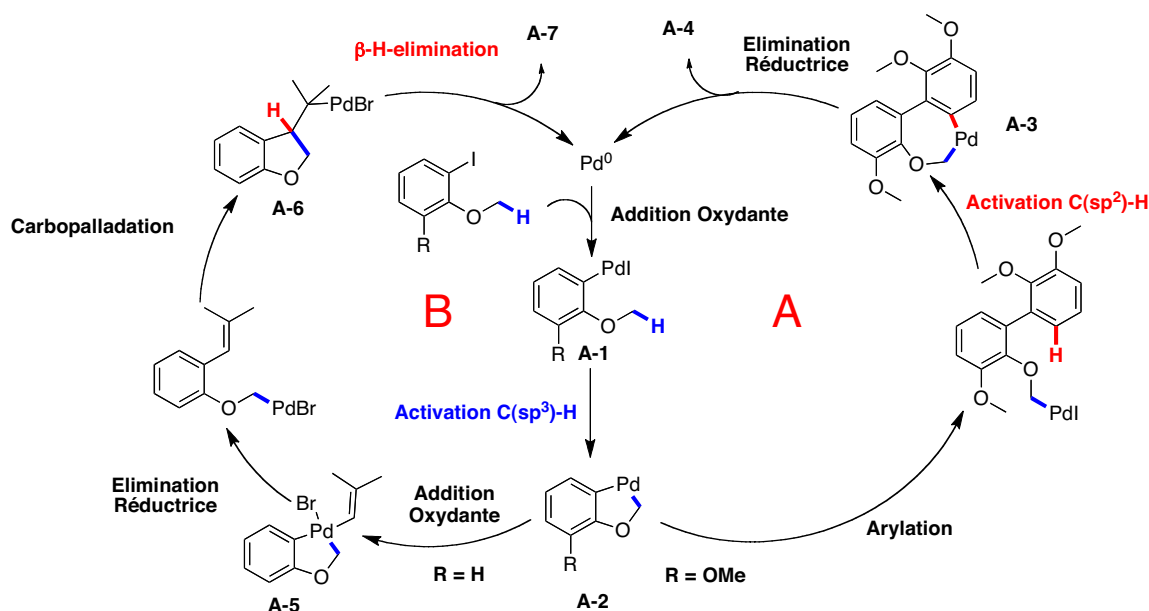


Schéma 11 Mécanisme proposé pour la synthèse de dérivés benzo[b]furaniques et benzopyrane

¹³ Dyker, G. *J. Org. Chem* **1993**, 58, 6426–6428.

2.1.3. Activation C(sp³)-H – Couplage croisé

2.1.3.1. Couplage C - C

En 2005, Buchwald *et coll.* décrivent des conditions générales pour le couplage de type Suzuki - Miyaura permettant d'accéder à des biaryles encombrés.¹⁴ Cependant lors de l'utilisation de bromures d'aryles disubstitués par des groupements *tert*-butyles en *ortho* de l'atome de brome (**A-8**), la formation de composés biaryliques **A-9** n'est pas observée. A la place, des dérivés α,α -diméthyl- β -arylhydrostyrènes (**A-10**) issus d'une séquence réactionnelle domino d'activation C(sp³)-H – transmétallation sont isolés (Schéma 12).

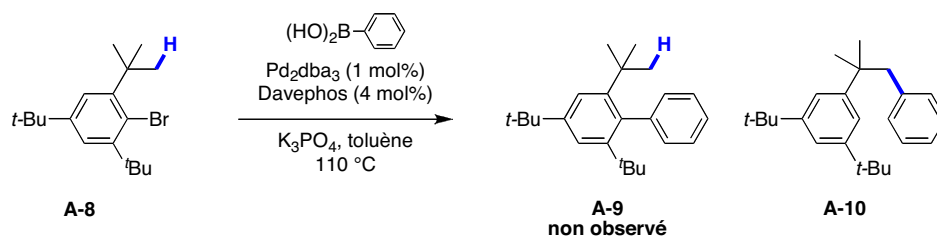


Schéma 12 Synthèse de dérivés biaryles et α,α -diméthyl- β -arylhydrostyrènes

Le mécanisme proposé (Schéma 13) est initié par une addition oxydante de la liaison carbone – brome sur le Pd^0 suivie de la formation du métallacycle à 5 chaînons **A-11** par activation C(sp³)-H sur un des méthyles d'un groupement *tert*-butyle. L'ouverture du palladacycle puis une transmétallation avec un acide boronique donne le complexe **A-12**, qui après élimination réductrice conduit au composé **A-10**.

¹⁴ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.

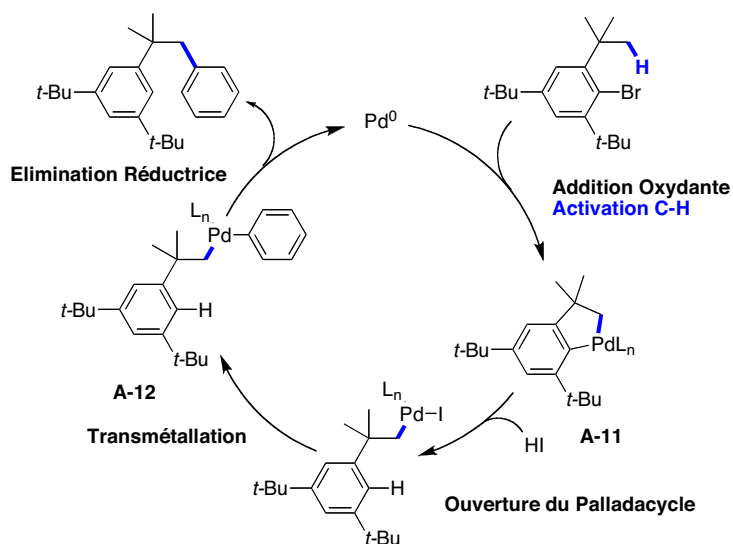


Schéma 13 Cycle catalytique pour la formation de α,α -diméthyl- β -arylhydrostyryènes

2.1.3.2. Couplage C-N

En 2011, le même groupe étend cette méthodologie à des couplages C(sp³)-N via l'utilisation d'anilines pour la synthèse de *N*-(2-méthyl-2-phényl-propyl)anilines **A-13** (Schéma 14).¹⁵ Le système catalytique utilisé est différent du précédent étant donné qu'ils utilisent un ligand carbénique (**SiPr-HBF₄**) du palladium et une base forte (LiO^tBu vs. K₃PO₄). Comme précédemment, l'encombrement du groupement en *ortho* de l'halogène influence la sélectivité entre les processus de *N*-arylation (**A-14**) et de *N*-alkylation (**A-13**). En effet, l'utilisation d'un groupement encombré favorisera l'activation C(sp³)-H pour conduire au couplage C(sp³)-N. Inversement, la présence d'un groupement de petite taille en position *ortho* du brome favorisera la formation de la liaison C(sp²) – N.

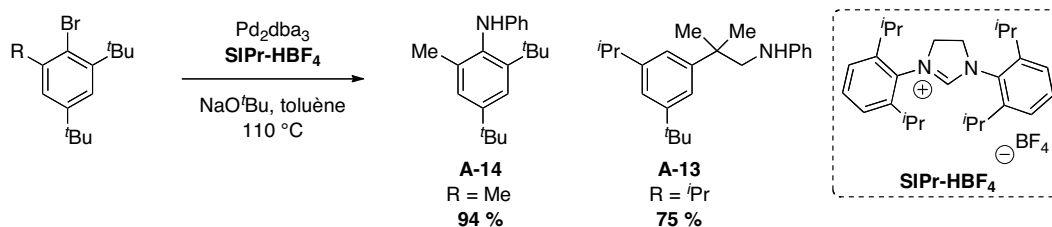


Schéma 14 Compétition entre les processus de *N*-arylation et de *N*-alkylation

¹⁵ Pan, J.; Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647-8651.

2.2. Activation C(sp³)-H après carbopalladation

2.2.1. Carbopalladation intermoléculaire

2.2.1.1. Utilisation du norbornène

En 2000, Catellani *et coll.* développent une réaction d'activation C(sp³)-H, sur un groupement méthyle en position benzylique par le 2-iodo-m-xylène **A-15** (Schéma 15).¹⁶

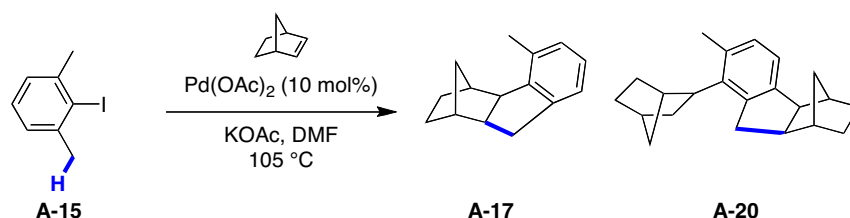


Schéma 15 Activation C(sp³)-H via la carbopalladation sur le norbornène

Le mécanisme proposé de type Pd⁰ - Pd^{II} - Pd⁰ (Schéma 16) implique une addition oxydante de la liaison carbone – iode, suivie d'une carbopalladation sur le norbornène, puis d'une activation de la liaison C-H benzylique pour conduire au métallacycle **A-16** à 6 chaînons. Le palladacycle **A-16** peut être impliqué dans une élimination réductrice pour conduire au carbocycle **A-17** ou s'ouvrir pour conduire au complexe **A-18**. L'intermédiaire **A-18** peut effectuer une cyclisation par activation C(sp²)-H sur l'aryle pour conduire au palladacycle **A-19** puis au produit **A-20** par élimination réductrice.

¹⁶ Catellani, M.; Motti, E.; Ghelli, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2003-2004.

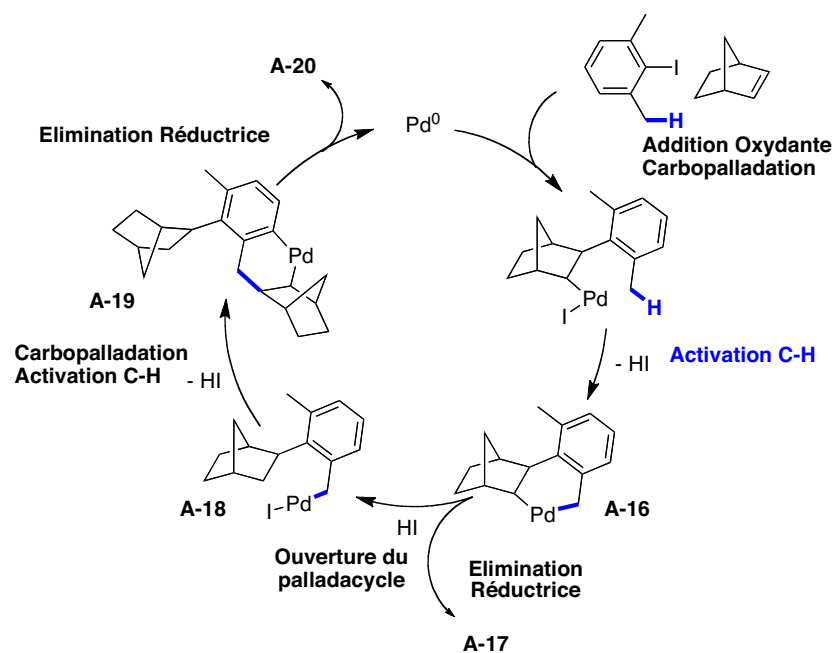


Schéma 16 Cycle catalytique Carbopalladation - Activation C(sp³)-H

2.2.1.2. Utilisation de benzynes et d'alcynes

Le groupe de Hu a développé une méthode permettant d'accéder à des dérivés du fluorène¹⁷ **A-22** et de l'indène¹⁸ **A-23** impliquant le couplage croisé de dihalogénures d'aryles ou d'alcynes avec un 2,6-diméthylphénylmagnésien **A-21** via une étape d'activation C(sp³)-H (Schéma 17). La formation de benzynes ou l'utilisation d'alcynes non symétriques conduit à la formation de deux régioisomères, dont le ratio varie en fonction des substituants.

¹⁷ Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292. Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060.

¹⁸ Dong, C.-G.; Yeung, P.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366.

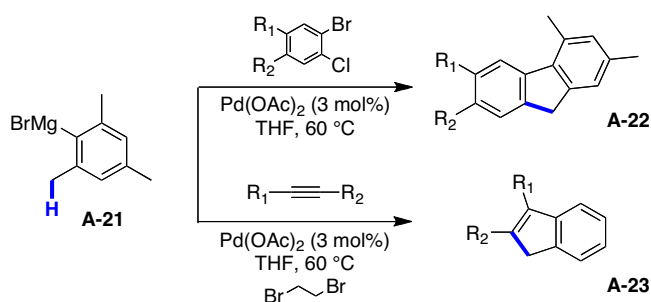


Schéma 17 Synthèse de dérivés fluorènes ou indènes

Le mécanisme proposé (Schéma 18) est basé sur la formation d'un complexe benzyne - Pd(II) qui peut réagir avec l'arylmagnésien par transmétallation pour conduire à l'intermédiaire **A-24** après carbopalladation. L'activation C(sp³)-H intramoléculaire d'un des méthyles benzyliques permet de générer le métallacycle à six chaînons **A-25**, qui conduit à la formation du fluorène **A-22** ou de l'indène **A-23** après élimination réductrice.

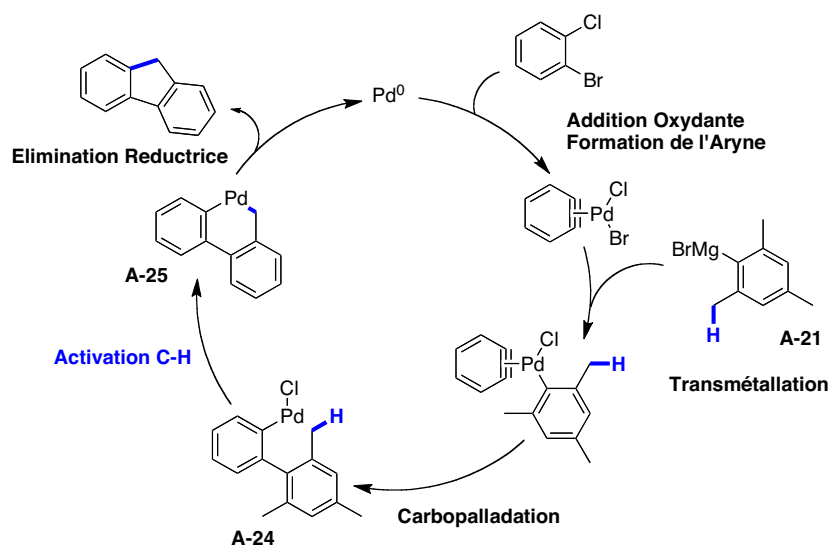


Schéma 18 Cycle catalytique proposé pour la formation de fluorènes

2.2.2. Carbopalladation intramoléculaire

2.2.2.1. Synthèse de carbocycles

En 2007, le groupe de Knochel a décrit une réaction de carbopalladation

intramoléculaire observée lors d'une étude sur la synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux.¹⁹

Dans les conditions testées, l'addition oxydante et la carbopalladation conduisent à l'intermédiaire **A-26** qui ne peut être piégé en présence d'un hydrure (Schéma 19). A la place, le complexe métallique subit une cyclisation par activation C(sp³)-H intramoléculaire sur un des hydrogène (bleu) du groupement méthyle pour conduire au composé tricyclique **A-27**.

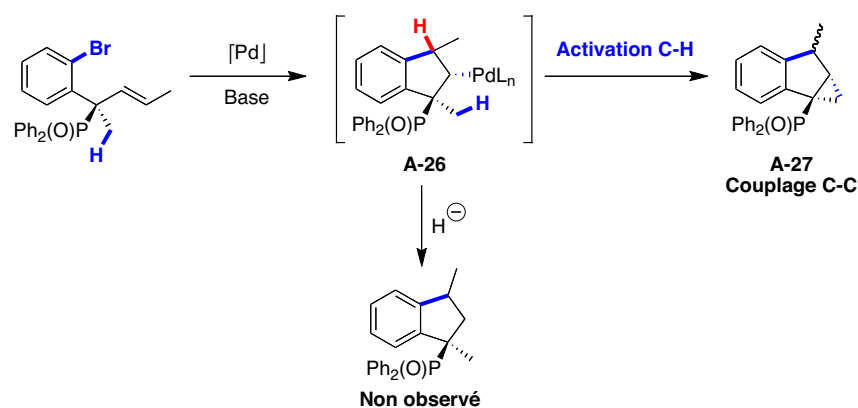


Schéma 19 Synthèse de motifs tricycliques

De plus il est important de remarquer que cette étape d'activation C-H montre une régiosélectivité sur le groupement méthyle le plus encombré, qui peut s'expliquer par l'influence stérique et électronique du groupement diphénylphosphinoxyde.

Le mécanisme proposé (Schéma 20) débute par une addition oxydante du métal dans la liaison carbone - brome, suivi d'une carbopalladation *5-endo-trig* pour former le complexe **A-26**, qui après activation C-H conduit au palladacycle **A-28**, pour accéder au tricycle **A-27** après élimination réductrice.

¹⁹ Liron, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943-4946.

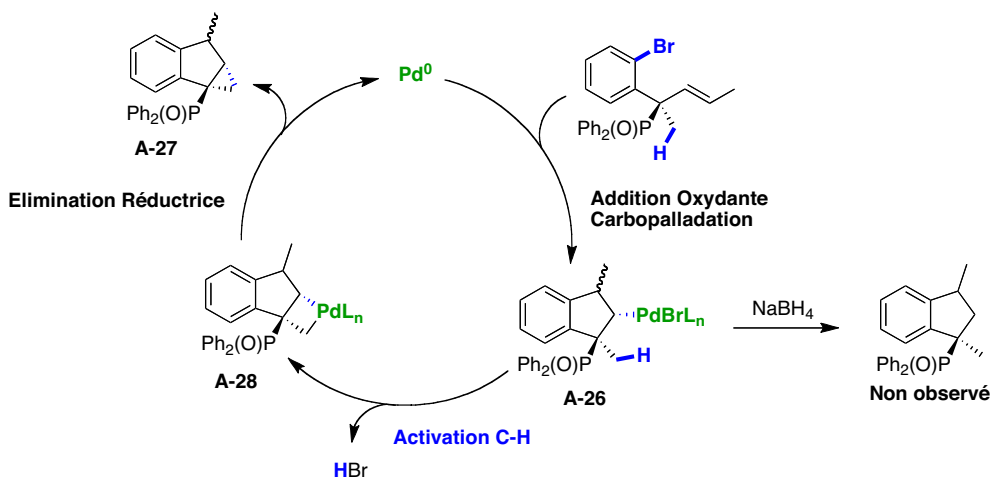


Schéma 20 Cycle catalytique pour la formation de carbocycles

Cette réaction en cascade a été étendue à la synthèse de spirocyclopropanes oxygénés et azotés (Schéma 21). Cependant, la nature de l'hétéroatome et du groupement protecteur influence grandement la réactivité du système.

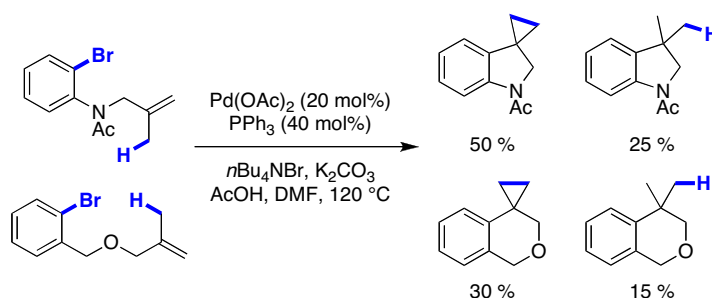


Schéma 21 Application à la synthèse d'hétérocycles

2.2.2.2. Synthèse de 6-oxacyclopropa[*a*]indènes

Kim *et coll.*²⁰ se sont basés sur ces travaux pour développer une synthèse diastéréosélective de dérivés 6-oxacyclopropa[*a*]indènes **A-30** à partir de précurseurs de Baylis-Hillman **A-29** (Schéma 22). Le mécanisme proposé est basé sur celui de Knochel, cependant l'activation C-H s'effectue sur un hydrogène placé sur un carbone secondaire en α de l'oxygène. La nature des substituant sur l'aryle bromé influe peu sur la réaction, tant pour la réactivité que pour la diastéréosélectivité, tandis que la nature de l'aryle sur le cyclopropane peut conduire à des

²⁰ Kim, H. S.; Gowrisankar, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858–3861.

inversions de diastéréosélectivité et des diminutions de réactivité proportionnelles à l'augmentation de l'encombrement. Malheureusement, les mêmes conditions appliquées à des précurseurs azotés **A-31** conduisent à la formation de divers sous-produits.

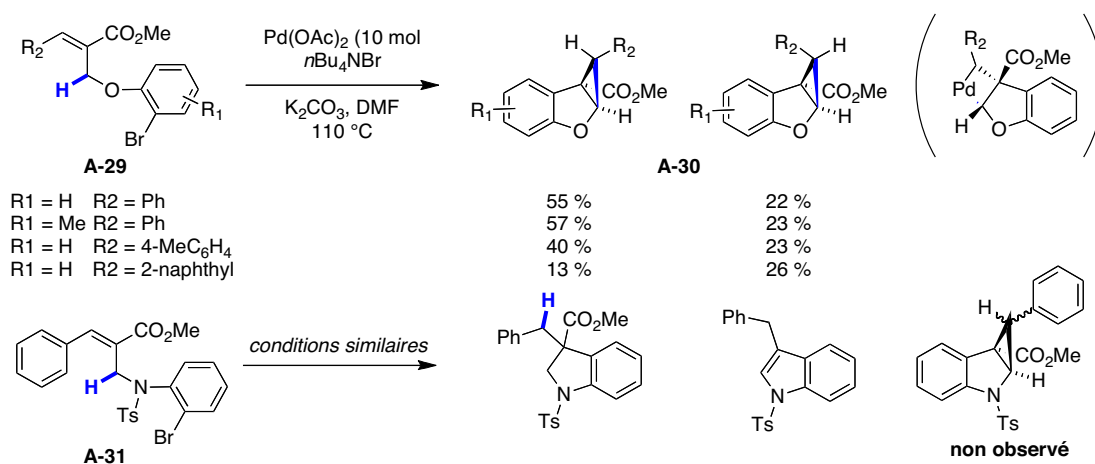
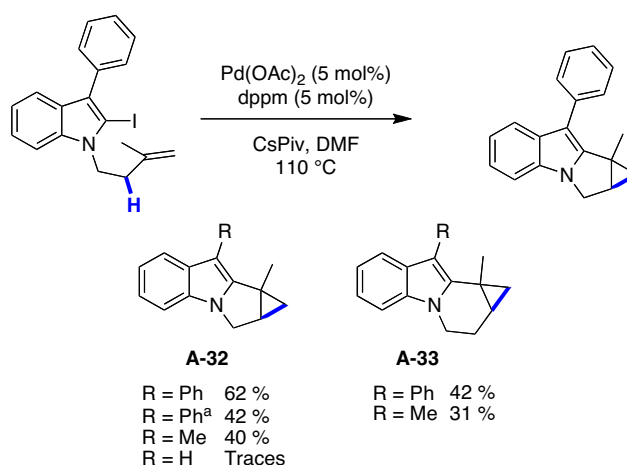


Schéma 22 Synthèse diastéréosélective de dérivés 6-oxacyclopropa(a)indènes

2.2.2.3. Synthèse de cyclopropapyrrolo(1,2-a)indoles

Larock *et coll.* ont développé une séquence réactionnelle pour la formation de cyclopropapyrrolo[1,2-a]indoles **A-32** (Schéma 23).²¹ Cependant, si la méthode développée conduit à la formation de motif (5 ; 3) **A-32** et (6 ; 3) **A-33**, celle-ci demeure bien spécifique de la série indolique.



^a L'atome d'iode est placé sur l'aryle en position *ortho*

Schéma 23 Synthèse de dérivés cyclopropapyrrolo[1,2-a]indoles

²¹ Huang, Q.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7235–7238.

De plus les résultats montrent qu'en interchangeant l'iode de la position 2 de l'indole en position *ortho* arylique, il est possible d'obtenir le même composé via une migration du palladium en position 2 de l'indole, ce qui est couramment décrit sur des systèmes biaryliques.²²

Le mécanisme proposé est complémentaire du précédent (Schéma 24). Après addition oxydante, une migration du palladium sur la position 2 du noyau indole (**A-34**) conduit à l'étape de carbopalladation intramoléculaire de la double liaison. Le complexe **A-35** peut effectuer l'activation C(sp³)-H pour obtenir le palladacycle à 4 chaînons **A-36** qui conduit, après l'étape d'élimination réductrice à la formation du composé cyclopropanique **A-32**.

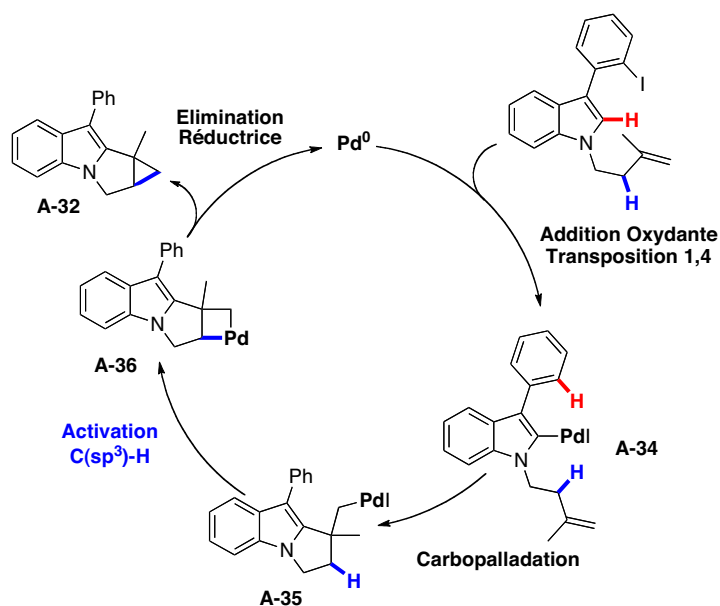


Schéma 24 Cycle catalytique pour la formation de dérivés cyclopropapyrrolo[1,2-a]indoles

²² Campo, M. A.; Zhang, H.; Yao, T.; Ibdah, A.; McCulla, R. D.; Huang, Q.; Zhao, J.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6298-6307.

2.3. Cyclisation directe par Activation C(sp³)-H

2.3.1. Activation C(sp³)-H benzylique

Knochel et *coll.*²³ ont décrit la synthèse de 9H-pyrrolo[1,2-a]indoles **A-37** via l'activation C-H en position benzylique de *N*-arylpyrroles **A-38** fonctionnalisés (Schéma 25). L'utilisation d'un iode ou d'un brome n'influence guère la réaction (**A-39** et **A-40**), de même pour l'utilisation de groupements électroattracteurs (**A-41** et **A-42**) sur l'aryle, sauf dans le cas du groupement nitro (**A-43**) où le rendement obtenu est assez faible.

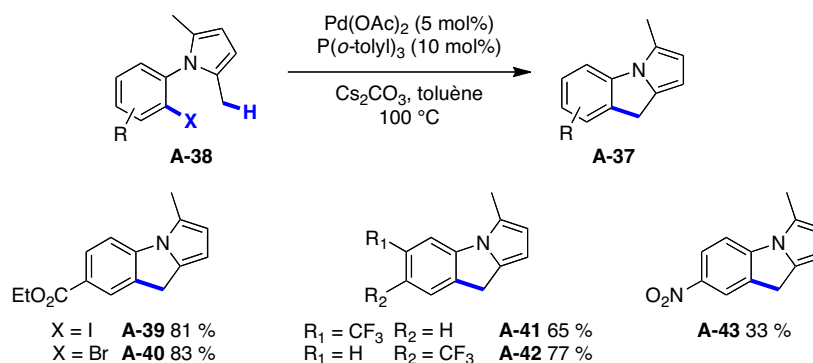


Schéma 25 Synthèse de 9H-pyrrolo[1,2-a]indoles **A-37**

L'utilisation de substrats dissymétriques a permis d'étudier la sélectivité C(sp²)-H/C(sp³)-H (Schéma 26). Dans les deux cas étudiés, l'activation C(sp²)-H est favorisée que ce soit pour la formation d'un palladacycle à 7 (**A-44**) ou à 8 (**A-45**) chaînons, comparée à l'activation C(sp³)-H qui génère un palladacycle à 6 chaînons (**A-46**). L'utilisation d'un composé dibromé pour le couple méthyle / benzyle conduit à la formation d'un dérivé pentacyclique avec un temps de réaction plus long pour l'obtention d'une conversion complète.

²³ Ren, H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465. Ren, H.; Li, Z.; Knochel, P. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433.

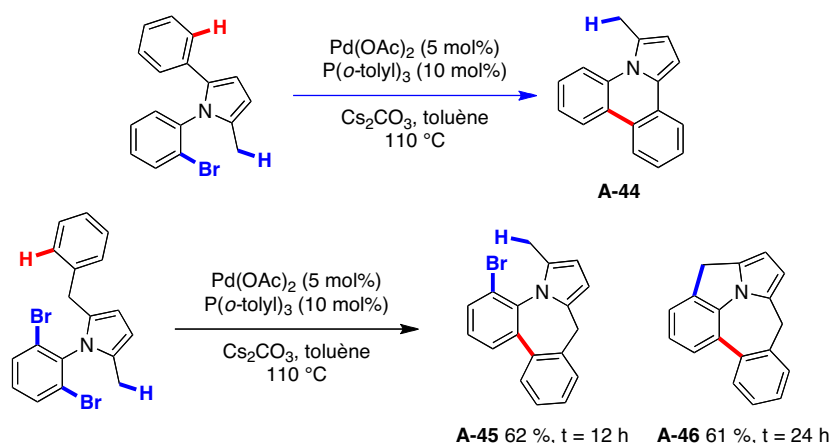


Schéma 26 Sélectivité entre une liaison C(sp²)-H / C(sp³)-H

Cette méthodologie a aussi été appliquée à la synthèse de dérivés pyrrolo[1,2-b]isoquinoléines **A-47** (Schéma 27). En partant de composés *N*-acyl-2,5-pyrroles **A-48**, d'excellents rendements sont obtenus pour des aryles neutres ou riches.

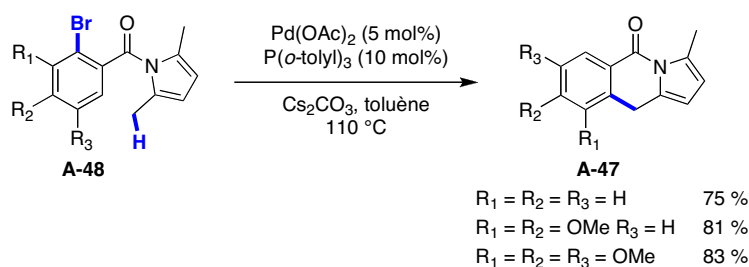


Schéma 27 Synthèse de pyrrolo[1,2-b]isoquinoléines A-47

2.3.2. Activation C(sp³)-H en β d'hétéroatomes

2.3.2.1. Synthèse de 2,2-dihydrobenzofuranes

Le groupe de Fagnou a récemment décrit la formation de 2,2-dihydrobenzofuranes fonctionnalisés **A-49** via une réaction d'arylation catalysée au palladium à partir d'éther d'aryles bromés **A-50** (Schéma 28).²⁴ La méthodologie développée prouve son efficacité à travers une grande diversité de groupements fonctionnels sur l'aryle utilisé. La

²⁴ Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570–14571.

régiosélectivité de l'activation C-H est en faveur des liaisons C(sp³)-H primaires en β de l'oxygène par rapport à celles en γ et aux carbones secondaires (**A-51**). Cependant, l'activation C-H présente de nouveau une préférence pour les liaisons C(sp²)-H par rapport aux liaisons C(sp³)-H (**A-52** et **A-53**) bien que le métallacycle formé après activation C(sp²)-H (7 ou 8 chaînons) soit a priori plus défavorable que le métallacycle après activation C(sp³)-H (6 chaînons). L'utilisation d'acide pivalique en combinaison avec le carbonate de césium permet la formation du pivalate plus soluble, qui facilite la réaction (ce mécanisme sera expliqué plus en détail dans la partie Travaux du Laboratoire, p.43).

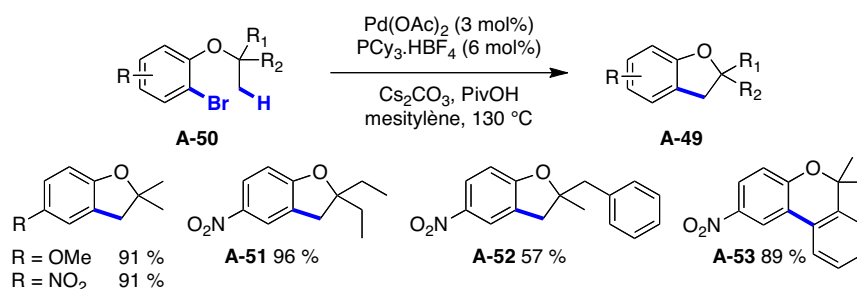


Schéma 28 Synthèse de 2,2-dihydrobenzofuranes

2.3.2.2. Synthèse d'indolines (version racémique)

Ohno et *coll.*²⁵ ont développé une méthodologie pour la synthèse d'indolines fonctionnalisées **A-54** utilisant des conditions similaires à celles de Fagnou (Schéma 29). Pour les dérivés carbamates, l'activation C-H s'effectue sélectivement sur les groupements méthyles sur un carbone secondaire (**A-55**), tertiaire (**A-56**) ou quaternaire (**A-57 - A-59**). Ce système permet aussi d'activer des liaisons C(sp³)-H sur des carbones secondaires, comme le montre la formation de composés tricycliques (**A-60**) par activation C-H de cycloalkyles.

²⁵ Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762.

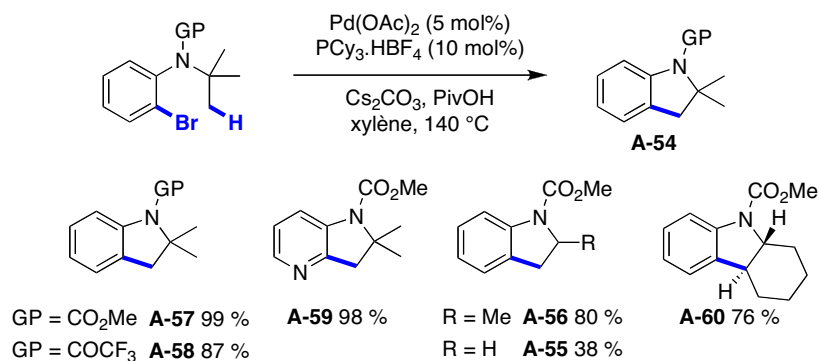


Schéma 29 Synthèse d'indolines (A-54)

2.3.2.3. Synthèse d'indoline (version énantiosélective)

En se basant sur les travaux d'Ohno, en 2011, Kundig et *coll.*²⁶ ont développé la première activation C-H intramoléculaire énantiosélective pour la synthèse d'indolines, en utilisant des carbènes N-hétérocycliques (NHC) énantio-purs (Schéma 30). Les ratios énantiomériques sont excellents mais diminuent fortement lorsqu'un deuxième halogène est présent sur l'aryle (entrées 4 et 5). La taille du cycle a une influence sur la réactivité étant donné qu'en présence d'un cyclopentane (entrée 6) le rendement obtenu est nul. En revanche, avec un cycloheptyle, une augmentation du rendement est observée ainsi qu'une légère hausse de l'induction asymétrique (entrée 7). Des cycles de grande taille conduisent à des systèmes tricycliques présentant des tensions plus faibles pour lesquels l'activation C-H est favorisée.

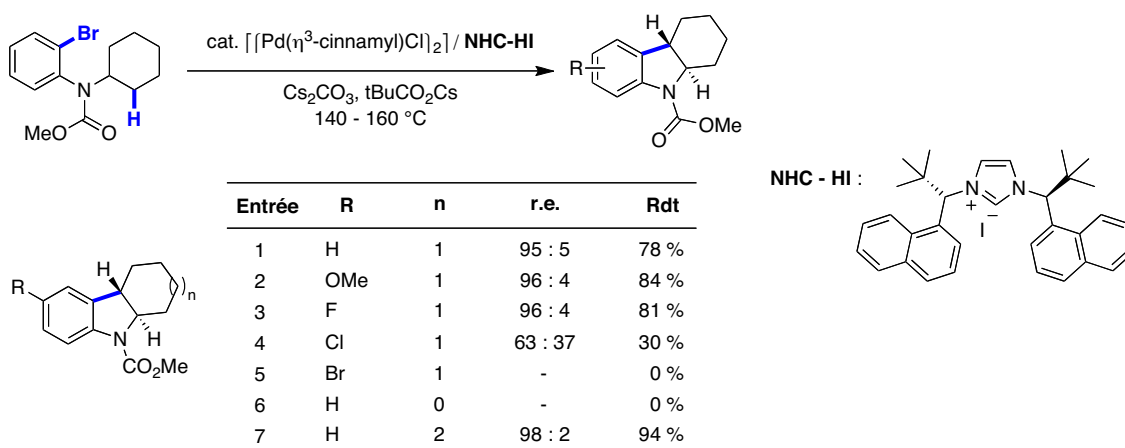


Schéma 30 Synthèse énantiosélective d'indolines tricycliques (r.e. = rapport énantiomérique)

²⁶ Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kundig, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438-7441.

2.3.3. Activation C(sp³)-H en α d'hétéroatomes

2.3.3.1. Synthèse de 3-benzoxazolyloindolinones

Neuville, Zhu et *coll.*²⁷ ont décrit la synthèse de 3-benzoxazolyloindolinones **A-61** grâce à la séquence suivante: formation du motif benzoxazole **A-62** via *O*-arylation intramoléculaire puis activation C-H intramoléculaire pour la formation du motif oxindole **A-61** (Schéma 31). La régiosélectivité de l'activation C-H est induite par la plus forte acidité du proton en α de l'azote et du benzoxazole **A-65**.

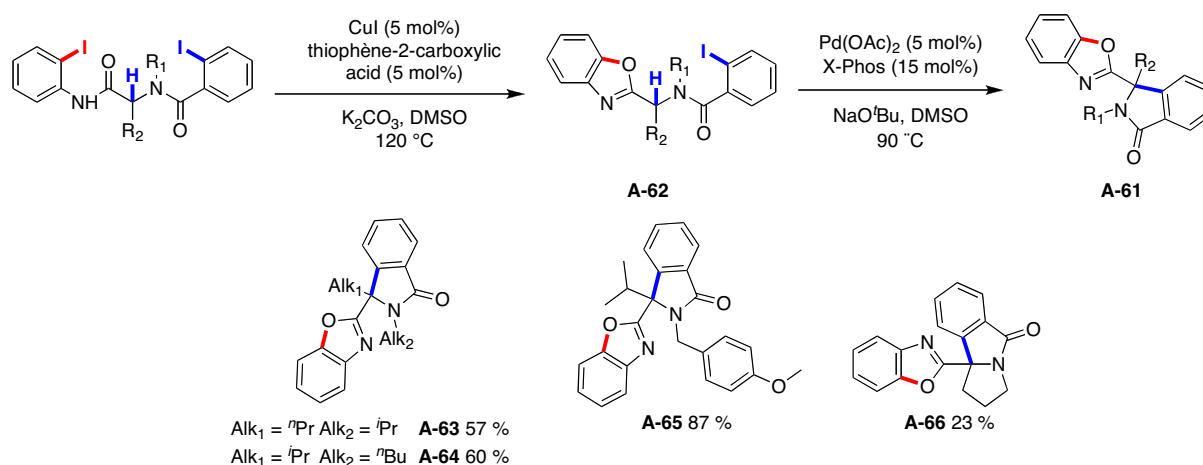


Schéma 31 Synthèse d'oxindoles via *O*-arylation et C(sp³)-H activation

Cette méthode permet la synthèse d'une variété de dérivés avec d'assez bons rendements. De plus, l'utilisation de groupements protecteurs facilement déprotégeables tel que le PMB (**A-63**) permet d'accéder à des motifs fonctionnalisés.

2.3.3.2. Synthèse de lactames et sultames

Fagnou *et coll.* ont développé une méthode d'arylation C(sp³)-H intramoléculaire

²⁷ Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3600-3603.

palladocatalysée sur les fonctions *N,N*-diméthylacétamides (**A-68**) ou -sulfonamides (**A-67**) (Schéma 32).²⁸

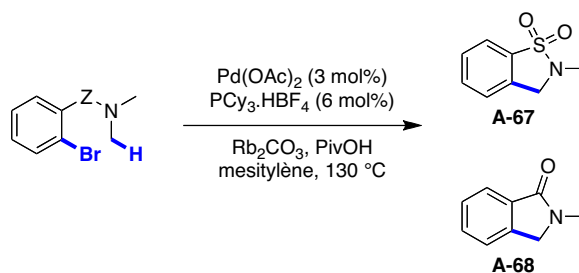


Schéma 32 Formation de lactames (**A-68**) et de sultames (**A-67**) par activation C(sp³)-H

Des études préliminaires ont montré que l'utilisation d'amines à la place d'amides ne conduisait pas à la formation des composés cycliques désirés. Par RMN du ³¹P, il est possible d'observer la formation de l'intermédiaire **A-69** qui inhiberait le cycle catalytique, effet prouvé par l'inhibition de la formation de 2,2-dihydrobenzofuranes (Schéma 33).

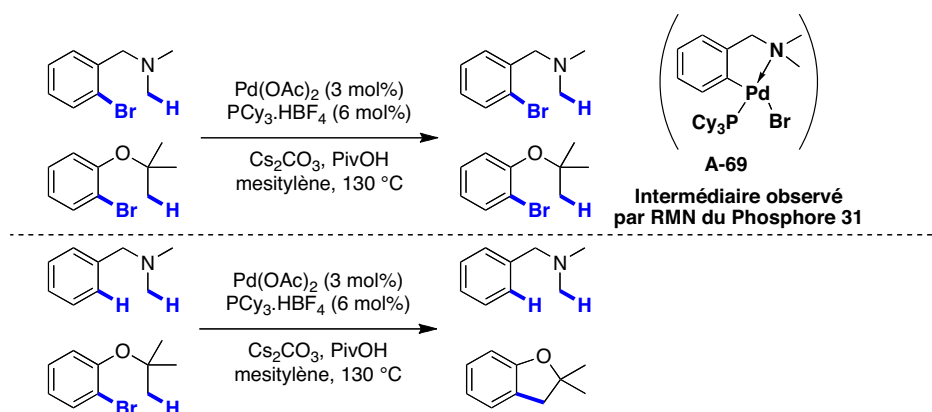


Schéma 33 Piégeage du palladium par coordination à l'azote après addition oxydante (**A-69**)

L'utilisation d'une fonction amide ou sulfonamide conduit à la diminution de la basicité de Lewis au niveau de l'azote qui défavorise la formation de l'intermédiaire **A-69**.

La réaction est sélective, tant pour les dérivés acétamides (Schéma 34-A) que sulfonamides (Schéma 34-C), sur le méthyle placé sur l'azote vis-à-vis des carbones secondaires ($R_1 = \text{Cy}$, $(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$), et des carbones primaires en β de l'azote ($R_1 = \text{'Bu}$). L'utilisation de groupements électrodonneurs sur l'aryle (-OMe) contribue à une diminution du rendement (Schéma 34-B).

²⁸ Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692-10705.

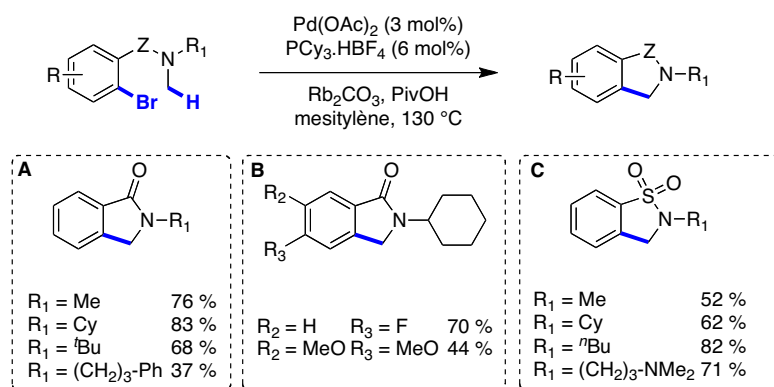


Schéma 34 Applications à des *N,N*-diméthylacétamides et -sulfonamides substitués

3. Travaux du Laboratoire

Une des thématiques principales de notre laboratoire porte sur les réactions d'activation C(sp³)-H palladocatalysée de groupements alkyles pour la synthèse de diverses familles de composés tels que les oléfines, les benzocyclobutènes et les indanes.

3.1. Déshydrogénation par Activation C-H

3.1.1. Travaux préliminaires

Les premiers travaux du laboratoire se sont concentrés sur l'étude de la réaction d'activation C(sp³)-H de groupements *gem*-dialkyles benzyliques pour la formation d'oléfines via un processus de β-H-élimination.²⁹ Le laboratoire développe alors un système utilisant le palladium acétate et la P(*o*-tol)₃ en quantité catalytique. Ces conditions permettent d'éviter la formation de produits d'homocouplage et de couplage croisé autrement observés. Les premiers essais ont été effectués sur des iodures d'aryles **A-71a** substitués en position benzylique par des groupements éthyles et un alcool protégé par un groupement silyle (Schéma 35).

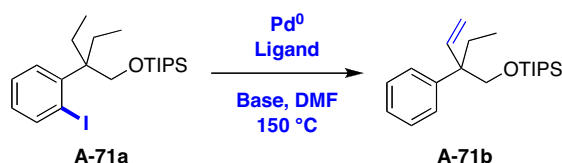
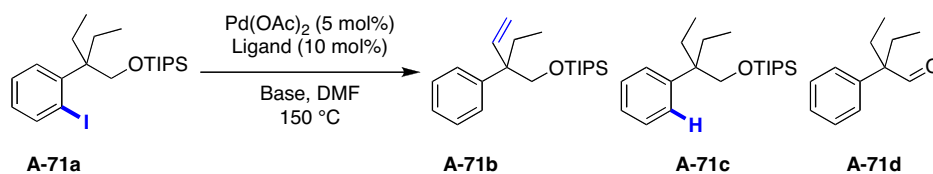


Schéma 35 Déshydrogénation par activation C(sp³)-H

Aux cours des travaux d'optimisation de la réaction de déshydrogénation, la formation de différents produits secondaire est observée: le produit de déshalogénéation **A-71c** et le composé **A-71d** issu de la séquence de réactions « déprotection de l'alcool – déshydrogénation » (Tableau 1).

²⁹ Baudoin, O.; Herrbach, A.; Gueritte, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 5914–5918.

Tableau 1 Synthèse d'oléfines via l'activation C(sp³)-H



Entrée	Ligand	Base	A-71a (%)	A-71b(%)	A-71c (%)	A-71d (%)
1	P ^t Bu ₃	Cs ₂ CO ₃	0	58	6	< 5
2	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	0	39	7	28
3	P(<i>o</i> -tol) ₃	Cs ₂ CO ₃	0	82	8	< 5
4	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	0	82	4	< 5
5 ^a	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	0	82	0	< 5
6	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₃ PO ₄	0	83	5	< 5
7	P(<i>o</i> -tol) ₃	KOAc	56	32	-	< 5

^a Utilisation d'un précurseur bromé

Les études menées sur ce système ont permis de définir plusieurs paramètres pour la réaction. Ainsi, l'utilisation d'une triarylphosphine encombrée et électriquement neutre (entrées 1 – 3) améliore la sélectivité et la conversion en faveur de l'oléfine. A cela s'ajoute l'influence des bases (entrées 4 – 6) et du solvant (DMF) qui donnent de meilleurs résultats. Par la suite, des précurseurs bromés seront utilisés puisque leur utilisation permet d'éviter la formation du produit de déshalogenation **A-71c**.

3.1.2. Extension de la méthode

Ces conditions optimales ont ensuite été appliquées à différents substrats **A-72** en variant le groupement fonctionnel et la nature des groupements alkyles pour conduire à la formation d'oléfines **A-73** et de carbocycles **A-74** (Schéma 36).

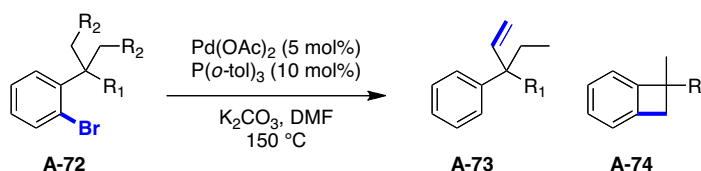


Schéma 36 Variations des différents groupements alkyles

L'utilisation des groupements -CO₂Et (**A-75**) ou -CH₂OTIPS (**A-77**) favorise la réaction par rapport au groupement -CN (**A-76**) (Schéma 37). En présence de chaînes *n*-propyles, les oléfines disubstituée de stéréochimie *E* **A-78a** et terminale **A-78b** sont obtenus

avec un ratio de 81 : 19. Cela peut-être expliqué par une isomérisation de la double liaison dans le milieu réactionnel. En présence de groupements méthyles (**A-79**), le benzocyclobutène est obtenu avec un rendement de 60 %.

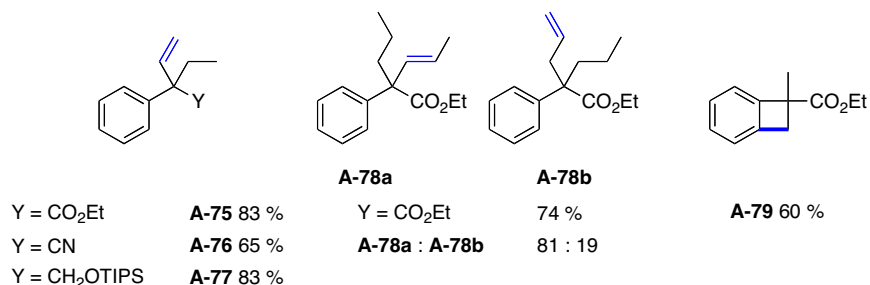


Schéma 37 Influence de la nature des groupements alkyles en position benzylique

En présence de chaînes éthyle et *n*-propyle, la réaction de déshydrogénation est effectuée de préférence sur la chaîne éthyle **A-80a** (Et/^{*n*}Pr = 73 : 27) (Schéma 38). Les oléfines disubstituée **A-80b** et terminale **A-80c** issues de l'activation C-H de la chaîne *n*-propyle présente un ratio plus faible que précédemment (67 : 33 vs. 81 : 19). Remarquablement, l'arylation C-H est sélective sur un groupement méthyle (**A-81a**), qui conduit à la formation d'un carbocycle présentant une forte tension par rapport à un groupement éthyle (**A-80b**) (95 : 5).

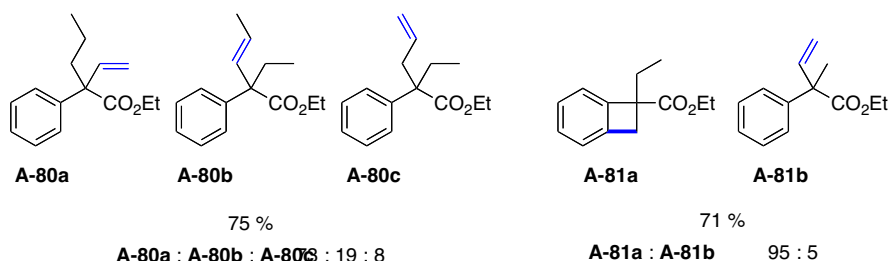


Schéma 38 Sélectivité entre différents groupements alkyles

3.1.3. Optimisation du système catalytique

En 2007, une étude d'optimisation a montré l'influence des effets électroniques du ligand P(*o*-tol)₃ (TOTP) dans cette réaction.³⁰ Plusieurs analogues de ce ligand (**L2- L5**) ont été développés au laboratoire et testés dans le cadre de cette réaction. Par la suite, des mesures

³⁰ Hitce, J.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799.

de basicité³¹ ont été effectuées sur ces analogues TOTP. Lors des tests sur la réaction de déshydrogénation (Schéma 39) la F-TOTP (L4) a conduit aux meilleurs résultats. Elle présente une basicité optimale pour cette réaction de déshydrogénation.

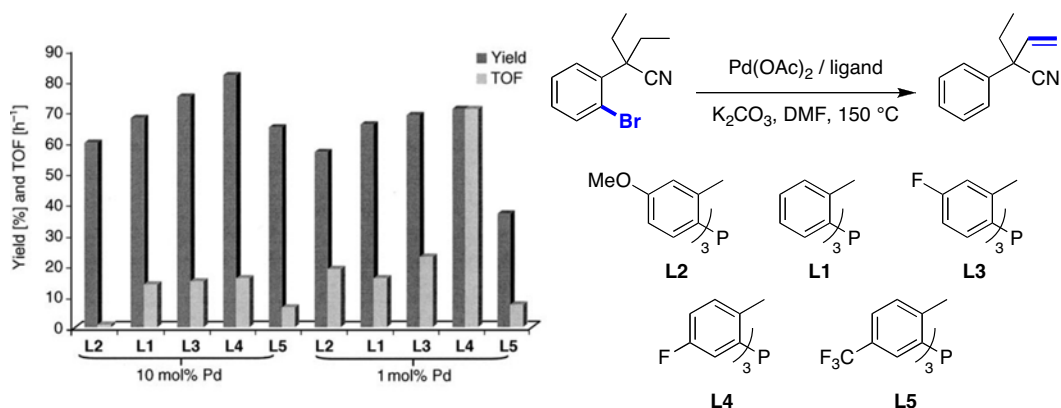


Schéma 39 Résultats obtenus pour la réaction de déshydrogénation par les TOTP classés par ordre de basicité décroissante

L'utilisation de la F-TOTP a permis d'améliorer le système catalytique comme le montre une diminution significative de la température (*i.e.* 1 h - 100 °C au lieu de 1,5 h - 150 °C, Schéma 40). De plus, on constate une influence de la phosphine sur la sélectivité entre les oléfines disubstituée **A-86a** et terminale **A-86b** (*i.e.* P(*o*-Tol)₃ 81:19 ; F-TOTP 93:7). Enfin, l'utilisation de la F-TOTP a permis d'obtenir de meilleurs résultats sur les substrats nitriles (**A-82** et **A-85**), ce qui a permis d'étendre la méthodologie à des précurseurs plus encombrés (*i.e.* les systèmes cycliques **A-83** et **A-84**).

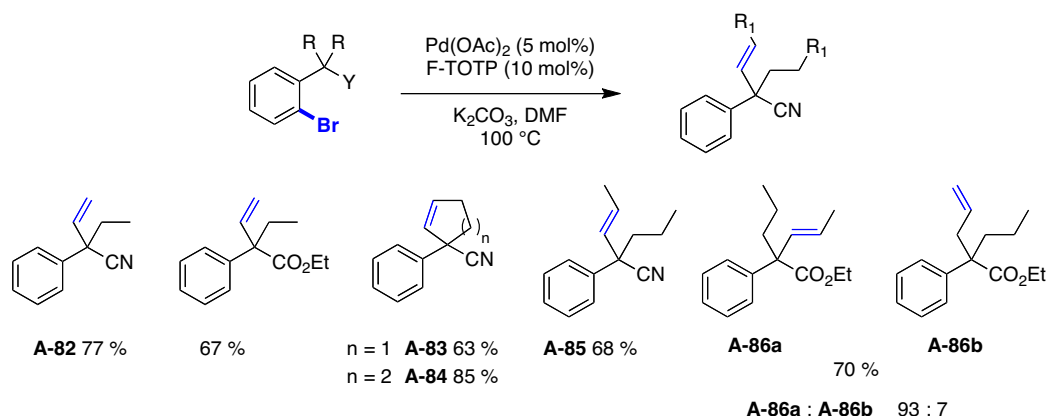


Schéma 40 Synthèse d'oléfines en utilisant la F-TOTP comme ligand

³¹ Moloy, K. G.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7696-7710. Allen, D. W.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51.

3.1.4. Application à la synthèse du verapamil

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse totale du verapamil (Schéma 41), qui est un médicament utilisé comme antagoniste du calcium dans le traitement de l'hypertension, l'angor et certaines arythmies. Le composé **A** subit une alkylation séquentielle par l'iodure d'éthyle et d'isopropyle via déprotonation par le 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane (LiHMDS). Les conditions optimales de la réaction de déshydrogénation sont appliquées au composé dialkylé **B** pour obtenir l'oléfine **C**, qui subit une hydroamidation en présence d'homoveratrylamine **D**, de CO et de $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ pour conduire à l'amide **E** correspondant avec un rendement de 50 %. L'amide est ensuite méthylé puis réduit en amine pour conduire au verapamil **F** avec un rendement global de 17 %.

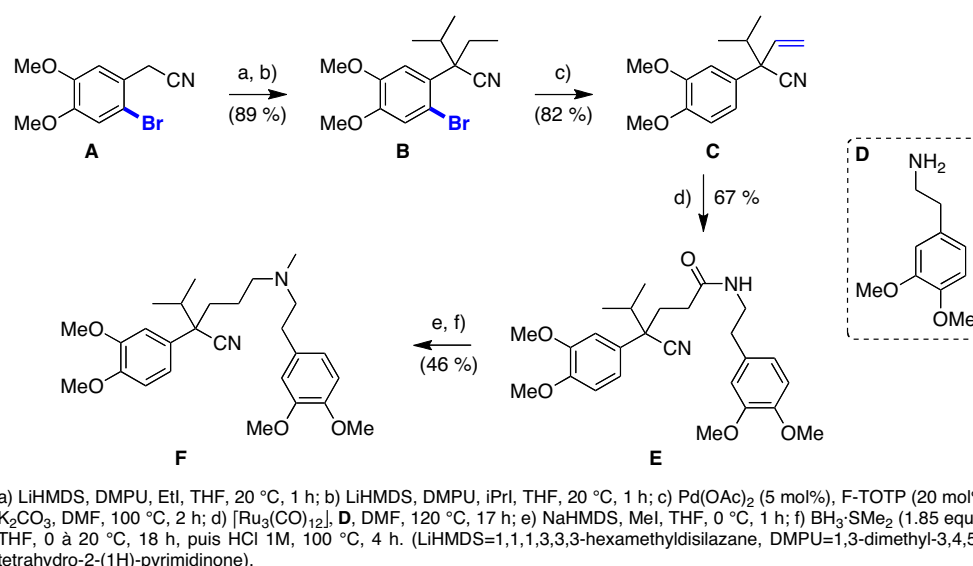


Schéma 41 Voie de synthèse pour l'obtention du verapamil

3.1.5. Elaboration de séquences dominos et monotopes

A partir de ces produits déshydrogénés, deux familles de composés sont accessibles par réactions en cascade: les indanes **A-87** et les exo-méthylène-benzocyclobutènes **A-88** (Schéma 42).³² L'oléfine intermédiaire **A-89** produite par activation C-H de composés dihalogénés **A-90** subit une réaction de cyclisation de type Heck pour la formation d'indènes **A-91** par cyclisation de type *5-endo-trig* (Condition A) ou d'exo-méthylène-

³² Hitce, J.; Baudoin, O. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2054-2060.

benzocyclobutènes **A-92** par cyclisation de type *4-exo-trig* (Condition B). Par la suite ces composés bicycliques sont transformés en indanes **A-87** par hydrogénation one-pot et en benzocyclobutènes arylés **A-88** par réaction de Heck intermoléculaire.

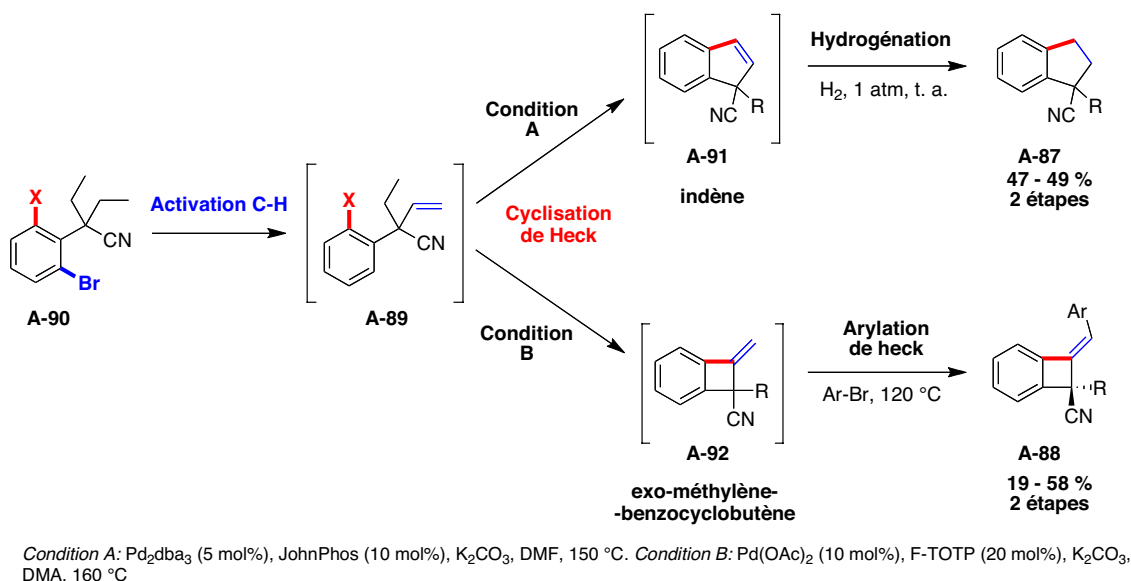


Schéma 42 Application de la réaction de déshydrogénation à des réactions en cascade

3.2. Synthèse de carbocycles à 5 et à 6 chaînons

3.2.1. Synthèse d'indanes

Dans les conditions d'activation C-H, il est possible d'obtenir directement des composés indaniques avec de bons rendements. L'utilisation de groupements alkyles tels que les groupements isopropyles permet d'obtenir majoritairement le produit cyclique (Schéma 43-A), contrairement à l'utilisation de groupements éthyles (Schéma 43-B). Les composés diméthyl-cyclopentyle ou -cyclohexyle conduisent aussi à la formation de composés polycycliques (Schéma 43-C). La synthèse et l'optimisation de ces substrats a été peu approfondie au laboratoire, et pourrait faire l'objet d'avancées futures.

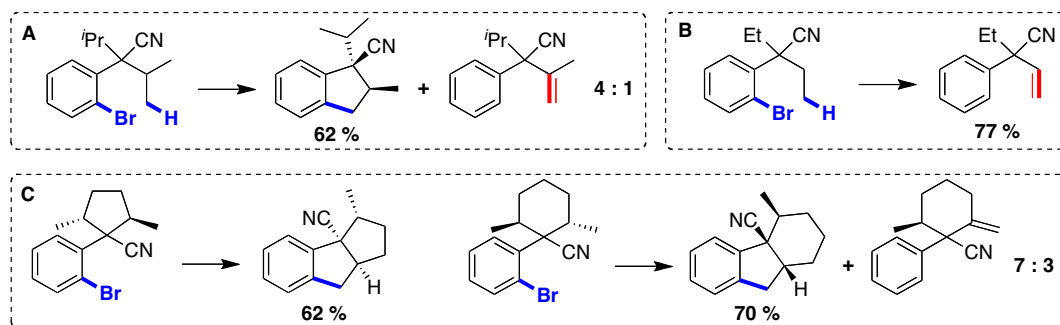


Schéma 43 Synthèse d'indanes par activation C(sp³)-H

3.2.2. Synthèse de benzocyclobutènes

Les benzocyclobutènes (BCB), tant par leur structure que leur réactivité sont des intermédiaires de choix pour la synthèse organique. Par exemple, le Procorolan[®], constitué d'un motif BCB, est connu pour ses propriétés antianginales dans le domaine pharmaceutique (Schéma 44).

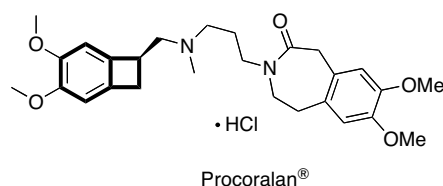


Schéma 44 Molécule bioactive commerciale contenant un motif BCB

Les BCBs **A-93** peuvent par ouverture électrocyclique thermique conduire à des intermédiaires *ortho*-xylylènes **A-94**, que l'on peut engager dans des réactions péricycliques comme les cycloadditions de type Diels-Alder (Schéma 45).³³ Cette réactivité a été exploitée au laboratoire dans la synthèse totale d'un alcaloïde polycyclique, la coralydine.³⁴ Malgré la haute valeur synthétique qu'ils représentent, les méthodes de préparation de benzocyclobutènes fonctionnalisés sont limitées, ce qui réduit leur disponibilité et leur utilisation comme intermédiaires de synthèse.

³³ Mehta, G.; Kotha, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 625–659. Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.

³⁴ (a) Chaumontet, M.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774–1776. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182.

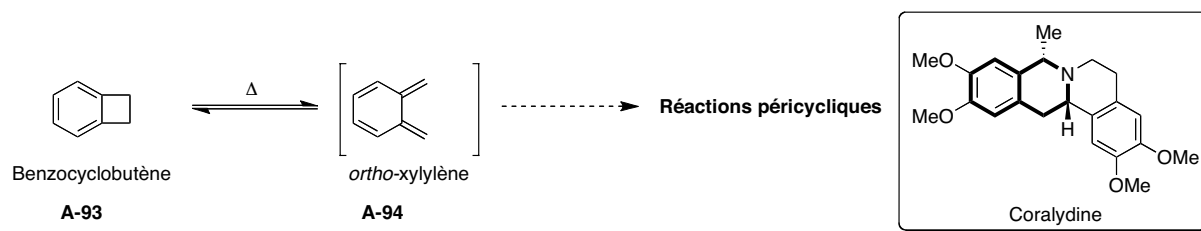


Schéma 45 BCB, intermédiaire pour les réactions péricycliques appliquées à la synthèse de la coralydine

3.2.2.1. Première synthèse des benzocyclobutènes par arylation C(sp³)-H

Dyker fut le premier à décrire la formation de benzocyclobutènes³⁵ par activation C(sp³)-H d'un groupement *tert*-butyle, suite à ses travaux pour la formation de 6H-dibenzo[b,d]pyranes.¹² Dans ce cas-ci, la formation du benzocyclobutène s'effectue via un couplage C-C suivi d'une activation C(sp²)-H d'un des protons en *ortho* du groupement *tert*-butyle.

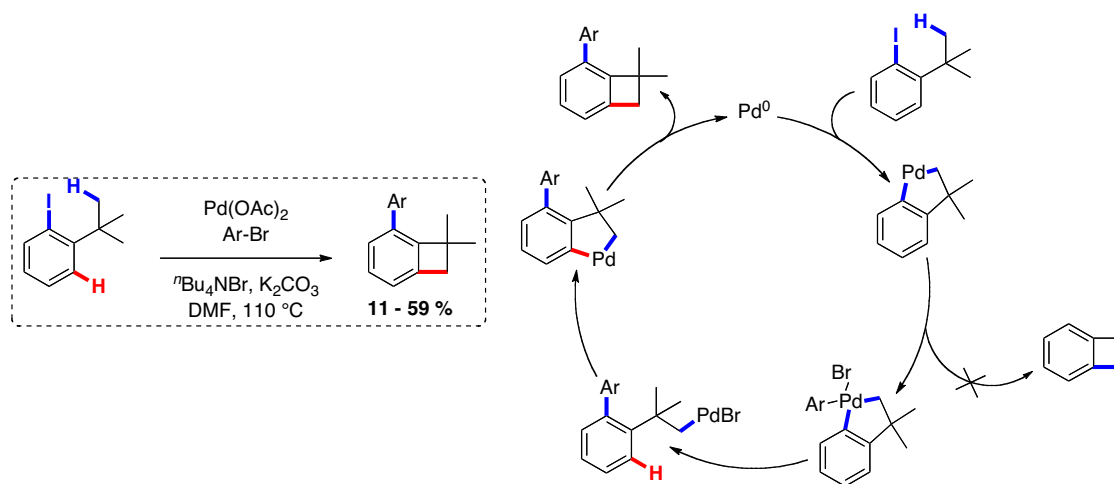


Schéma 46 Mécanisme proposé pour la synthèse de benzocyclobutènes

³⁵ Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.

3.2.2.2. Formation des benzocyclobutènes au laboratoire

Au laboratoire, la formation de BCBs par arylation C(sp³)-H intramoléculaire a été découverte de façon concomitante à la déshydrogénation conduisant à la formation d'oléfines.²⁹ Cette méthodologie a permis d'obtenir ces motifs originaux avec un rendement moyen de 60 % sans arylation supplémentaire, contrairement aux travaux de Dyker.

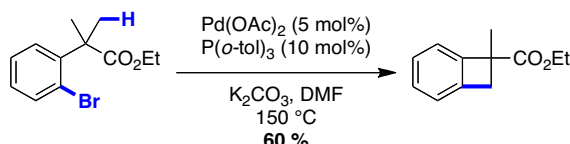
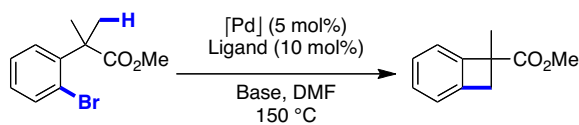


Schéma 47 Premières conditions développées au laboratoire pour la formation de benzocyclobutènes

Ce système a, par la suite, fait l'objet d'une optimisation pour l'appliquer à la synthèse de divers motifs fonctionnalisés.³⁶ Plusieurs paramètres de la réaction (base, source de palladium, ligand) ont été modifiés, ce qui a permis de mieux comprendre cette réaction (Tableau 2). Notamment, la nature de la base, *i.e.* K₃PO₄ vs. K₂CO₃ est importante (entrées 1 – 2). La source de palladium a une influence moindre sur la réaction, que l'on utilise une source de Pd⁰ ou de Pd^{II} (entrées 3 et 4). Cependant la nature de la phosphine semble influencer grandement la réaction d'activation C-H puisque l'utilisation d'une triarylphosphine pauvre en électron contribue à la diminution du rendement (entrée 5) contrairement à une triarylphosphine (entrée 6) et trialkylphosphine (entrée 7) toutes deux riches en électrons. L'utilisation de la tricyclohexylphosphine (angle de cône $\sigma = 170^\circ$ pour PCy₃ vs. 182° pour P^tBu₃) mène à une conversion et un rendement très faibles, ce qui montre l'influence de l'encombrement du ligand sur la réactivité (entrée 8).

³⁶ Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.

Tableau 2 Optimisation de l'arylation C(sp³)-H pour la synthèse de benzocyclobutènes



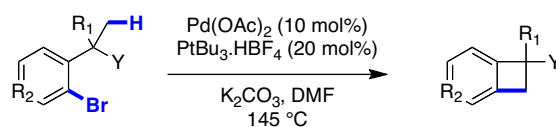
Entrée	Source de Pd	Ligand	Base	Conversion (%)	Rdt (%)
1	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	100	67
2	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₃ PO ₄	54	11
3	Pd ₂ dba ₃	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	100	70
4	PdCl ₂ (MeCN) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	100	73
5	PdCl ₂ (MeCN) ₂	F-TOTP	K ₂ CO ₃	88	52
6	PdCl ₂ (MeCN) ₂	MeO-TOTP	K ₂ CO ₃	100	71
7	PdCl ₂ (MeCN) ₂	(^t Bu ₃ PH)BF ₄	K ₂ CO ₃	100	93 (73)
8	PdCl ₂ (MeCN) ₂	(Cy ₃ PH)BF ₄	K ₂ CO ₃	5	2

3.2.2.3. Synthèse de benzocyclobutènes fonctionnalisés

Comme décrit précédemment (p.44), ces nouvelles conditions optimales conservent la régiosélectivité de la réaction sur les groupements méthyles vis-à-vis d'autres groupements comme isopropyle ou *n*-propyle (entrées 1 et 2) (Tableau 3). Cette voie de synthèse permet d'obtenir des benzocyclobutènes diversement fonctionnalisés (entrées 3 – 5). La présence d'un groupement électrodonneur en position *para* entraîne une diminution du rendement (entrée 6), contrairement aux groupements électroattracteurs (entrées 7 et 8). Enfin, l'arylation C(sp³)-H donne accès à des motifs pyridocyclobutènes, qu'il est difficile d'obtenir par d'autres voies de synthèse.³⁷

³⁷ Mariet, N.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5789-5791.

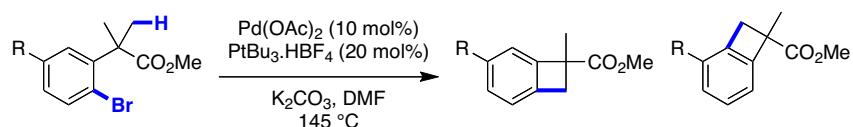
Tableau 3 Synthèse de benzocyclobutènes fonctionnalisés par activation C(sp³)-H régiosélective



Entrée	Y	R ₁	R ₂	Rdt (%)	Entrée	Y	R ₁	R ₂	Rdt (%)
1	CO ₂ Me	ⁿ Pr	CH	75	6	CO ₂ Me	Me	C-OMe	51
2	CN	ⁱ Pr	CH	72	7	CO ₂ Me	Me	C-F	74
3	CH ₂ OTIPS	Me	CH	58	8	CO ₂ Me	Me	C-CF ₃	78
4	CH ₂ N(Me)Ts	Me	CH	85	9	CO ₂ Me	Me	N	62
5	CN	Me	CH	58					

Selon la nature des groupements en position *meta*, la formation de deux régioisomères est observée (Entrée 1 – 3) (Tableau 4). Cependant, l'utilisation d'un groupement encombré sur cette position conduit à la formation d'un seul produit (Entrée 4 – 6).

Tableau 4 Formation de régioisomères avec des groupements en *para* du brome



Entrée	R	Rdt (%)	Sélectivité	Entrée	R	Rdt (%)	Sélectivité
1	F	68	2,6 : 1	4	CF ₃	81	> 95 : 5
2	OMe	74	10 : 1	5	OTr	70	> 95 : 5
3	OMe (<i>p</i> -OMe)	83	10 : 1	6	NHNs	72	> 95 : 5

3.2.2.4. Application à la synthèse de la coralydine

Les benzocyclobutènes ont également été valorisés dans des réactions d'électrocyclisation-6 π , qui ont permis la synthèse totale de la coralydine (Schéma 48), un alcaloïde de type tétrahydroprotoberbérine.^{34b} Le benzocyclobutène de départ **A** est synthétisé dans les conditions optimisées, et converti en aminobenzocyclobutène **B** *via* une saponification puis un réarrangement de Curtius. L'imine **C** est ensuite obtenue en présence de l'aldéhyde **D** puis par une étape de thermolyse permettant d'induire la réaction tandem ouverture électrocyclique / électrocyclisation-6 π . La réduction de l'imine donne un mélange de diastéréoisomères dont le

composé **E** *cis* majoritaire. Une étape de déprotection suivi d'une réaction de Mitsunobu permet l'obtention de la (+/-) coralydine **F** avec un rendement global de 6,2% en 9 étapes.

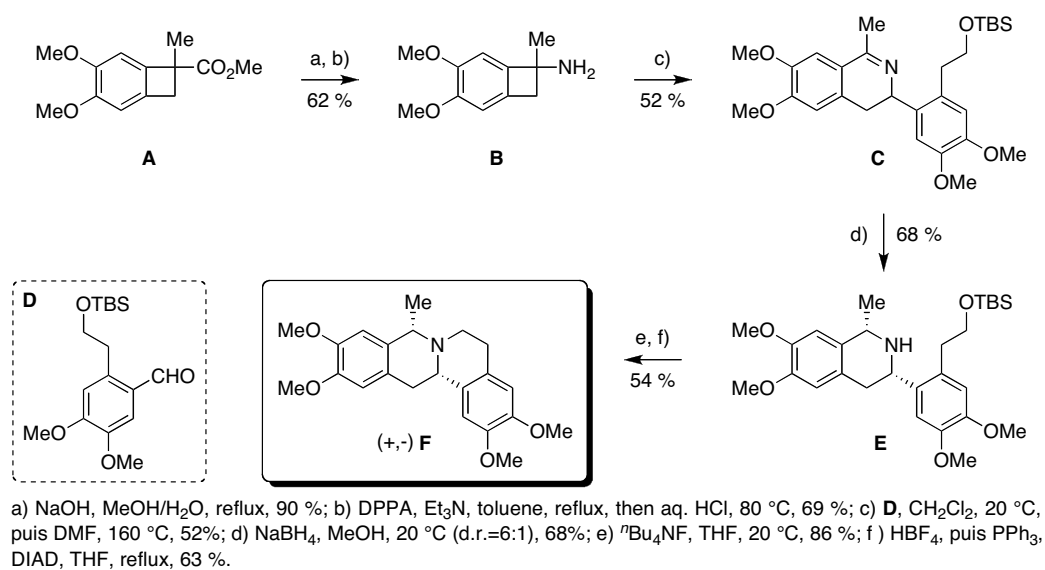


Schéma 48 Synthèse de la coralydine via une réaction d'électrocyclisation-6π du benzocyclobutène

3.3. Elucidation du Mécanisme

Très tôt, le laboratoire s'est intéressé à l'étude du mécanisme d'activation C(sp³)-H pour la synthèse des benzocyclobutènes et des oléfines. Cependant avant de commenter ces différents travaux, nous allons brièvement rappeler les différentes études mécanistiques importantes de la littérature du domaine. Nous présenterons dans un premier temps les études mécanistiques réalisées sur l'activation C(sp²)-H, qui ont servi de base pour toutes les études réalisées sur l'activation C(sp³)-H.³⁸

³⁸ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 1118–1126. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A. Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820. Balcells, D. Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823. Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315-1345.

3.3.1. Rupture de la liaison C(sp³) – H

3.3.1.1. Etudes mécanistiques de l'activation C(sp²)-H

La catalyse par les métaux de transition a produit de grandes avancées pour la synthèse intra- ou intermoléculaire de biaryles par activation C-H (Schéma 49). Plusieurs de ces réactions ont fait l'objet d'études mécanistiques approfondies.³⁹

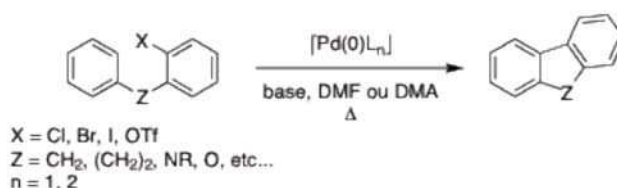


Schéma 49 Synthèse générale de biaryles pontés par activation C(sp²)-H intramoléculaire

Plusieurs intermédiaires de réactions, obtenus après l'étape d'addition oxydante, ont été proposés (Schéma 50). Par exemple, le complexe **A-95** issu de la carbopalladation intramoléculaire du palladium sur l'aryle, l'intermédiaire **A-96** issu d'une substitution électrophile aromatique et le complexe **A-97** mettant en jeu une métathèse des liaisons C - H et Pd - X. Cependant des études mécanistiques ultérieures ont montré que certains de ces intermédiaires pouvaient être exclus.

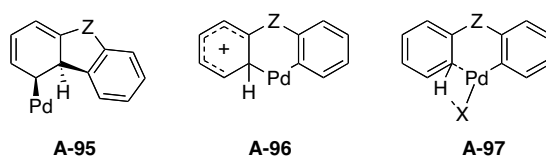


Schéma 50 Intermédiaires proposés pour l'activation C(sp²)-H

Notamment les travaux de marquage isotopique réalisés par Echavarren sur l'arylation C-H montrent un effet cinétique isotopique primaire de $k_H/k_D = 5$ à 7 .^{39b} Ce rapport isotopique suggère que l'hydrogène substitué par le palladium est engagé dans une étape cinétiquement

³⁹ (a) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067. (b) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886. (c) Lafrance, M. Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.

déterminante, ce qui est incompatible avec les mécanismes de carbopalladation et S_EAr . Par la suite, Echavarren *et coll.* ont montré que la synthèse des motifs biaryliques par activation $C(sp^2)$ -H pouvait se faire en position *ortho* ou *para* d'un groupement nitro.⁴⁰ Ce qui contredit également un mécanisme impliquant une substitution électrophile aromatique. Deux autres hypothèses ont été envisagées et sont discutées par la suite.

Il est à noter que, dans le cadre de l'activation $C(sp^3)$ -H, des travaux de marquage isotopique ont aussi été effectués pour la formation de benzocyclobutènes (Schéma 51).³⁶ Les résultats observés sont similaires à ceux d'Echavarren (rapport isotopique primaire $k_H/k_D = 5,3$), ce qui montre que pour l'activation de groupements alkyles, Un mécanisme similaire pourrait être mis en jeu.

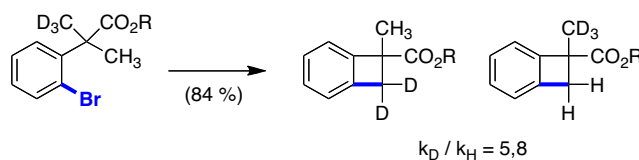


Schéma 51 Observation d'un effet isotopique primaire pour la formation de BCB

3.3.1.2. Mécanisme via « $Pd^{II} - Pd^{IV} - Pd^{II}$ » ?

Dans le cas de notre réaction, il est possible d'envisager un mécanisme $Pd^{II} - Pd^{IV}$. Ce mécanisme impliquerait une double addition oxydante de la liaison C-X (**A-98**) puis de la liaison C-H au palladium (**A-99**) (Schéma 52).

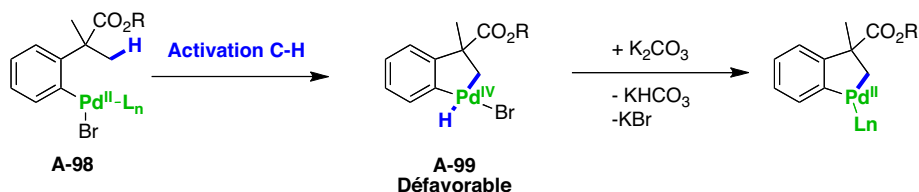


Schéma 52 Addition oxydante sur la liaison $C(sp^3)$ -H

Cependant les calculs DFT effectués par le groupe de Dedieu, sur l'activation de liaisons $C(sp^2)$ -H, ont montré que ce type de mécanisme est défavorable par rapport à un mécanisme

⁴⁰ González, J. J.; García, N.; Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 1286-1291. Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2993-2996.

de type Pd⁰ - Pd^{II}.⁴¹ Dans le cas de l'activation de la liaison C(sp³)-H, les travaux du laboratoire en concordance avec les résultats de Fagnou, montrent que dans le cas d'un mécanisme Pd^{II} - Pd^{IV} aucun état de transition favorable n'a pu être trouvé.²⁴

3.3.1.3. Mécanisme CMD « Concerted – Metallation – Deprotonation »

Un autre mécanisme envisageable est le mécanisme CMD (Schéma 53). Le groupe d'Echavarren a largement contribué à l'étude de ce mécanisme et fut le premier à décrire la déprotonation du proton via l'halogène (**voie A**) ou la base de manière intra- (**voie B**) ou intermoléculaire (**voie C**) pour conduire à la formation du palladacycle intermédiaire.^{39a,b} D'après les résultats obtenus par calcul DFT les voies **A** et **C** sont plus favorables énergétiquement que la voie **B** (20 kcal.mol⁻¹ de plus).

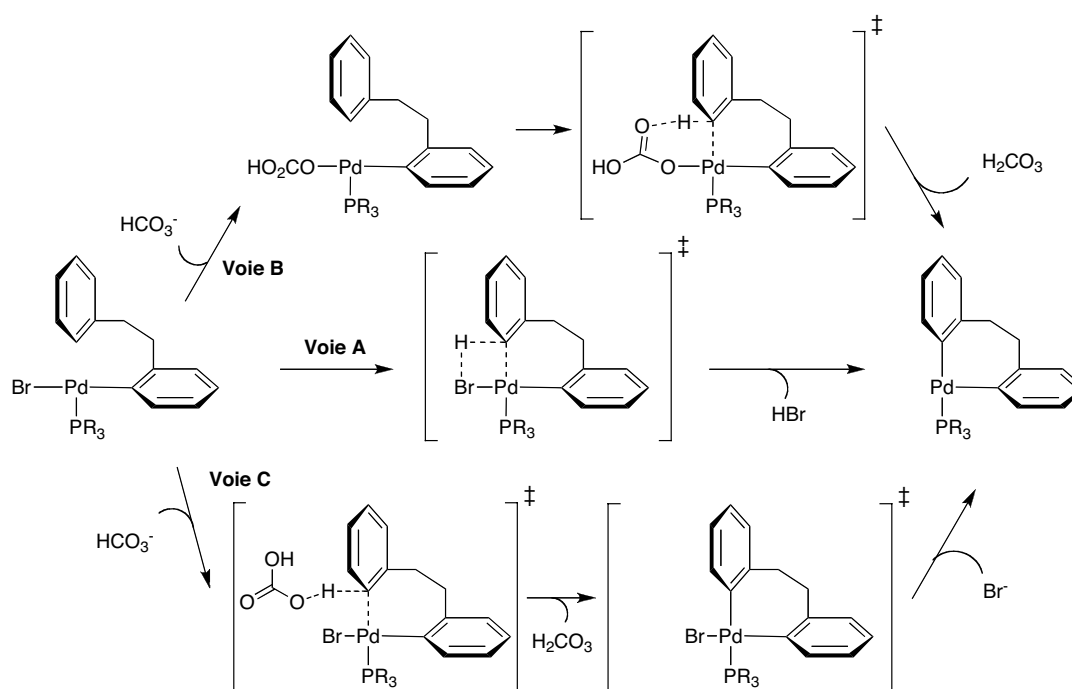


Schéma 53 Mécanismes possibles : non-assisté (**voie A**), assisté intramoléculaire (**voie B**), assisté intermoléculaire (**voie C**)

Dans le cas des travaux décrits par Echavarren, la **voie C** est considérée comme étant préférentielle. Cependant dans un système similaire, le groupe de Fagnou met en avant un

⁴¹ Mota, A. J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-7182.

mécanisme impliquant une assistance intramoléculaire de la base (**voie B**).^{39c} Ces deux approches ne permettent pas de conclure sur l'une ou l'autre de ces hypothèses mais suggèrent que le mécanisme pourrait varier en fonction de la nature du substrat. Pour le mécanisme d'activation C(sp³)-H ces deux voies ont été considérés.

3.3.1.4. Interactions agostiques

L'interaction agostique M – H-X correspond à une liaison faible (1.8 – 2.3 Å ; 10-15 kcal.mol⁻¹) entre une orbitale d vide d'un centre métallique M et une liaison C-H (B-H, C-H, Si-H etc...) d'un de ses ligands.⁴² Ce type d'interaction existe indépendamment de la nature de la liaison C-H (C(sp³)-H ou C(sp²)-H, Schéma 54).⁴³ Cette interaction est observée principalement sur des structures cristallines avec une distance Pd – C (2,436 Å) inférieure à la somme des rayons de Van der Waals (3,1 Å), mais peut aussi être observée par différentes méthodes d'analyse comme la spectroscopie infrarouge et RMN du carbone.⁴⁴

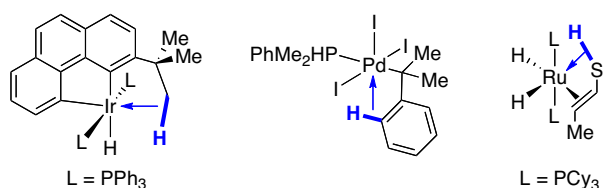


Schéma 54 Exemple de liaisons agostiques avec C(sp³)-H, C(sp²)-H et Si-H

Les travaux de Macgregor *et coll.* (**complexe A**) démontrent que cette interaction confère au proton géminal (rouge) une charge partielle positive plus élevée, ce qui conduit à la déprotonation préférentielle de ce dernier et non du proton agostique (bleu) (Schéma 55).⁴⁵ Lors d'études mécanistiques sur la formation des benzocyclobutènes (**complexe B**), les calculs DFT (collaboration Dr. E. Clot; Univ. Montpellier) ont mis en évidence l'existence de cette interaction agostique par la courte distance Pd – C (2,436 Å) et une longueur de la liaison C-H supérieure à la longueur usuelle (1,135 Å vs 1,095 Å).³⁶

⁴² Delpech, F.; Sabo-Etienne, S.; Donnadieu, B.; Chaudret, B. *Organometallics* **1998**, *17*, 4926-4928.

⁴³ Clot, E.; Eisenstein, O.; Dubé, T.; Faller, J.; W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 575-580. Bailey, N. A.; Jenkins, J. M.; Mason, R.; Shaw, B. L. *Chem. Commun. (London)* **1965**, 237.

⁴⁴ Brookhart, M.; Green, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395-408.

⁴⁵ Häller, L. J. L.; Page, M. J.; Macgregor, S. A.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *J. Am. Chem. Soc* **2009**, *131*, 4604-4605.

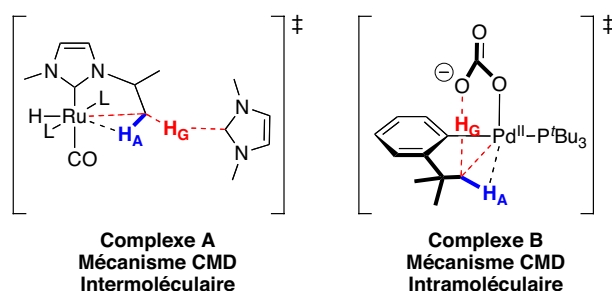


Schéma 55 Mécanisme CMD assisté par une interaction agostique Pd – C(sp³)-H

De plus, la détermination des énergies d'activation de l'étape d'arylation C-H par calculs DFT démontre que la géométrie *trans* (base et la liaison agostique sont en position *trans* l'une de l'autre) est plus favorable que la géométrie *cis* (base et liaison agostique en position *cis* l'une de l'autre). Le calcul des distances entre l'atome d'oxygène de la base (carbonate) et les protons présents sur le carbone activé montrent une abstraction préférentielle de l'hydrogène en position géminal de la liaison agostique.

3.3.1.5. Phénomène de migration-1,4 du palladium

Dans la synthèse des benzocyclobutènes, l'utilisation de dérivés substitués en position *meta* de la chaîne alkyle a permis d'observer la formation de deux régioisomères **A-100a** et **A-100b** (Schéma 56).

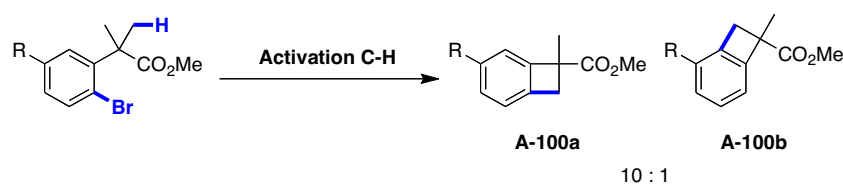


Schéma 56 Formation de régioisomères

Ce résultat peut s'expliquer par une migration du palladium au niveau de l'intermédiaire palladacyclique à 5 chaînons **A-101** via le transfert du proton du bicarbonate à l'aryle *cis* (Schéma 57). Des calculs DFT expliquent très bien cet effet par une énergie d'activation légèrement plus faible de cette étape d'ouverture par rapport à l'étape d'élimination réductrice. Des expériences avec des substrats deutérés sont en accord avec ce mécanisme (Schéma 57-A). Cependant, l'introduction de groupements encombrés en position *meta* (O-

trityl, NH-nosyl) limite ce phénomène et favorise la formation d'un seul régioisomère (Tableau 4).

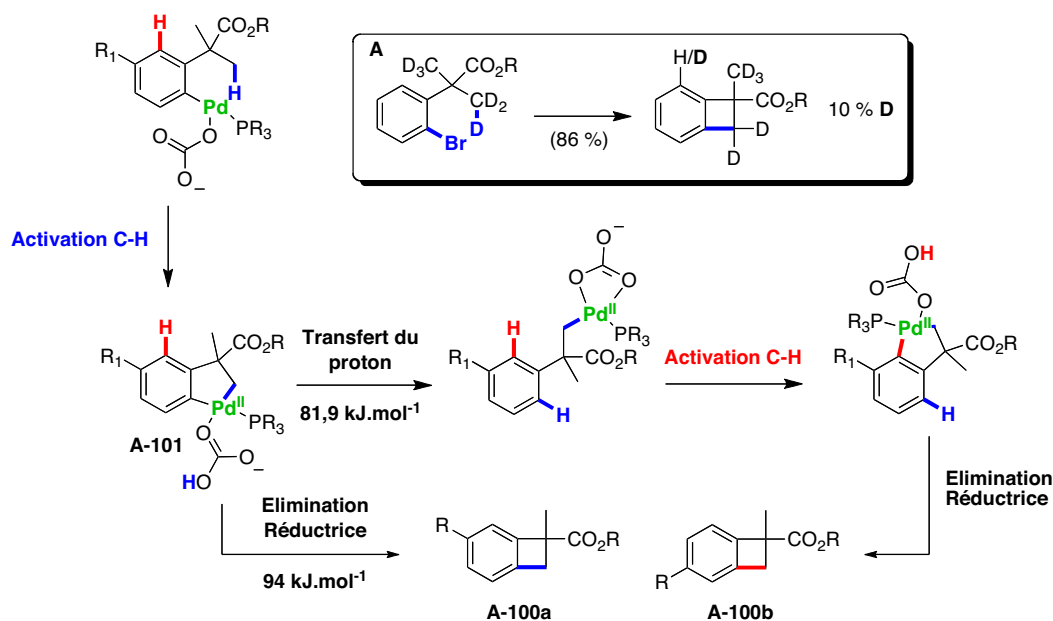


Schéma 57 Mécanisme de migration-1,4 du palladium décrit par les calculs DFT

3.3.2. Formation des oléfines

Les premiers travaux effectués au laboratoire suggéraient que la formation des oléfines était issue d'une étape de β -H-élimination sur les palladacycles à 5 ou 6 chaînons intermédiaires (Schéma 58).

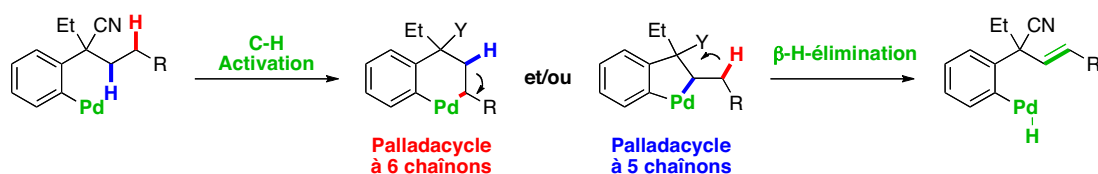


Schéma 58 Hypothèse de β -H-élimination à partir des palladacycles à 6 et à 5 chaînons

Cependant l'utilisation judicieuse de substrats deutérés **A-102** et **A-103** a permis de montrer que seule l'étape impliquant le palladacycle à 5 chaînons permettait de justifier la formation de produits de déshydrogénation **A-104** et **A-105** (Schéma 59).

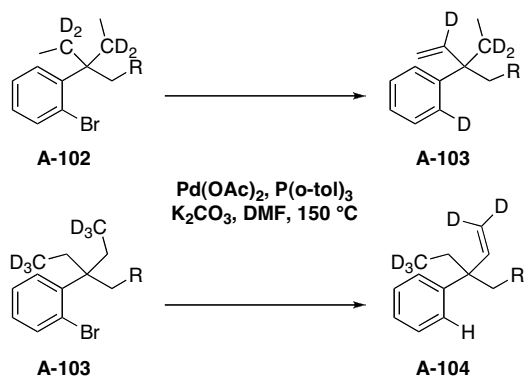


Schéma 59 Déshydrogénation de composés deutérés A-102 et A-103

Dans le premier cas, nous pouvons voir très clairement que l'introduction de deutérium en position *alpha*-benzylique conduit au produit deutéré sur l'aryle (A-104) dont la formation ne peut s'expliquer que par un intermédiaire à 5 chaînons (Schéma 60).⁴⁶

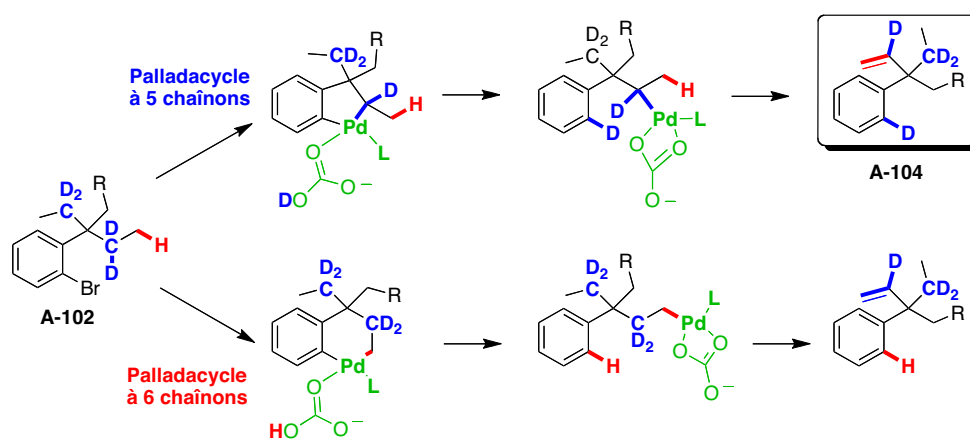


Schéma 60 Formation du palladacycle à 5 chaînons étudié par l'utilisation de substrats deutérés sur les carbones secondaires

De la même manière le produit provenant de l'introduction de deutérium sur les méthyles *beta*-benzyliques (A-104) (Schéma 61), ne peut s'expliquer que par la formation de l'intermédiaire palladacyclique à 5 chaînons.

⁴⁶ Davi, M. *Résultats en cours de publication*

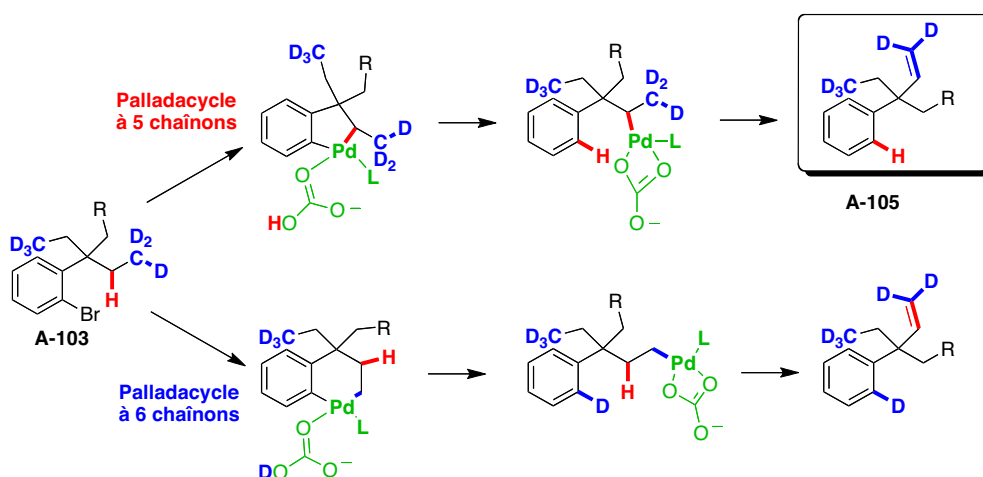


Schéma 61 Formation du palladacycle à 5 chaînons étudié par l'utilisation de substrats deutérés sur les carbones primaires

Ces expériences de marquage au deutérium s'expliquent donc de nouveau par un transfert (migration-1,4 du palladium) de proton de l'alkyle α -benzylique via le carbonate lié au palladium.

En conclusion, l'ensemble de ces travaux expérimentaux et théoriques permettent de proposer un mécanisme général d'activation $C(sp^3)$ -H pour la formation de carbocycles à 4 et 5 chaînons et d'oléfines via des étapes respectives d'élimination réductrice et de β -H-élimination. Ces conclusions résumées sur le Schéma 62 serviront de base à la discussion ultérieure de nos résultats.

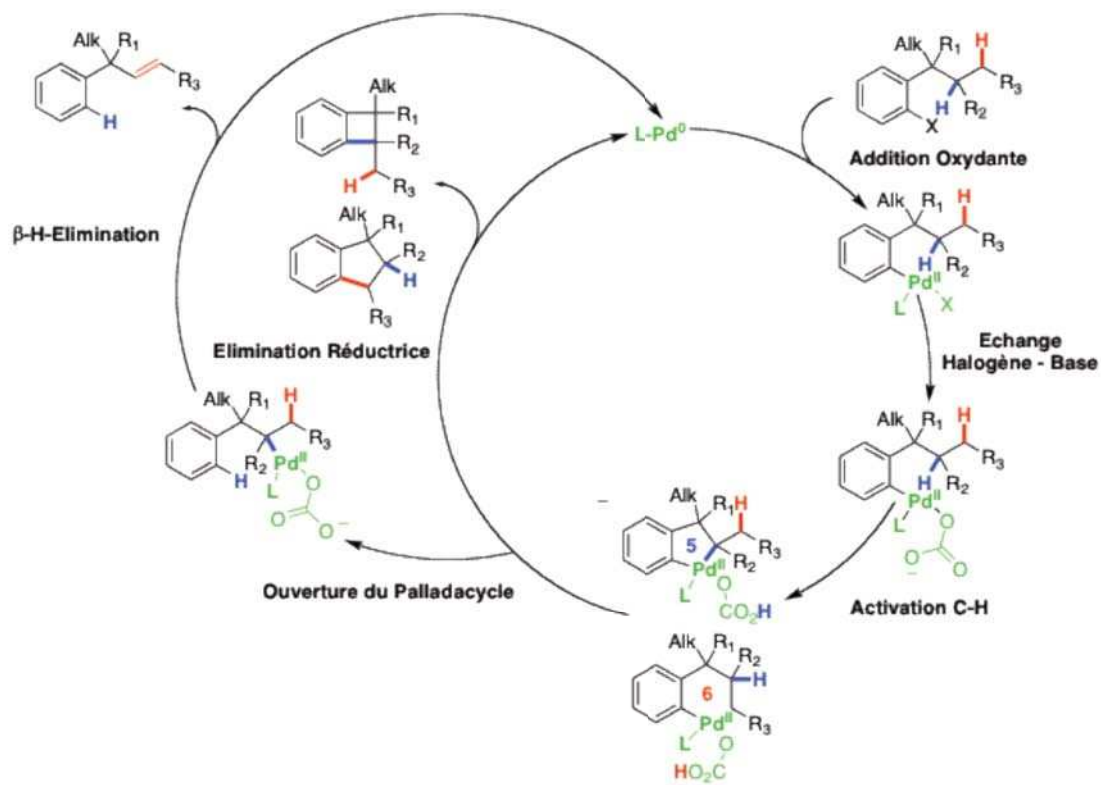


Schéma 62 Mécanisme d'arylation C-H pour la synthèse de carbocycles et d'oléfines

Résultats et discussions

1. Activation C-H de dérivés chlorés

1.1. Objectifs

Le nombre croissant de travaux décrits pour les réactions d'arylation C(sp²)-H et de couplages croisés de substrats chlorés montrent que ces derniers recèlent un potentiel encore peu exploité (Schéma 63).⁴⁷

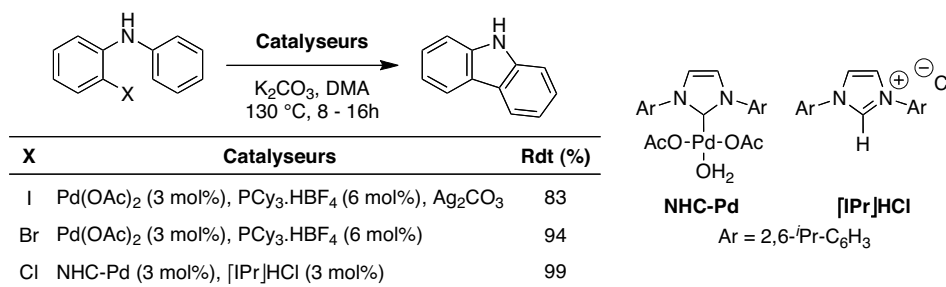


Schéma 63 Comparaison des composés halogénés pour l'activation C(sp²)-H

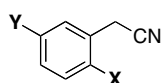
La plupart des réactions pallado-catalysées d'arylation intramoléculaires C(sp³)-H initiées par une étape d'addition oxydante sont appliquées à des dérivés iodés ou bromés. Cela s'explique par la force de la liaison C-Cl (78,1 kcal.mol⁻¹) plus élevée que celle des liaisons C-Br (68,1 kcal.mol⁻¹) et C-I (50,9 kcal.mol⁻¹), qui rend l'étape d'addition oxydante plus difficile pour les précurseurs chlorés. Exception faite de ce problème de réactivité, les précurseurs chlorés font des substrats de choix pour l'activation C(sp³)-H :

⁴⁷ Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.

- Ils sont généralement plus accessibles commercialement et à des coûts plus attractifs que leurs analogues bromés ou iodés (Tableau 5), ce qui représente un intérêt majeur pour d'éventuelles applications industrielles.

- Le faible encombrement stérique de l'atome de chlore (rayon de covalence du brome 1,20 Å et du chlore 1,02 Å) facilite grandement la synthèse de substrats aromatiques encombrés (en position *ortho* notamment).

Tableau 5 Comparaisons des coûts entre les composés bromés et chlorés



Substituant	Halogène	Prix	Fournisseur
Y = H	X = Br	5,72 €/g	Alfa Aesar
	X = Cl	1,99 €/g	Alfa Aesar
Y = F	X = Br	36,00 €/g	Apollo
	X = Cl	11,40 €/g	JRD FluoroChem
Y = CF ₃	X = Br	43,30 €/g	Alfa Aesar
	X = Cl	22,4 €/g	JRD FluoroChem

Des études réalisées au laboratoire avaient déjà montré l'adaptabilité de notre système à des dérivés chlorés notamment pour la synthèse de benzocyclobutènes (**A**) et pyridocyclobutènes (**B**) (Schéma 64).

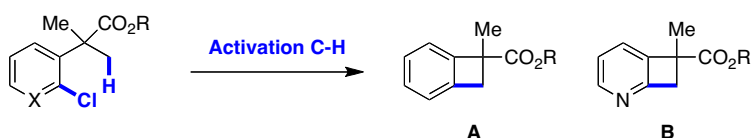


Schéma 64 Synthèse de benzo- et pyridocyclobutènes à partir de précurseurs chlorés

En se basant sur ces résultats ainsi que sur les travaux de Fagnou²⁴ et d'Ohno²⁵, nous avons donc décidé d'étudier la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles à 5 chaînons à partir de précurseurs chlorés (Schéma 65).

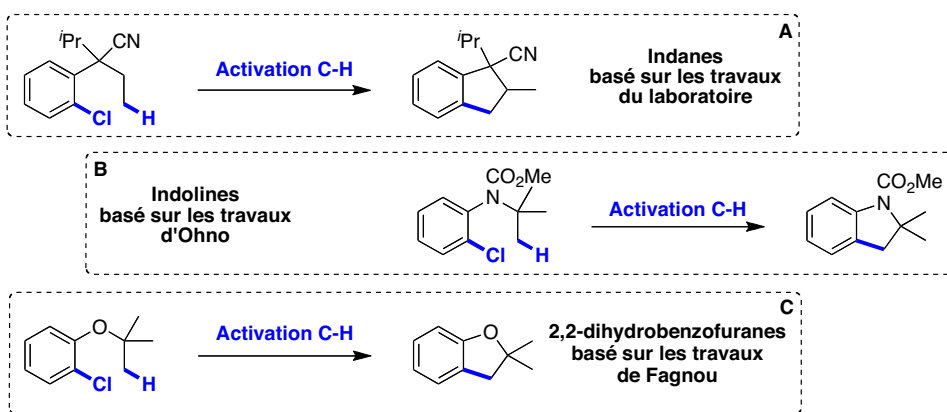


Schéma 65 Synthèses de carbocycles et d'hétérocycles à 5 chaînons à partir de précurseurs chlorés

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats obtenus pour la synthèse de composés polycycliques de type indanes (Schéma 65-A), indolines (Schéma 65-B) et dihydrobenzofuranes (Schéma 65-C) à partir de chlorures d'aryles. Des calculs DFT effectués par l'équipe du Dr. E. Clot (Université de Montpellier) seront présentés et discutés afin de mieux comprendre les facteurs de régio- et diastéréosélectivité.

1.2. Synthèse de carbocycles

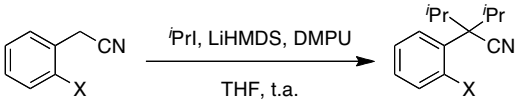
1.2.1. Synthèse des précurseurs

1.2.1.1. Composés diisopropyles

Composés nitiles

La synthèse de précurseurs diisopropyles s'effectue via une double substitution nucléophile benzylique sur l'iodure d'isopropyle. Les conditions développées au laboratoire pour la synthèse de précurseurs bromés (**B-1**) ont été optimisées,³² afin d'obtenir une conversion complète sans utiliser le 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) comme additif. L'augmentation de la concentration du milieu réactionnel et du nombre d'équivalents d'électrophile et de base (6 équivalents au lieu de 3) permet la synthèse des composés bromés **B-1** et chlorés **B-2** avec d'excellents rendements (respectivement 93 et 95 %, Tableau 6).

Tableau 6 Optimisation de la réaction de dialkylation



X	iPrI	LiHMDS	DMPU	C	Rdt (%)
Br	3 éq	3 éq	3 éq	0,1 M	B-1 92 ^a
Br	6 éq	6 éq	-	5 M	B-2 93 ^b
Cl	6 éq	6 éq	-	5 M	B-2 95 ^c

^a La réaction a été relancée une deuxième fois dans les mêmes conditions.

^b Temps de réaction: 12 h. ^c Temps de réaction: 2 h

On remarquera le temps de réaction plus court pour la formation du dérivé chloré **B-2** pour des raisons stériques, ce qui illustre bien l'avantage de ces derniers.

Ces conditions ont donc été appliquées à la synthèse d'une série de composés diisopropylés, qui ont été obtenus avec de bons rendements. (**B-2** – **B-5**, Tableau 7).

Tableau 7 Synthèse de précurseurs diisopropyles

Substrats	Produits	Rdt (%)	Substrats	Produits	Rdt (%)
		91			99
		77			89

Comme on peut le voir sur la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, l'analyse RMN ^1H permet d'observer le fort encombrement stérique de ces précurseurs. En effet, les protons aryliques H_1 et homobenzyls H_2 , qui devraient résonner respectivement en doublet et en septuplet, donnent des signaux larges. D'autres expériences RMN ont permis d'observer un affinement des signaux lorsque le tube est chauffé à $90\text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁸

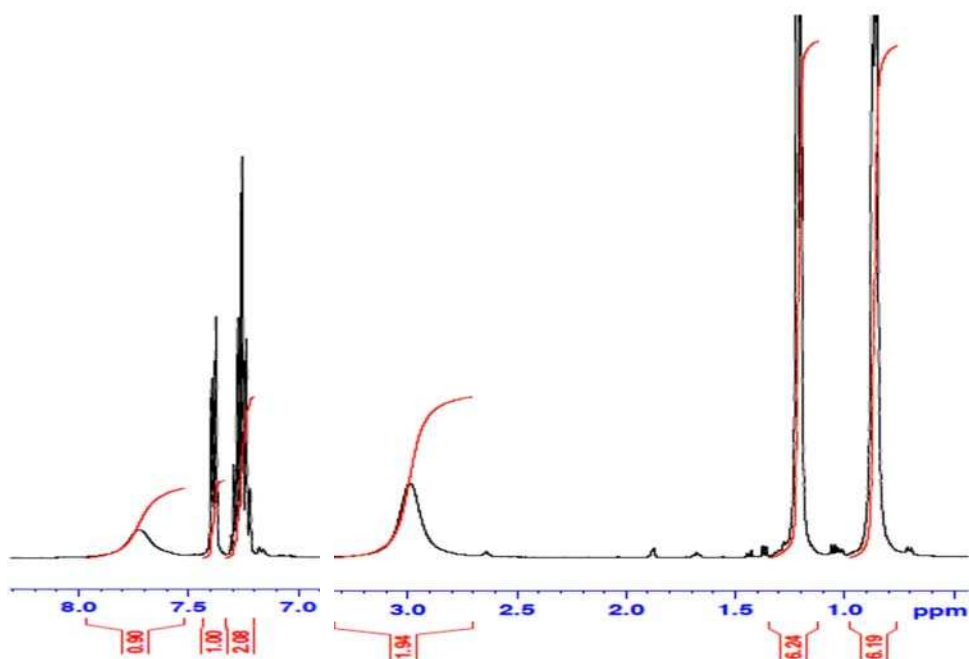


Figure 1 Spectre RMN ^1H du composé B-2

⁴⁸ Travaux effectués par Caroline Toppan du centre commun de RMN (CCRMN)

Cérvés esters

Les travaux du laboratoire montrent que la formation des benzocyclobutènes (*p.* 52) à partir de précurseurs esters donne de meilleurs résultats qu'à partir des précurseurs nitriles que ce soit avec des composés bromés ou chlorés (Schéma 66).

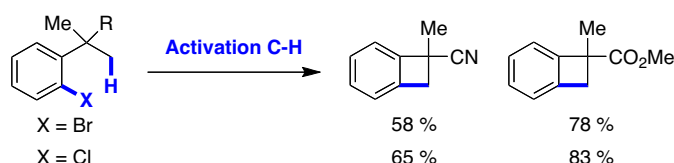


Schéma 66 Différence de réactivité entre les composés nitriles et esters

Cependant, malgré des conditions optimisées et la présence d'un chlore moins volumineux, l'introduction de groupements alkyles encombrés (*i.e.* isopropyles) est difficile sur ce type de substrat (**B-6**). Nos conditions de dialkylation ont donc été appliquées sur le composé ester **B-6** pour conduire au produit de monoalkylation **B-7** sans aucune trace du produit de dialkylation **B-8** (Schéma 67).

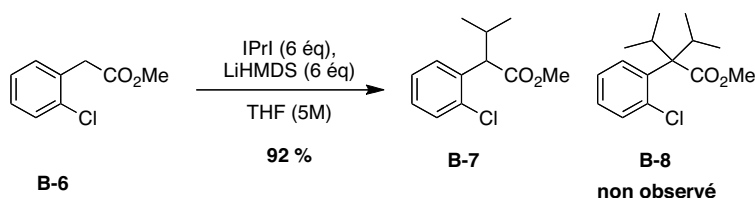
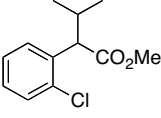


Schéma 67 Synthèse du produit monoalkylé

Nous avons donc décidé d'appliquer des conditions réactionnelles drastiques sur le composé monoalkylé **B-7** (utilisation de HMPA en excès et d'iodure d'isopropyle en co-solvant ou solvant). Malheureusement ces conditions se sont révélées insuffisantes pour l'obtention du précurseur ester diisopropyle **B-8** (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

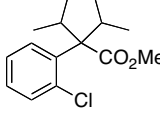
Tableau 8 Synthèse du dérivé ester à partir du produit monoalkylé

Conditions	Rdt (%)
iPr(6 éq), LiHMDS (6 éq), THF, t.a.	Traces
iPr(10 éq), LiHMDS (10 éq), THF, t.a.	Traces
iPr(6 éq), LiHMDS (6 éq), HMPA (3 éq), THF, t.a.	Traces
iPr(6 éq), LiHMDS (6 éq), HMPA (6 éq), THF, t.a.	Traces
iPr(solvant), LiHMDS (6 éq), HMPA (6 éq), t.a.	Traces



B-7

→ conditions →



B-8

1.2.1.2. Composés mono-isopropyles

Composé malonitrile **BB**

En se basant sur les travaux du groupe de Miura *et coll.*, la synthèse de dérivés isopropylmalonitriles a été réalisée. Le groupe de Miura a développé une méthode de couplage catalysée au cuivre, entre des systèmes méthyléniques activés et des aryles iodés ou bromés, pour conduire à des composés malonates ou malonitriles aryliques (Schéma 68).⁴⁹

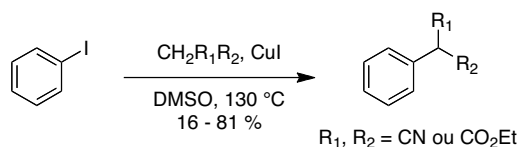


Schéma 68 Couplage au cuivre développé par le groupe de Miura

Le précurseur chloré a donc été synthétisé via cette séquence réactionnelle en partant du 2-iodochlorobenzène et du malonitrile (Schéma 69). L'atome d'iode étant beaucoup plus réactif vis-à-vis du cuivre, aucun produit issu du couplage avec l'atome de chlore (**B-10b**) n'est observé. Le rendement moyen de 61 % obtenu pour le composé **B-10** concorde avec les résultats de Miura, qui observe une diminution du rendement en présence de groupements en position *ortho* de l'atome d'iode.

⁴⁹ Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606–7607.

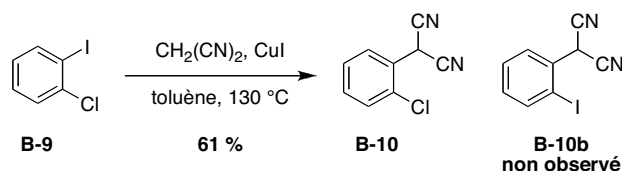
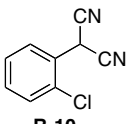


Schéma 69 Synthèse du composé malonitrile B-9

Le malonitrile **B-10** est ensuite engagé dans une substitution nucléophile avec l'iodure d'isopropyle, par déprotonation par NaH / DMF pour conduire au précurseur **B-9** (Tableau 9). Ce couple base / solvant est plus efficace sur ce type de système que les conditions utilisées pour les réactions de dialkylation (LiHMDS / THF).

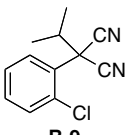
Tableau 9 Synthèse du composé monoisopropyle par alkylation d'un composé malonitrile

Conditions	Rdt (%)
<i>i</i> Pr, LiHMDS, THF	Traces
<i>i</i> Pr, NaH, DMF	91



B-10

$\xrightarrow{\text{Conditions}}$



B-9

Dérivés diesters

Nous avons vu précédemment que l'encombrement du groupement ester empêche la formation du produit de double alkylation. Nous avons alors envisagé la synthèse du composé monoisopropyle en présence de deux groupements esters, en supposant que ce système serait plus accessible (Schéma 70).

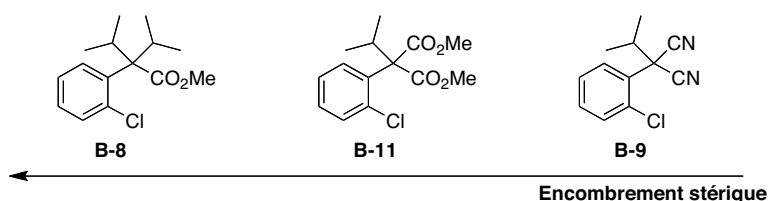


Schéma 70 Encombrement stérique des composés isopropyles

Deux chemins de synthèse sont envisagés (Schéma 71). Le produit peut-être obtenu en deux étapes : alkylation du malonate de méthyle **B-12** obtenu par acylation (**Voie A**). Alternativement, après une étape de mono-alkylation l'ester **B-7** subit une acylation pour conduire au composé **B-11** désiré (**Voie B**).

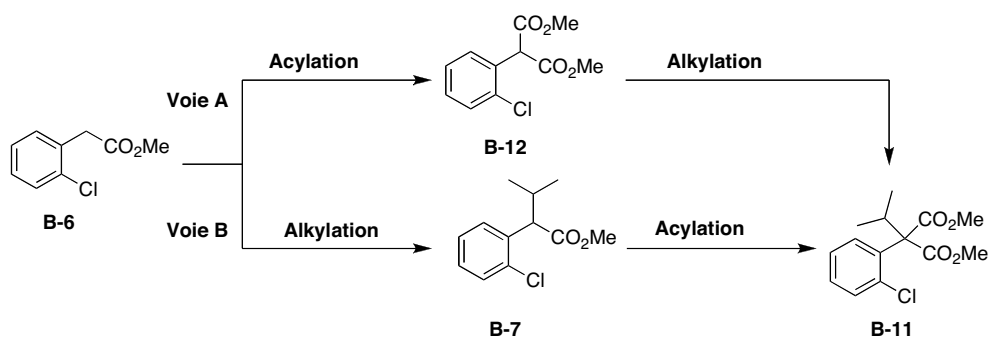


Schéma 71 Voies de synthèse pour l'obtention du diester B-11

Voie A : L'attaque nucléophile du composé **B-6** déprotoné par LiHMDS sur le diméthylcarbonate a conduit à l'obtention du malonate **B-12** avec un rendement de 86 %. Cependant, malgré toutes les conditions testées, l'alkylation benzylique s'est révélée inefficace (Schéma 72).

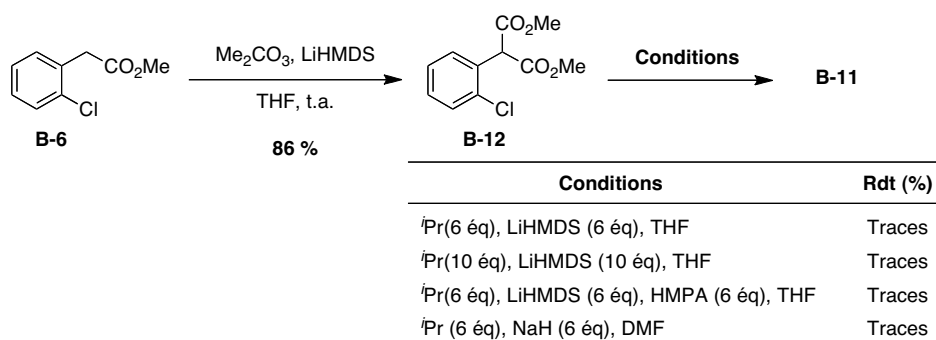


Schéma 72 Synthèse du composé diester B-11 par la voie acylation – alkylation (Voie A)

Voie B : De même, après obtention du monoisopropyle **B-7**, il n'a pas été possible de synthétiser le composé **B-11** (Schéma 73) par la réaction d'acylation par le diméthylcarbonate.

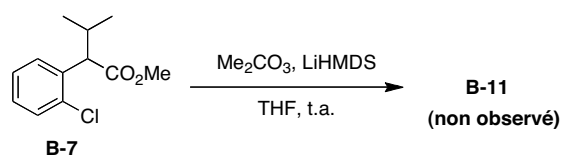


Schéma 73 Synthèse du composé diester B-11 par la voie alkylation - acylation (Voie B)

1.2.1.3. Substrats cycliques

La synthèse du précurseur bromé *trans*-diméthylcyclopentane homochiral étant décrite au laboratoire,³² nous avons envisagé la synthèse de son analogue chloré **B-14H** (Schéma 74).

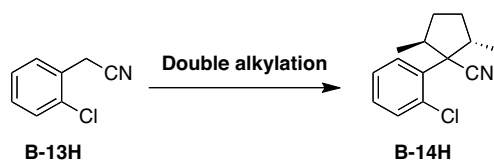


Schéma 74 Précurseur *trans*-diméthylcyclopentane homochiral envisagé

La synthèse de composés sans substituant **B-14H** et substitué par un méthoxy en *para* du cyclopentane **B-14O** a été envisagée. Les produits **B-14H** et **B-14O** sont obtenus en deux étapes à partir du diol énantiopur **B-15** (Schéma 75). Dans un premier temps on effectue une méthylation du diol pour conduire au composé **B-16** qui réagit par double substitution nucléophile benzylique avec les composés chlorés **B-13H** et **B-13O** après déprotonation par LiHMDS. On obtient alors les composés cyclopentyles **B-14H** et **B-14O** avec de bons rendements.

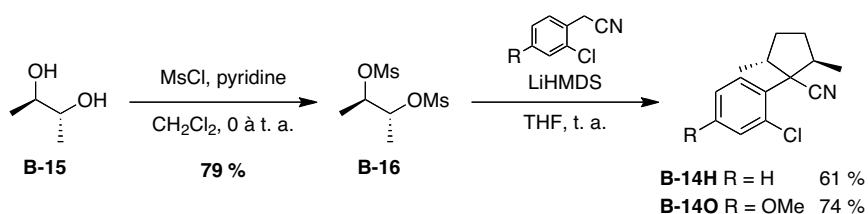


Schéma 75 Synthèse de précurseurs chlorés *trans*-diméthylcyclopentanes homochiraux

1.2.2. Formation d'indanes

1.2.2.1. Optimisation de l'activation C(sp³)-H

Les travaux du laboratoire, au cours de la thèse de Julien Hitce, ont permis d'observer que l'arylation C(sp³)-H à partir du substrat diisopropyle bromé **B-1** conduit à un mélange indane **B-17c** / oléfine **B-17o** avec une sélectivité de 4 : 1 en faveur de l'indane. En revanche,

une haute diastéréosélectivité (r.d. > 95 : 5) est obtenue en faveur de l'indane **B-17c** de configuration *cis* (Schéma 76).³²

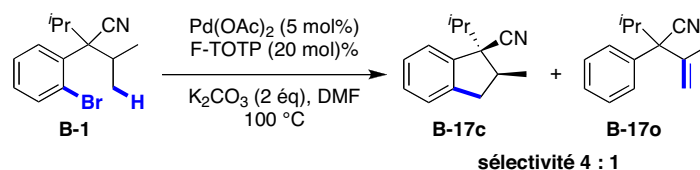


Schéma 76 Activation C(sp³)-H du précurseur bromé B-1

La première partie de notre étude sur les substrats chlorés consiste à trouver un système catalytique efficace pour l'activation C(sp³)-H. Ces conditions devront conduire à l'augmentation de la sélectivité en faveur de l'indane **B-17c** tout en conservant cette excellente diastéréosélectivité en faveur de **B-17c** de configuration *cis* (Schéma 77).

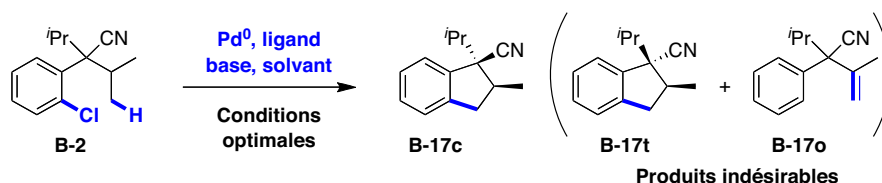


Schéma 77 Objectif de l'optimisation de l'activation C-H de précurseurs chlorés

Le travail d'optimisation a été effectué sur le substrat modèle **B-2**, et chaque paramètre de la réaction a été étudié. A savoir, la base, qui est généralement un carbonate, la source de palladium (Pd^{II} ou Pd⁰), la nature du ligand ainsi que le solvant.

Influence de la nature du ligand

Les travaux d'optimisation pour la formation des benzocyclobutènes ont montré que la nature du ligand est un paramètre important qui influence la réactivité et la sélectivité de la réaction (Synthèse de benzocyclobutènes fonctionnalisés, Tableau 2).³⁶ Les résultats de l'étude de l'influence de la nature du ligand sur le système présent sont résumés dans le Tableau 10. La F-TOTP, qui s'est montrée efficace sur les composés bromés (entrée 1),³² est inactive sur les précurseurs chlorés, malgré une augmentation de la température (entrée 2). La P(*o*-tolyl)₃, qui est plus riche en électrons conduit à des quantités infimes de produits, avec de bonnes sélectivité et diastéréosélectivité (entrée 3).

La conversion et les rendements s'accroissent avec l'utilisation des biarylphosphines de Buchwald (entrées 4 - 6). On remarquera notamment la bonne sélectivité de la CyJohnPhos et la bonne réactivité de S-Phos.

La plupart des trialkylphosphines (introduites sous forme de $\text{PR}_3 \cdot \text{HBF}_4$) donnent de bonnes conversions (entrées 7 – 14). La P^iBu_3 , utilisée pour la synthèse des benzocyclobutènes conduit à un rendement modeste avec une sélectivité indane / oléfine de 1 : 1 (entrée 7) et une très bonne diastéréosélectivité.

Tableau 10 Influence de la phosphine

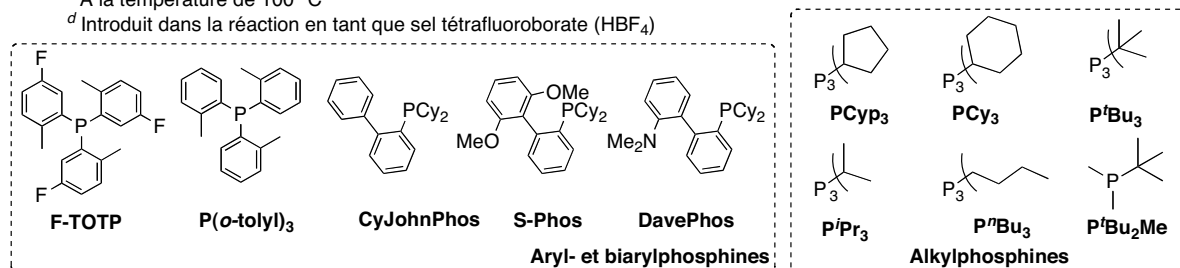
Entrée	Substrat	Ligand	Cat. : Lig.	Conversion (%) ^a	Sélectivité		Rdt	r. d. ^b
					(B-17c + B-17t):B-17o ^a	B-17c + B-17t (%) ^a		
1 ^c	B-1	F-TOTP	1 : 4	>98	4 : 1	66 (50)	>40 : 1	
2	B-2	F-TOTP	1 : 4	20	-	0	-	
3	B-2	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	1 : 4	35	>40 : 1	10	>40 : 1	
4	B-2	CyJohnPhos	1 : 4	54	>40 : 1	14	>40 : 1	
5	B-2	DavePhos	1 : 4	84	5 : 1	34	>40 : 1	
6	B-2	S-Phos	1 : 4	85	1 : 1	63	8 : 1	
7	B-2	P ⁱ Bu ₃ ^c	1 : 4	>98	1 : 1	42	20 : 1	
9	B-2	P ⁿ Bu ₃ ^c	1 : 4	28	>40 : 1	27	-	
10	B-2	P ^t Bu ₂ Me ^c	1 : 4	75	22 : 1	38	9 : 1	
11	B-2	PCy ₃ ^c	1 : 4	>98	>40 : 1	88 (83)	4 : 1	
13	B-2	P ⁱ Pr ₃ ^c	1 : 4	>98	>40 : 1	93 (87)	4 : 1	
14	B-2	PCyp ₃ ^c	1 : 4	>98	>40 : 1	94 (92)	4 : 1	

^a Calculé avec l'utilisation du *n*-hexadécane comme standard pour l'étalonnage de la GC-MS

^b Calculé par RMN ¹H

^c A la température de 100 °C

^d Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate (HBF_4)



Ces résultats concordent avec les études expérimentales et mécanistiques effectuées pour la formation des benzocyclobutènes et des oléfines. En effet, l'utilisation de la P^iBu_3 conduit plus facilement à la formation du palladacycle à 5 chaînons (indane / oléfine = 1 : 1) en comparaison aux autres trialkylphosphines (> 20 : 1), cependant l'encombrement trop

important de notre système défavorise la formation du BCB en faveur de l'oléfine (via ouverture du palladacycle) (Schéma 78). La formation du palladacycle à 6 chaînons conduit à l'indane par élimination réductrice, plus favorable dans ce cas.

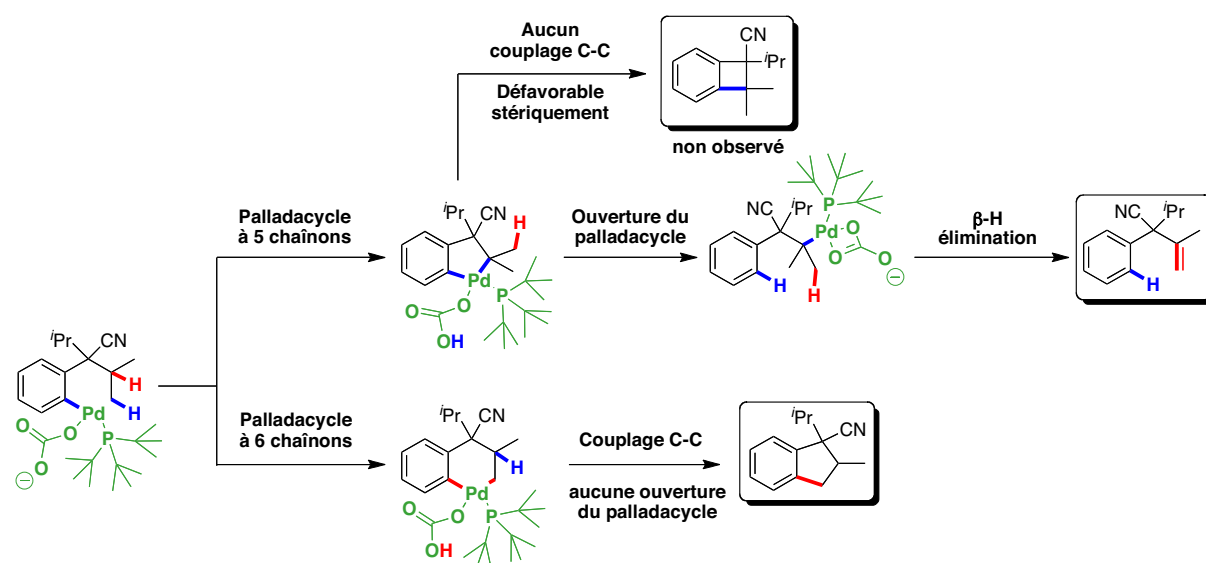


Schéma 78 Influence de P^tBu_3 sur les systèmes diisopropyles

L'utilisation de P^iBu_2Me conduit à une bonne sélectivité mais avec un rendement et une diastéréosélectivité faible (entrée 10). Les trialkylphosphines de type isopropyle, cyclohexyle et cyclopentyle présentant des angles de cône inférieurs à la tri-*tert*-butylphosphine ($\theta = 160 - 170^\circ$ vs. 182°) mènent à la formation sélective d'indanes avec des rendements excellents mais une diastéréosélectivité moyenne (entrées 11 - 14). Cependant la P^nBu_3 , qui présente un angle de cône très inférieur aux phosphines précédentes ($\theta = 132^\circ$) conduit à une faible conversion (entrée 9).

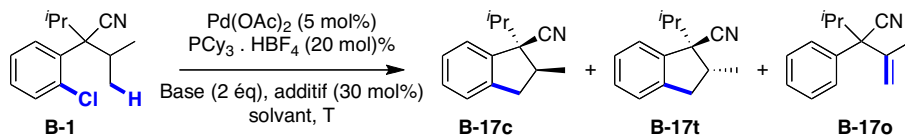
Ces résultats sont encore une fois en accord avec les travaux sur les benzocyclobutènes. Pour la formation des BCB, l'utilisation de la PCy_3 conduit à une très faible conversion (Synthèse de benzocyclobutènes fonctionnalisés, Tableau 2). A partir de ces résultats, on peut donc émettre l'hypothèse que l'utilisation de phosphines électroniquement riches et très encombrées ($\theta > 180^\circ$) est mieux adaptée à la formation de benzocyclobutène ou d'oléfines. Tandis que les phosphines riches possédant un angle de cône entre 160 et 170° sont plus adaptés pour générer des composés indaniques.

Suite à cette étude nous retiendrons la PCy_3 comme ligand pour la suite de notre optimisation.

Influence de la base et du solvant

Les études comparatives faites sur l'influence de la base, et du solvant sur la sélectivité du système catalytique Pd(OAc)₂/PCy₃ sont résumées dans le Tableau 11. La diminution de la température (entrées 1 et 2) conduit à une conversion incomplète, malgré un temps de réaction accru. En revanche, on peut observer une hausse de la diastéréosélectivité en faveur du composé **B-17c** *cis*. La substitution du DMF par du DMA (entrée 4) n'apporte aucune amélioration. Enfin, les conditions développées par le groupe de Fagnou²⁴ ont été testées, mais la réaction est incomplète (entrée 5). Dans ce cas, la substitution du carbonate de césium par du carbonate de potassium (entrée 6) donne un résultat similaire aux conditions optimales (entrée 1).

Tableau 11 Influence de la base et du solvant



Entrée	Base / Additif	Température	Solvant	Conversion (%) ^a	Sélectivité		Rdt	r. d. ^b
					(B-17c + B-17t):B-17o ^a	B-17c + B-17t (%) ^a		
1	K ₂ CO ₃	140	DMF	>98	>40 : 1	88 (83)	4 : 1	
2	K ₂ CO ₃	120	DMF	50	>40 : 1	45	8 : 1	
3	Cs ₂ CO ₃	140	DMF	>98	13 : 1	73	14 : 1	
4	K ₂ CO ₃	140	DMA	>98	>40 : 1	70	6 : 1	
5	Cs ₂ CO ₃ / PivOH	140	toluène	40	>40 : 1	18	4 : 1	
6	K ₂ CO ₃ / PivOH	140	toluène	95	>40 : 1	80	4 : 1	

^a Calculé avec l'utilisation du *n*-hexadécane comme standard pour l'étalonnage de la GC-MS

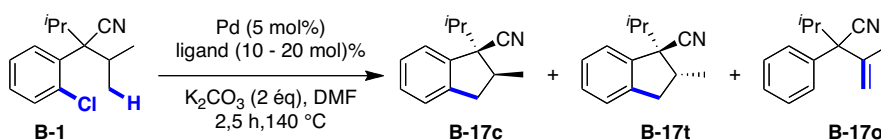
^b Calculé par RMN ¹H

L'influence du cation du carbonate (Cs⁺ ou K⁺) sur la réaction reste encore inexplicée. En comparaison avec K₂CO₃ (entrée 1), Cs₂CO₃ présente une sélectivité plus faible mais conduit à une amélioration de la diastéréosélectivité (entrée 3). On peut postuler que l'augmentation de la diastéréosélectivité est une conséquence des rayons ioniques atomique du Cs⁺ (1,81 Å) et du K⁺ (1,52 Å). L'augmentation du rayon atomique du cation sur ces systèmes très encombrés pourrait favoriser la déprotonation présentant le moins de gêne stérique. Dans notre cas, en faveur du diastéréoisomère *cis*.

La source de palladium

Afin de compléter notre optimisation nous avons étudié l'influence de différentes sources de palladium (Tableau 12).

Tableau 12 Influence de la source de palladium



Entrée	Source Pd	Ligand	Cat. : Lig.	Conversion (%) ^a	Sélectivité		Rdt	r. d. ^b
					(B-17c + B-17t):B-17o ^a	B-17c + B-17t (%) ^a		
1	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ ^c	1 : 4	>98	>40 : 1	88(83)	4 : 1	
2	Pd ₂ (dba) ₃	PCyp ₃ ^c	1 : 2	>98	3 : 1	73	10 : 1	
3	Pd ₂ (dba) ₃	P ^t Pr ₃ ^c	1 : 2	82	3 : 1	44	11 : 1	
4	Pd ₂ (dba) ₃	PCy ₃ ^c	1 : 2	54	6 : 1	31	9 : 1	
5	Pd ₂ (dba) ₃	P ^t Bu ₂ Me ^c	1 : 2	75	4 : 1	55	11 : 1	
6	Pd(PCy ₃) ₂	-	1 : 2	>98	1 : 1	57	8 : 1	
7	Pd(P ^t Bu) ₃	-	1 : 2	>98	1 : 2	33	>40 : 1	

^a Calculé avec l'utilisation du *n*-hexadécane comme standard pour l'étalonnage de la GC-MS

^b Calculé par RMN ¹H

^c Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate (HBF₄)

L'utilisation de Pd(OAc)₂ et de Pd₂(dba)₃, des complexes de Pd^{II} et de Pd⁰, montrent l'importance de la nature de la source de palladium sur la sélectivité et la diastéréosélectivité. L'utilisation de Pd₂(dba)₃, entraîne une augmentation de la diastéréosélectivité mais une diminution de la sélectivité indane / oléfine (entrées 2 - 5).

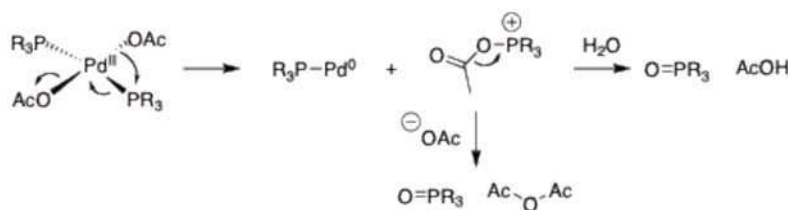


Schéma 79 Mécanisme de réduction du palladium acétate

La différence majeure entre les deux sources de palladium (Pd(OAc)₂ et Pd₂(dba)₃) est la présence d'espèce AcO⁻ provenant de la réduction du palladium acétate (Schéma 79).⁵⁰ Comme l'acide pivalique (Tableau 11, entrée 5 et 6), l'acétate peut tout aussi bien jouer le

⁵⁰ Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013. Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605–5614.

rôle de base à la place du carbonate. Il est donc possible qu'il y ait une compétition lors de l'étape d'échange halogène - base entre le carbonate peu soluble dans le milieu (0,075 g/10 mL dans le DMF). Cette compétition entre les deux bases pourrait très bien expliquer les différences de sélectivité et de diastéréosélectivité observées.

Conclusion sur l'optimisation

En conclusion, l'utilisation des trialkylphosphines avec un angle de cône optimal ($\theta = 160 - 170^\circ$) s'avère très efficace, avec une sélectivité complète en faveur de l'indane **B-17c** (> 40 : 1) bien qu'avec une diastéréosélectivité moyenne (*cis* / *trans* 4:1). Le système « Pd(OAc)₂ / PCyp₃ / K₂CO₃ / DMF » offre des conditions optimales pour l'arylation sélective C(sp³)-H des précurseurs chlorés.

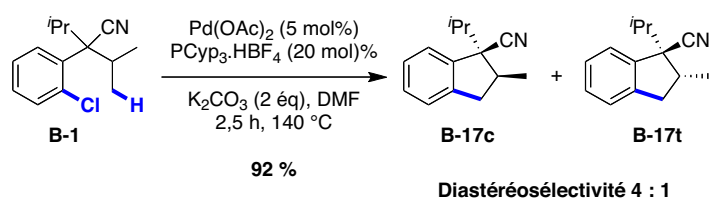


Schéma 80 Conditions optimales pour la formation de carbocycles

1.2.2.2. Extension de la méthode

Ces conditions ont ensuite été appliquées à une série de substrats substitués sur l'aryle. Les résultats obtenus résumés dans le Tableau 13 montrent que la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs affecte peu la réaction, puisque les indanes correspondants sont obtenus avec de bons rendements et une diastéréosélectivité allant de 3,3 : 1 (entrée 2) à 4 : 1 avec un atome de fluor (entrées 1, 3 et 4) en faveur du diastéréoisomère *cis* dont la configuration est vérifiée par RMN NOESY.

Tableau 13 Synthèses d'indanes substitués sur l'aryle

Entrée	Substrats	Produits	Rdt (%) ^a	r. d.
1			92	4 : 1
2			84	3.3 : 1
3			82	4 : 1
4			88	4 : 1

^a Temps de réaction : 12 h

L'obtention d'un seul régioisomère pour les entrées 2 et 3 concorde avec les résultats décrits par le groupe de Fagnou pour la formation de 2,2-dihydrobenzofuranes, et contraste avec l'obtention de deux régioisomères dans le cas des BCB (Schéma 81).

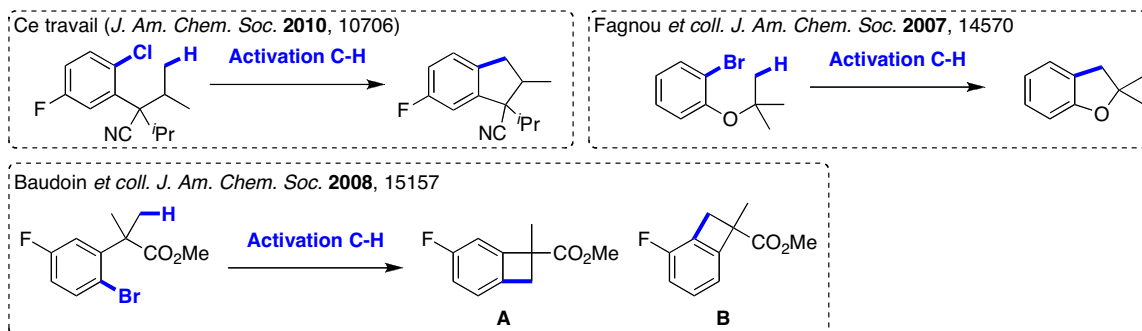


Schéma 81 Etude d'un même substituant sur différents systèmes d'activation C-H

Une explication possible de ce phénomène réside dans la propension du palladacycle intermédiaire à subir soit une ouverture de cycle soit une élimination réductrice. Dans le cas des BCB, il a été vu que l'ouverture du palladacycle à 5 chaînons coûte peu d'énergie, ce qui permet la migration du palladium et la formation du régioisomère B. Dans notre cas, l'étape

d'élimination réductrice à partir du palladacycle à 6 chaînons est probablement favorisée par rapport à l'ouverture du palladacycle (Schéma 82).

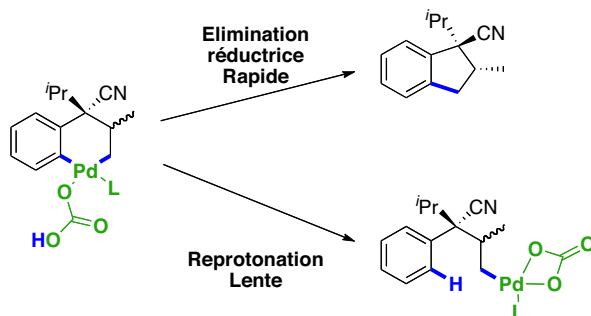


Schéma 82 Compétition entre couplage C-C et reprotonation

SyntSynthèse de tricycliques et d'hétérocycles

Nous avons ensuite testé notre méthodologie pour la formation de dérivés malonitriles, tricycliques ou hétéroaryliques (Tableau 14). Hormis pour le composé malonitrile **B-9** (entrée 1), de bons rendements ont été obtenus pour chacun des exemples étudiés.

Tableau 14 Applications à la synthèse de dérivés indoliques

Entrée	Substrats	Produits	Rdt (%)	r. d.
1			-	-
2			79	> 99 : 1
3			94	> 99 : 1
4			73	4 : 1
5			62	> 95 : 5

Le système mono-isopropyle présente un encombrement stérique bien moins important que pour les composés diisopropyles ce qui pourrait expliquer l'absence de réactivité. Dans l'étude de formation des benzocyclobutènes, l'utilisation d'un précurseur malonitrile conduit au même résultat (Schéma 83). En revanche, l'utilisation d'un précurseur malonate de méthyle conduit au produit cyclique désiré.

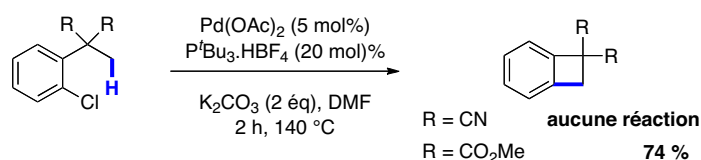


Schéma 83 Activation C(sp³)-H de substrats malonates et malonitriles

En ce qui concerne les composés *trans*-diméthylcyclopentanes homochiraux **B-14H** et **B-14O** (Tableau 14, entrées 2 et 3), l'activation du méthyle le plus proche du palladium après addition oxydante explique probablement l'obtention d'un seul stéréoisomère (jonction *cis*).

En effet, les positions relatives des deux méthyles en *trans* l'un de l'autre vis-à-vis du palladium n'étant pas les mêmes, la formation du palladacycle à 6 chaînons menant au produit tricyclique avec la jonction *trans* est plus difficile.

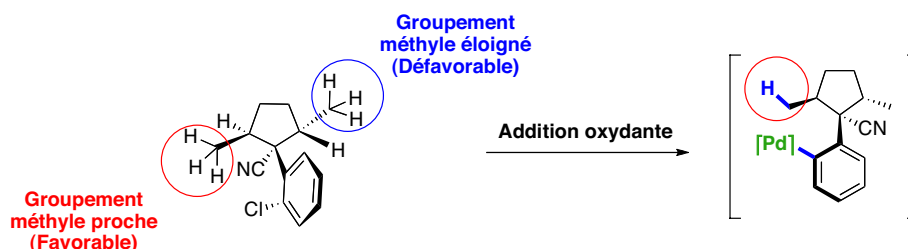


Schéma 84 Activation des groupements méthyles dirigée par la contrainte du cycle

La réaction est aussi compatible avec des hétérocycles de type thiophène (entrée 4) où l'on retrouve une diastéréosélectivité de 4 : 1. En revanche, l'utilisation du noyau indolique conduit à l'obtention d'un seul diastéréoisomère (entrée 5).⁵¹ Dans ce cas, l'encombrement généré par l'hétérocycle azoté en *ortho* de l'alkyle activé est plus fort qu'un atome d'hydrogène, ce qui peut expliquer cette meilleure diastéréosélectivité observée.

1.2.3. Sélectivités / Diastéréosélectivités

1.2.3.1. Calculs DFT

Des calculs DFT effectués en collaboration par l'équipe du Dr. E. Clot de l'Université de Montpellier, ont permis d'étudier la diastéréosélectivité et la sélectivité indane / oléfine. Les calculs tiennent compte des paramètres suivant : utilisation de $P(Cyp)_3$ comme ligand et HCO_3^- comme base pour la modélisation des complexes (Schéma 85).

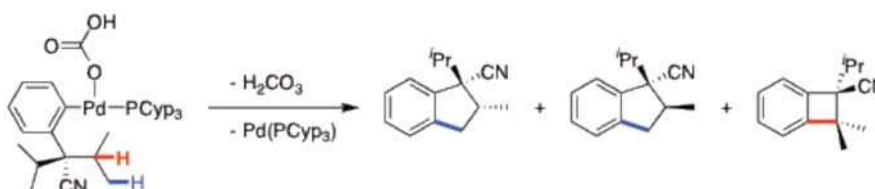


Schéma 85 Etude de l'activation $C(sp^3)$ -H utilisant $PCyp_3$ comme ligand et le bicarbonate comme base

⁵¹ Thèse de Cathleen Pierre

Addition oxydante vs Activation π

Suite à une première étape d'activation entre le précurseur Pd^{II} ou Pd⁰ et la phosphine, il se forme une espèce catalytique active insaturée Pd⁰[(P(Cyp)₃)]₂. Cette espèce réagit spontanément avec l'aromatique halogéné dans une étape d'addition oxydante dont les énergies d'activation pour les liaisons C(sp²) – Br et C(sp²) – Cl sont respectivement de 4,7 et 12,3 kcal.mol⁻¹. Ces résultats, ainsi que la différence de température réactionnelle requise pour les substrats bromés et chlorés (100 °C pour les précurseurs bromés et 140 °C pour les précurseurs chlorés) pourraient indiquer que l'addition oxydante est l'étape limitante de la réaction. Toutefois, les calculs ultérieurs ont montré que l'étape d'activation C(sp³)-H impliquant un processus de métallation - déprotonation concertées (CMD) est encore plus haute en énergie.

Modélisation des intermédiaires

En considérant les produits de réaction possibles, trois chemins réactionnels ont été modélisés : les espèces conduisant à la formation du diastéréoisomère *cis* (**Agos-a**, **TSCH-a**, **Cyc-a** et **TSCC-a**), celles impliquées dans la formation du diastéréoisomère *trans* (**Agos-b**, **TSCH-b**, **Cyc-b** et **TSCC-b**) et enfin celles correspondant à la formation d'un benzocyclobutène (**Agos-c**, **TSCH-c**, **Cyc-c** et **TSCC-c**). Les espèces nommées **Agos-x**, **TSCH-x**, **Cyc-x** et **TSCC-x** correspondent respectivement au complexe agostique, à l'état de transition du mécanisme CMD, au métallacycle et à l'état de transition du couplage C-C .

Stabilité des complexes agostiques

Pour étudier la stabilité de ces intermédiaires, les énergies des complexes agostiques **Agos-a**, **Agos-b** et **Agos-c** (Figure 2) ont été déterminées. Le complexe **Agos-a** s'est avéré plus stable que **Agos-b** et **Agos-c**, respectivement plus hauts en énergie de 4,1 et 6,8 kcal.mol⁻¹.

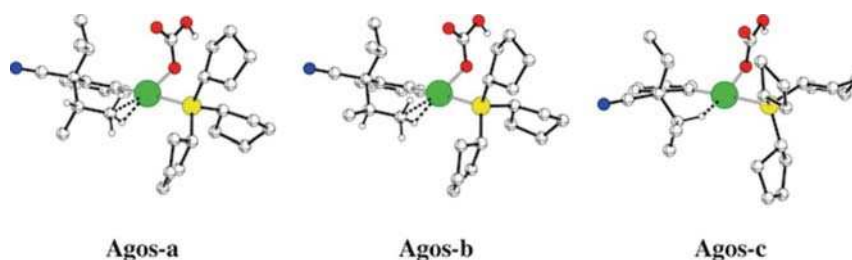


Figure 2 Modélisation des complexes agostiques Agos-a, Agos-b et Agos-c

Pour expliquer ces différences de stabilité, nous pouvons comparer les distances entre les atomes Pd – C_{agos} et Pd – H_{agos} et la longueur de la liaison C – H agostique entre les trois complexes (Tableau 15).

Tableau 15 Influence de l'interaction agostique sur les distances H \cdots Pd et Pd \cdots C et la longueur de liaison C - H

Complexe	Liaison C-H (Å)	Distance H \cdots Pd (Å)	Distance Pd \cdots C (Å)
Agos-a	1,146	1,814	2,408
Agos-b	1,144	1,802	2,430
Agos-c	1,144	1,858	2,819

Les élongations des liaisons C – H agostiques sont similaires dans les trois complexes et les distances Pd \cdots H_{agos} ne sont pas représentatives de l'ordre de stabilité des complexes. En revanche, les distances Pd \cdots C_{agos} sont en accord avec l'ordre de stabilité des complexes avec une valeur plus faible pour l'**Agos-a** par rapport à l'**Agos-b** et l'**Agos-c**.

Il est important de noter que la base est en position *trans* par rapport à l'interaction agostique. L'énergie du complexe **Agos-x** *trans* est supérieure à celle du complexe avec la base et la liaison agostique en *cis*. Cependant, l'arrangement *cis* conduit à la formation d'un complexe carboxylate κ^2 -O plus stable et beaucoup moins réactif. On se trouve donc dans le cas d'un contrôle de Curtin - Hammett (Schéma 86).

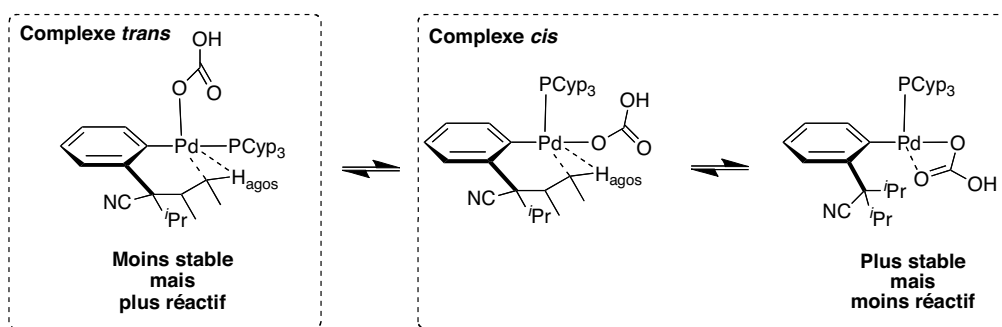


Schéma 86 Différence de réactivité entre les complexes *trans* et *cis*

Elal de Iranfblon du proEeffuf CE D

Les travaux de Macgregor ont montré que l'hydrogène en position géminale de l'interaction agostique possède un caractère électropositif plus élevé que celui participant à l'interaction agostique malgré une élongation plus élevée.⁴⁵ Les trois états de transition **TSCH-x** ont été localisés à partir des complexes **Agos-x** (Figure 3).

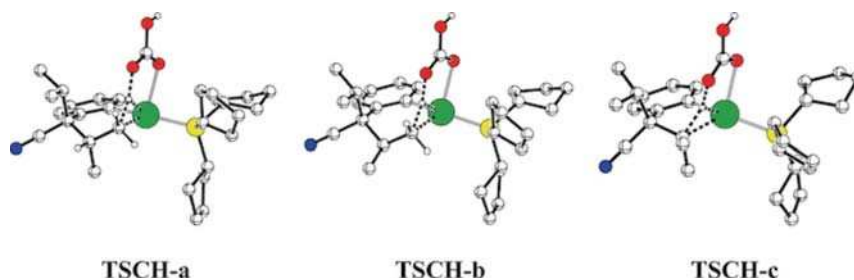


Figure 3 Modélisation des états de transition de l'activation C(sp³)-H TSCH-a, TSCH-b et TSCH-c

Les distances entre les atomes participant au mécanisme CMD ont pu être calculées (Tableau 16), et l'on a pu observer une diminution des distances Pd...C_{agos} par rapport aux complexes agostiques, ainsi qu'une élongation des liaisons C_{agos} - H_{gem}. Les énergies des barrières d'activation, $\Delta G_{1,x}^{\#}$ (différence d'énergie entre le complexe **Agos-x** et l'état de transition **TSCH-x**) ont été déterminées.

Tableau 16 Détermination des distances C...H et Pd...C et de l'énergie de la barrière d'activation $\Delta G_{1,x}^\#$

Complexe	Distance C...H (Å)	Distance Pd...C (Å)	$\Delta G_{1,x}^\#$ (kcal.mol ⁻¹)
TSCH-a	1,404	2,232	26,2
TSCH-b	1,407	2,221	27,5
TSCH-c	1,539	2,344	33,8

L'écart important entre $\Delta G_{1,c}^\#$ et $\Delta G_{1,a}^\#$ ou $\Delta G_{1,b}^\#$ peut s'expliquer par l'absence d'un hydrogène géminé sur **TSCH-c** qui implique que l'interaction agostique doit être rompue pour que le processus CMD s'effectue. Le chemin conduisant au diastéréoisomère *cis* ($\Delta G_{1,a}^\#$) est favorisé de 1,3 kcal.mol⁻¹ par rapport à celui menant au diastéréoisomère *trans* ($\Delta G_{1,b}^\#$). Ceci est en adéquation avec les résultats expérimentaux, puisque la valeur de $\Delta(\Delta G)$ expérimentale est de 1,1 kcal.mol⁻¹ pour un ratio *cis* / *trans* de 4 : 1 à la température de la réaction de 140 °C.

Formalton def palladaFyFlef el Fouplage CFC

Suite au transfert de l'hydrogène sur la base, et à la décoordination de cette dernière, les palladacycles à 6 (**Cyc-a**, **Cyc-b**) et à 5 chaînons (**Cyc-c**) sont obtenus (Figure 4).

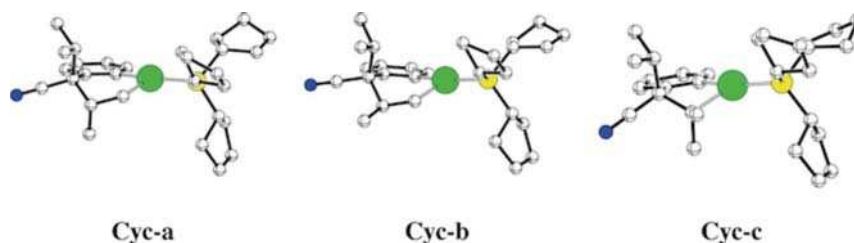


Figure 4 Modélisation des complexes palladacycliques Cyc-a, Cyc-b et Cyc-c

Comme attendu, l'étape d'élimination réductrice via l'état de transition **TSCC-x** (Figure 5) est plus favorable pour les complexes **Cyc-a**, **Cyc-b** ($\Delta G_{1,a}^\# = 10,4$ kcal.mol⁻¹ et $\Delta G_{1,b}^\# = 12,6$ kcal.mol⁻¹) que pour **Cyc-c** ($\Delta G_{1,c}^\# = 24,7$ kcal.mol⁻¹).

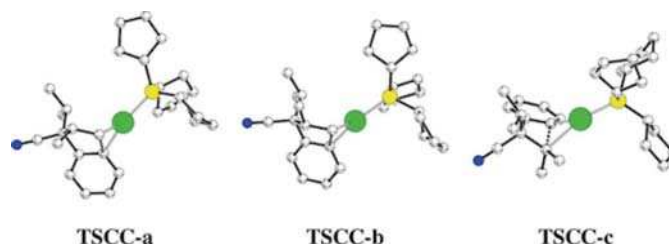


Figure 5 Modélisation des états de transition de l'étape de couplage C-C TSCC-a, TSCC-b et TSCC-c

L'instabilité de l'état de transition **TSCC-c** peut s'expliquer par une élongation des liaisons Pd - (Csp²) et Pd - (Csp³) des complexes **Cyc-x** aux états de transition **TSCC-x** (Tableau 17).

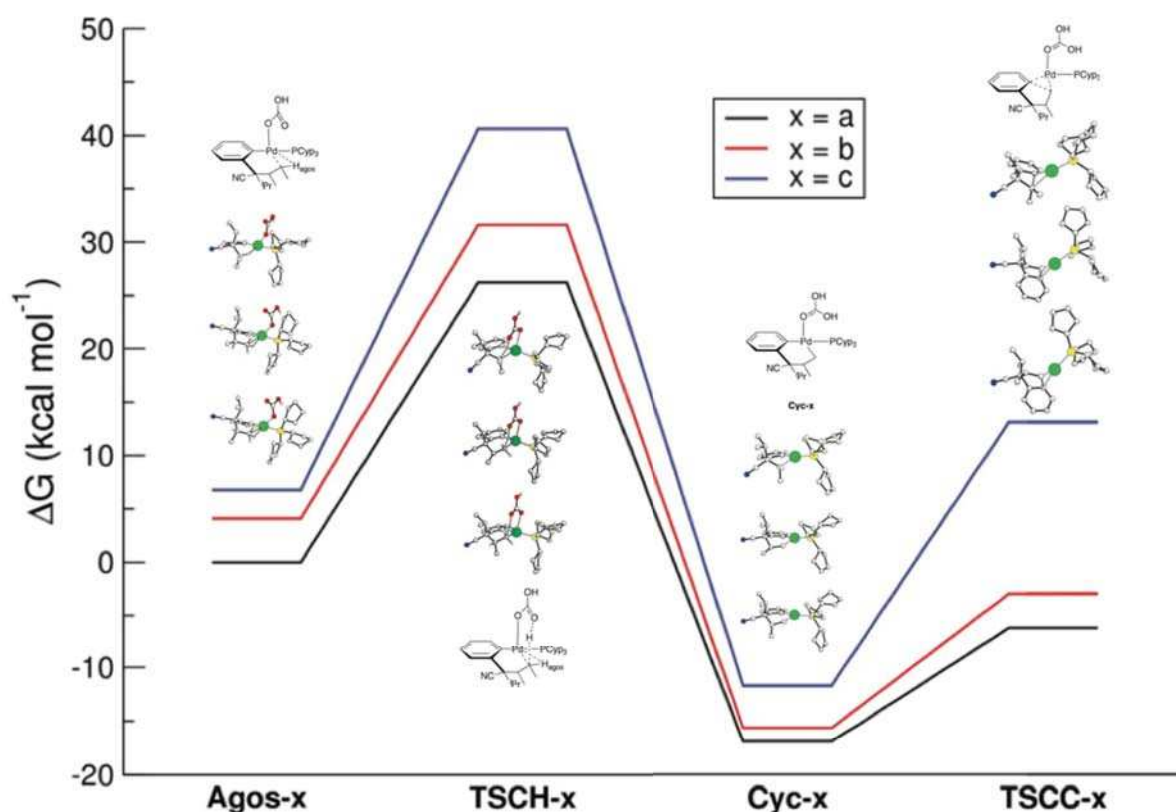
Tableau 17 Elongation des liaisons Pd - C pour le couplage C-C

Complexe	Elongation Pd-C(sp ²) (Å)	Elongation Pd-C(sp ³) (Å)
TSCC-a	1,994 - 2,010	2,030 - 2,143
TSCC-b	1,996 - 2,005	2,025 - 2,146
TSCC-c	1,994 - 2,030	2,076 - 2,397

Le passage des complexes **Cyc-a** et **Cyc-b** aux états de transition **TSCC-a** et **TSCC-b** présente des faibles élongations de liaison. En revanche, pour la formation de **TSCC-c**, l'élongation est beaucoup plus importante pour la liaison Pd - C(sp³) (2,076 à 2,397 Å). Cette diminution de la force de la liaison Pd - C conduit à l'instabilité de **TSCC-c** par rapport aux autres états de transition **TSCC-a** et **TSCC-b**.

Diagramme d'énergie

En résumé, les différents complexes et états de transition du processus CMD au couplage C-C sont représentés sur un diagramme d'énergie (Graphique 1).



Graphique 1 Diagramme énergétique de la réaction, de l'interaction agostique au couplage C-C

En conclusion, l'utilisation du ligand PCyp₃ et de la base bicarbonate conduit à l'activation préférentielle d'un carbone primaire par rapport à un carbone tertiaire et donc à la formation d'indanes uniquement. La voie conduisant au benzocyclobutène étant défavorisée, il en est de même pour la formation d'oléfines. Enfin, malgré des étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice coûteuses en énergie, l'étape d'activation C-H reste l'étape cinétiquement limitante du cycle catalytique.

Par la suite nous avons décidé d'étendre notre méthodologie à la synthèse d'hétérocycles similaires à ceux décrits dans les travaux de Fagnou²⁴ et Ohno,²⁵ via l'utilisation de précurseurs chlorés.

1.3. Synthèse d'hétérocycles

La formation d'hétérocycles par un procédé catalytique économe en atomes et en étapes présente un intérêt accru du fait de l'omniprésence de ces motifs dans des produits

bioactifs tels que les antioxydants⁵² et des produits naturels comme la Physostigmine⁵³ (Schéma 87).

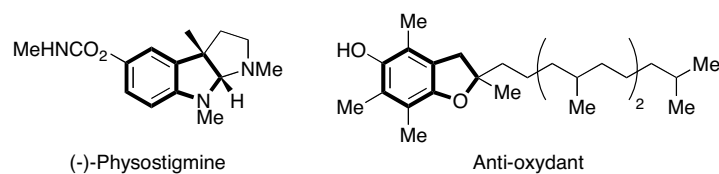


Schéma 87 Indoline et dihydrobenzofurane, structures présentes dans des molécules naturelles ou synthétiques à intérêt pharmaceutique

Les groupes de Fagnou et Ohno ont montré la viabilité de cette approche en décrivant l'activation C(sp³)-H de composés aromatiques chlorés pour la formation d'un dihydrobenzofurane **B-28** et d'une indoline **B-29** (Schéma 88). Cependant les rendements de 77 % (hétérocycle oxygéné) et 47 % (hétérocycle azoté) sont encore loin des résultats obtenus pour leurs analogues bromés.^{24, 25}

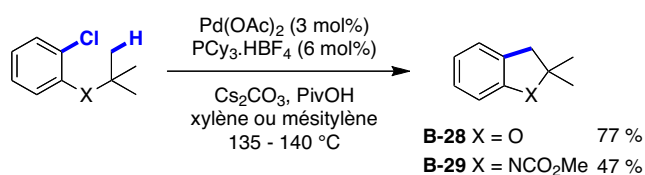


Schéma 88 Travaux préliminaires sur la synthèse d'indolines et de dihydrobenzofuranes à partir de précurseurs chlorés

Nos travaux et ceux du groupe de Fagnou étant relativement voisins, une collaboration a été mise en place entre nos deux laboratoires. Nos études se sont tournées sur la synthèse d'indolines via des précurseurs chlorés, tout en testant quelques systèmes oxygénés isopropyles. Ces systèmes n'avaient alors pas été décrits par le groupe de Fagnou.

⁵² Ohkawa, S.; Fukatsu, K.; Miki, S.; Hashimoto, T.; Sakamoto, J.; Doi, T.; Nagai, Y.; Aono, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 559-573.

⁵³ Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043-14053.

1.3.1. Synthèse des précurseurs

1.3.1.1. Composés oxygénés

La synthèse des dérivés 2,2-dihydrobenzofuranes par C(sp³)-H ayant déjà été décrite par Fagnou *et coll.*²⁴ à partir des substrats bromés, ces derniers se sont concentrés sur la transposition de leurs résultats aux précurseurs chlorés (Schéma 89-A). Nous avons donc porté nos efforts sur la réaction d'arylation de liaisons C(sp³)-H de systèmes isopropoxys non encore décrits (Schéma 89-B).

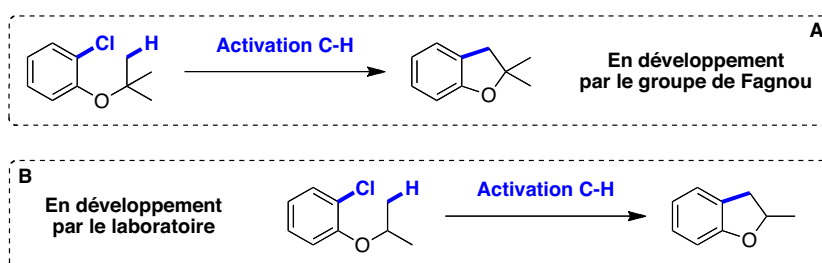


Schéma 89 Réactions envisagées pour les précurseurs oxygénés

La synthèse de ces substrats passe par une simple substitution nucléophile d'un 2-chlorophénol sur l'iodure d'isopropyle via une déprotonation de l'alcool par NaH (Schéma 90). Cette synthèse conduit à l'obtention des deux éthers phénoliques **B-30** et **B-31** avec de bons rendements.

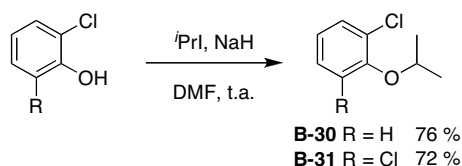
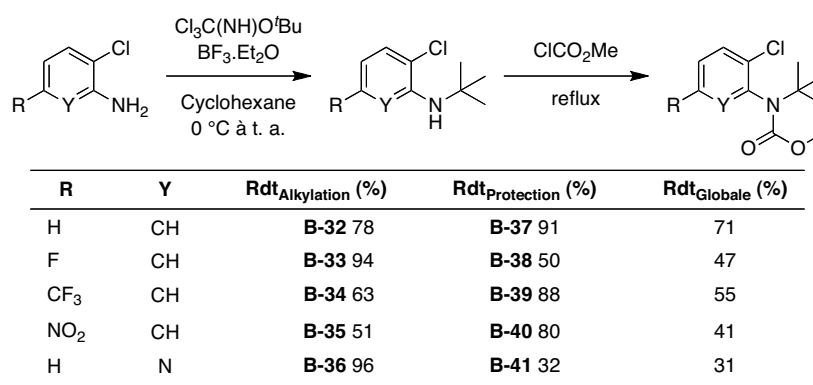


Schéma 90 Synthèse des précurseurs isopropoxys

1.3.1.2. Composés azotés

La synthèse des précurseurs chlorés pour le système indoline a aussi été envisagée en se basant sur les travaux d'Ohno.²⁵ Ces composés sont préparés en deux étapes (Tableau 18). On effectue dans un premier temps une alkylation de l'atome d'azote pour générer l'amine secondaire *tert*-butylique. L'atome d'azote est ensuite protégé en présence de chloroformiate de méthyle pour conduire au carbamate.

Tableau 18 Synthèse des précurseurs azotés pour la synthèse d'indolines



On peut remarquer que la réaction d'alkylation est défavorisée en présence de groupements électroattracteurs (CF₃, NO₂). La réaction de protection des amines **B-32** - **B-36** par le chloroformiate de méthyle mène à la formation des différents carbamates **B-37** - **B-41** avec de bons rendements. En revanche le substrat pyridine est obtenu avec un faible rendement, probablement dû à la formation d'un sel de pyridinium avec le chloroformiate de méthyle.⁵¹

1.3.2. Formation d'indolines et de dihydrobenzofuranes

1.3.2.1. Extension de la méthode

Synthèse des composés dihydrobenzofuranes (extension tert-séroï on)

Une partie des travaux présentés Tableau 15, ont été effectués par Sophie Rousseaux en thèse chez le Professeur Keith Fagnou. De même qu'avec les substrats bromés, l'arylation C(sp³)-H est peu influencée par la présence de groupements électrodonneurs (**B-42**) et électroattracteurs (**B-43 - B-45**) sur l'aryle. La règle de priorité de l'activation définie jusqu'à présent est conservée, les carbones primaires sont activés préférentiellement par rapport aux carbones secondaires (**B-44** et **B-45**). De même pour l'activation de groupements méthyles en position β de l'oxygène par rapport à ceux en γ (**B-44**).

Tableau 19 Synthèse de 2,2-dihydrobenzofuranes à partir de précurseurs chlorés

Substrats	Produits	Rdt (%)	Substrats	Produits	Rdt (%)
		77			84
		96			64
		88			

- ynthèse de dihydrobenzofuranes -yersion isopropoyt

Nous avons tenté d'étendre notre méthodologie de synthèse de carbocycles, à des précurseurs chlorés isopropoxys. Cependant, dans les mêmes conditions, aucune réaction n'est observée pour le composé chloré **B-30** (Schéma 91).

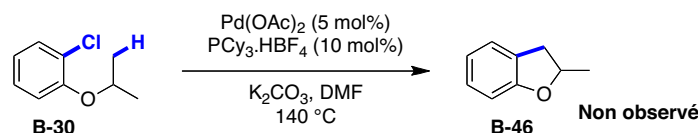


Schéma 91 Activation C(sp³)-H du composé monochloré

Cette différence de réactivité peut s'expliquer par l'existence d'une conformation préférentielle où le groupement isopropyle est trop éloigné pour que l'activation C-H soit favorisée. Contrairement aux indolines, aucun groupement protecteur ne permet de rapprocher le groupement alkyle du métal.

Afin de tester notre hypothèse, le composé dichloré **B-31** a été synthétisé puis engagé en réaction. La présence des deux atomes de chlore en position *ortho* devrait en effet permettre de rapprocher l'isopropyle du palladium et de favoriser l'activation C(sp³)-H (Schéma 92).

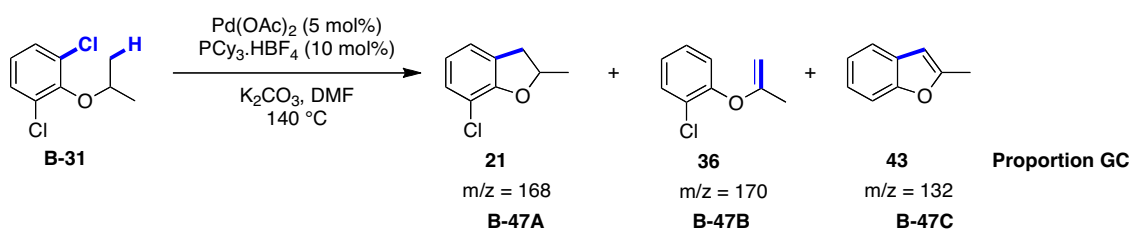


Schéma 92 Activation C(sp³)-H du composé dichloré

Nous observons une conversion complète du produit de départ pour donner trois produits observés en analyse GC-MS, qui n'ont pas pu être séparés par chromatographie flash. L'analyse des spectres de masse suggère que nous avons formé hormis le produit attendu (**B-47A**), un produit de déshydrogénation (**B-47B**) et un produit d'une réaction de Heck-intramoléculaire (**B-47C**) sur ce dernier.

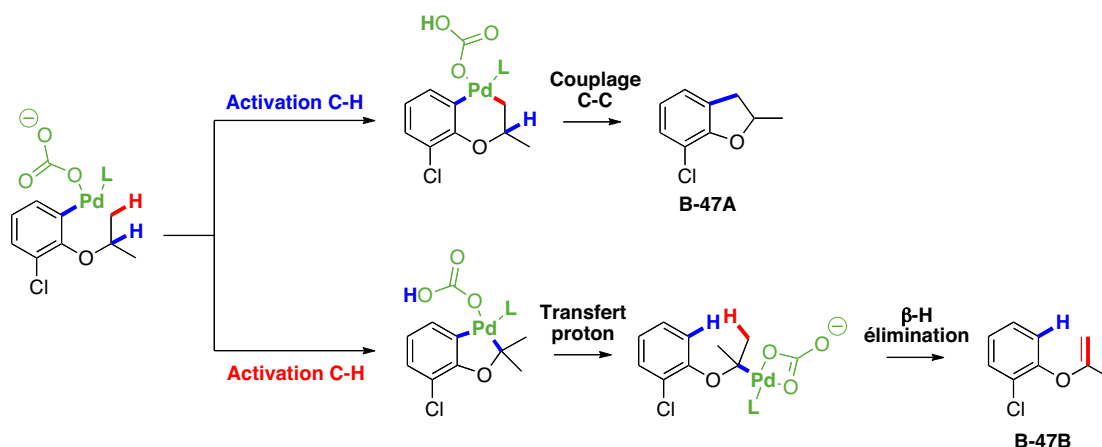


Schéma 93 Mécanisme de formation des composés B-47A et B-47B

Les produits B et C étant majoritaires, on en déduit que l'activation $C(sp^3)\text{-H}$ se fait préférentiellement sur le proton en α de l'oxygène (Schéma 93). Ce résultat est quelque peu surprenant si l'on considère que pour la formation d'indanes, l'activation de la liaison $C(sp^3)\text{-H}$ des carbones tertiaires est défavorisée dans les mêmes conditions. En revanche, l'activation $C\text{-H}$ en α de l'oxygène est favorisée du point de vue électronique (acidité plus forte).

(*xn*)hèse d'indolines

Pour finir nous avons pu montrer que l'utilisation de précurseurs chlorés azotés appropriés permet d'accéder à des indolines avec de bons rendements (Tableau 20). Dans ce cas, aucun régioisomère n'est observé ce qui vérifie encore notre conclusion sur l'absence de la migration du palladium pour les palladacycles à 6 chaînons (Schéma 94).

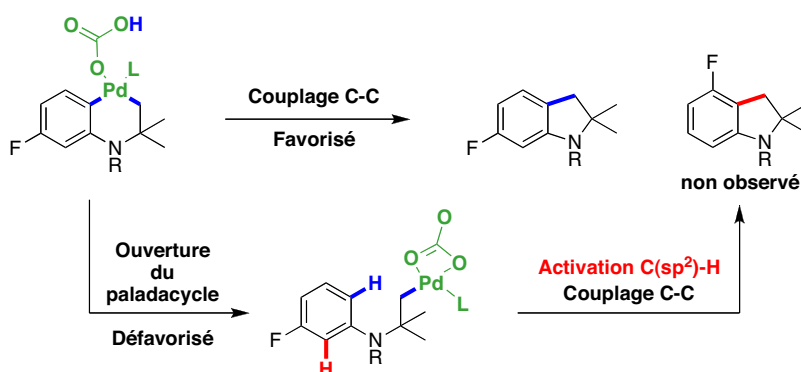


Schéma 94 Mécanisme de formation des régioisomères

Pour cette famille de substrats, nous avons pu montrer la tolérance de la réaction à des groupements électroattracteurs (**B-49** - **B-51**), et étendre la méthodologie à un hétérocycle (**B-52**). Il est important de noter que les conditions mises au point pour la synthèse d'indanes (K_2CO_3 / DMF) ont aussi été testées et se sont montrées moins efficaces pour la formation des indolines.

Tableau 20 Synthèses d'indolines substituées

Substrats	Produits	Rdt (%)	Substrats	Produits	Rdt (%)
 B-37	 B-48	83	 B-38	 B-51	83
 B-39	 B-49	84	 B-41	 B-52	88
 B-40	 B-50	62			

1.4. Conclusion et perspectives

L'étude de l'activation C(sp³)-H à partir de précurseurs chlorés a conduit à l'obtention de deux jeux de conditions pour la formation de carbocycles (indanes) et d'hétérocycles (indolines et dihydrobenzofuranes) à 5 chaînons (Schéma 95).⁵⁴

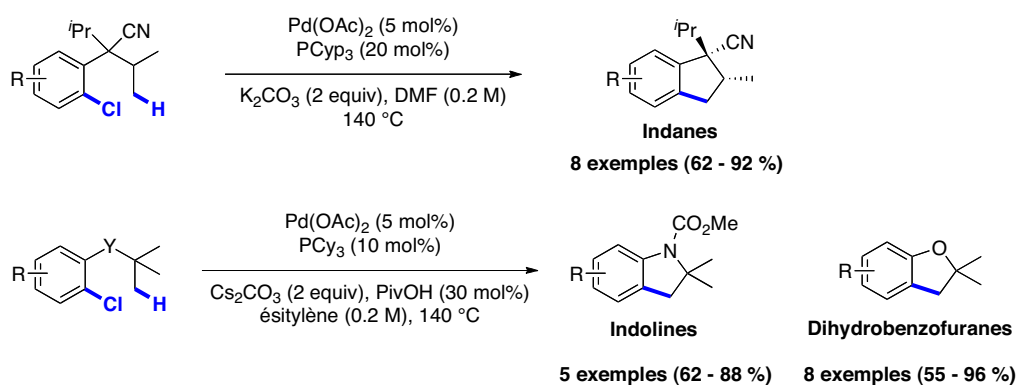


Schéma 95 Synthèse de carbocycles et d'hétérocycles à 5 chaînons par activation C(sp³)-H de précurseurs chlorés

De plus, des calculs DFT ont permis d'étudier la régiosélectivité et la diastéréosélectivité obtenues pour la réaction d'activation C(sp³)-H des précurseurs diisopropyliques dans des conditions proches des conditions expérimentales (Schéma 96).

⁵⁴ Rousseaux S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. *J Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10707 - 10716.

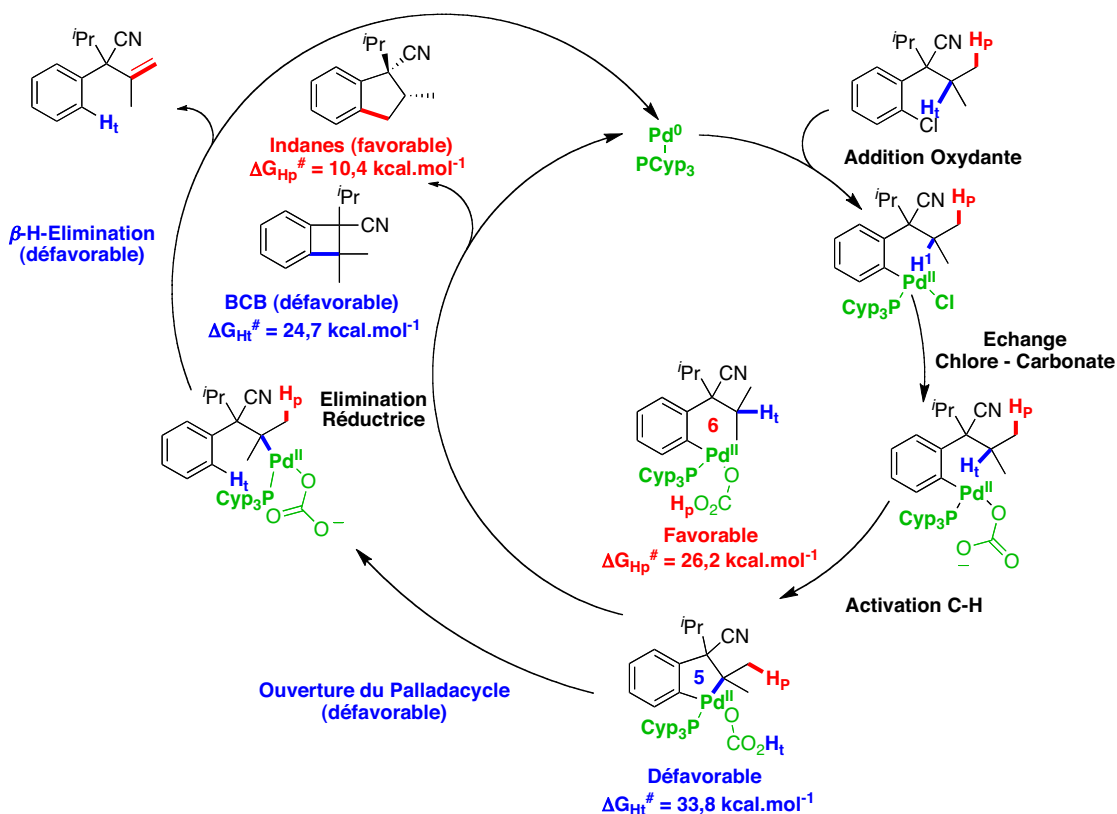


Schéma 96 Mécanisme proposé pour la formation d'indanes par activation C-H de précurseurs chlorés

A la vue de l'effet du ligand sur la réaction d'activation C(sp³)-H non asymétrique, il serait alors intéressant d'envisager l'utilisation de ligands chiraux permettant d'effectuer cette activation C-H de manière asymétrique (Schéma 97).

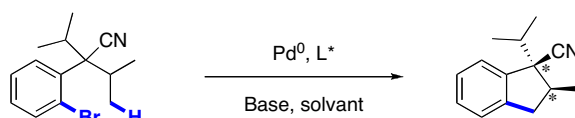


Schéma 97 Utilisation de ligands chiraux pour la mise en place d'une activation C(sp³)-H asymétrique

Des travaux effectués au laboratoire par Nicolas Martin et Cathleen Pierre sur des précurseurs bromés sont en développement. L'une des difficultés de cette étude est la mise en place d'un système conduisant à une activation C-H énantiosélective et diastérosélective (méthyles diastéréotopes et isopropyles énantiotopes) pour l'obtention d'un seul produit indanique énantio pur.

Par la suite, nos études se sont tournées vers l'activation C(sp³)-H de précurseurs bromés vinyliques. Ces travaux auront pour but d'accéder à des structures plus saturées très présentes dans les molécules naturelles.

2. Activation C-H de dérivés bromo-alcènes

2.1. Objectifs

Dans la littérature, très peu d'études ont décrit l'activation C-H d'alkyles non activés de systèmes cycliques mono-insaturés. Dans cette partie, nous nous intéresserons donc à l'étude de la réaction d'alcénylation C(sp³)-H, consistant à transposer l'activation C(sp³)-H, couramment utilisé sur des systèmes aromatiques, à des systèmes de type halogénures de vinyne α,β ou β,γ (Schéma 98).

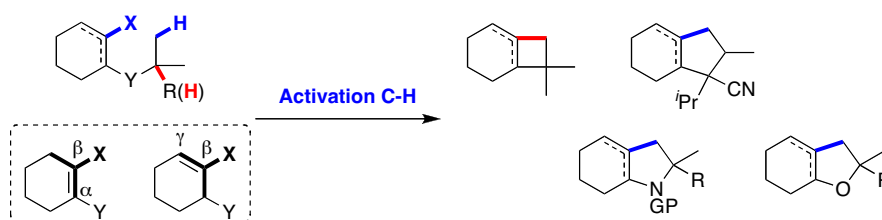
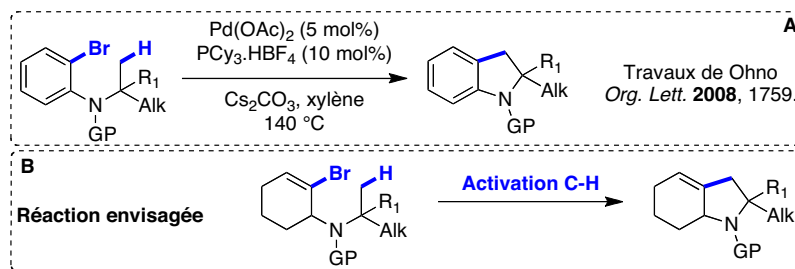


Schéma 98 Activation C(sp³)-H d'halogénures de vinyne cycliques pour la formation de carbocycles et d'hétérocycles

Pour comprendre la faible popularité de ces précurseurs, il faut considérer que leur synthèse est difficile et nécessite souvent plusieurs étapes. A cela, s'ajoute des problèmes conformationnels et de réactions secondaires inhérents à la présence de protons aliphatiques en α de l'insaturation.

En nous basant sur les travaux de Ohno²⁵ (Schéma 99-A), nous avons décidé de nous concentrer sur la synthèse de substrats azotés β,γ -insaturés cycliques pour la formation d'hexahydroindoles (Schéma 99-B).

Schéma 99 Transposition des substrats aromatique d'Ohno à des précurseur β,γ vinyliques bromés

Ces hétérocycles non aromatiques permettent d'accéder à des molécules très intéressantes. Ces structures pourraient notamment être utilisées comme analogues de la proline, un réactif très utilisé en organocatalyse asymétrique (Schéma 100).⁵⁵

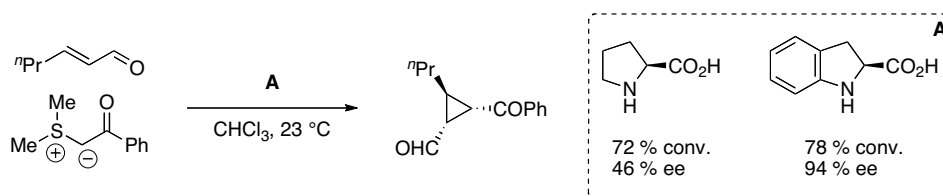


Schéma 100 Utilisation de la proline et son analogue indoline en organocatalyse

Par la suite, des systèmes similaires seront envisagés. La formation d'hétérocycles oxygénés (Schéma 101-A), et l'utilisation de précurseurs vinyliques acycliques, qui après réaction d'alcénylation conduisent à des structures de type pyrrolidines (Schéma 101-B). Cette dernière famille de substrats n'a d'ailleurs jamais été décrite dans des réactions d'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ initiées par addition oxydante.

⁵⁵ Kunz R. K.; MacMillan D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240-3241. Roca-Lopez D.; Merino P.; Sayago F. J.; Cativiela C.; Herrera R. P. *Synlett* **2011**, 249-253.

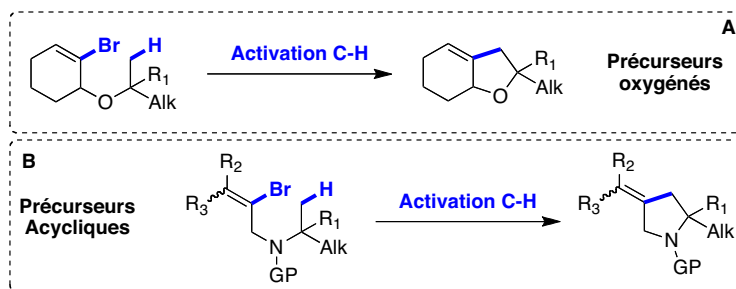


Schéma 101 Synthèse d'hexahydrobenzofuranes et de pyrrolidines

Dans un premier temps nous ferons une étude méthodologique de la formation d'hexahydroindoles. Nous présenterons ensuite la synthèse d'un précurseur d'octahydroindole fonctionnalisé,⁵⁶ une structure redondante dans les molécules naturelles, telles que les aéruginosines. Ces composés isolés d'éponges marines, possèdent des propriétés inhibitrices de l'activité des protéases à sérines (Schéma 102).⁵⁷

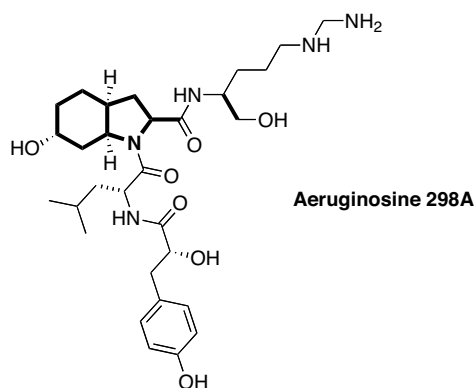


Schéma 102 Structure de l'aéruginosines 298 A

Le facteur limitant de cette synthèse sera notamment d'introduire des groupements protecteurs (R_1 , R_2 , et R_3) tolérés par les conditions de la réaction, mais pouvant être déprotégés de manière orthogonale (Schéma 103).

⁵⁶ Sagayo, F. J.; Laborda P.; Calaza M. I.; Jiménez A. I.; Cativiela C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011-2028.

⁵⁷ K. Ersmark, J. R. Del Valle, S. Hanessian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1202-1223.

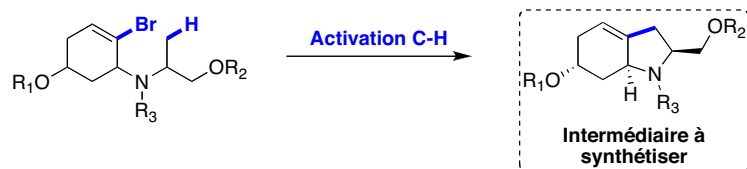


Schéma 103 Synthèse d'un intermédiaire donnant accès à la famille des aéruginosines

2.2. Travaux antérieurs sur l'alcénylation C(sp³)-H

2.2.1. Bibliographie

Si peu de travaux ont été décrits dans la littérature sur ces systèmes, le groupe de Knochel a néanmoins rapporté l'activation C(sp³)-H de cycloalcènes bromés pour la formation de motif *N*-acylpyrroles non aromatiques (Schéma 104). Cependant, dans ce cas précis, les hydrogènes activés proviennent de méthyles en position 2 d'un pyrrole, qui présentent une plus grande acidité par rapport à des systèmes alkyles plus « classiques ».²³

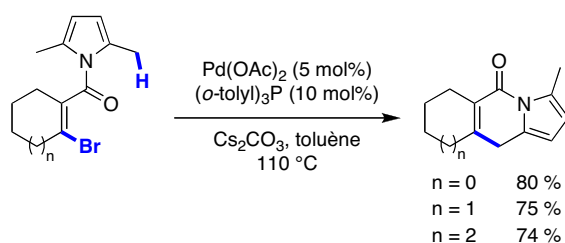


Schéma 104 Formation de *N*-acylpyrroles non aromatiques

Dans une approche différente, *Chen et coll.* proposent une alcénylation C(sp³)-H intramoléculaire entre un groupement méthylène et le iodocyclohexène. Dans ce cas, l'activation se fait grâce aux propriétés directrices de l'amide et de la pyridine, qui orientent l'activation en γ de l'azote sur le cyclohexyle (Schéma 105).⁵⁸

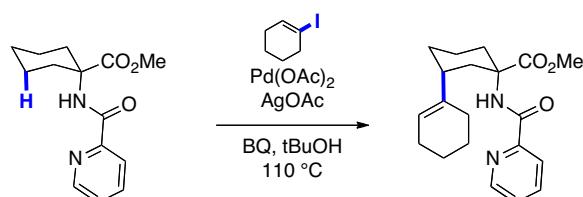


Schéma 105 Activation C(sp³)-H intramoléculaire d'un groupement méthylène dirigée par un groupement nicotinamide

⁵⁸ He, G.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192-5196.

2.2.2. Travaux du laboratoire

Les premiers travaux sur cette thématique ont été réalisés par le docteur A. Renaudat dans le cadre de sa thèse. Le but initial du projet était de transposer la formation des benzocyclobutènes (Schéma 106-A) à des systèmes vinyliques, via l'élaboration d'esters β,γ et γ,δ insaturés pour la formation de cyclobutanes fusionnés (Schéma 106-B).⁵⁹

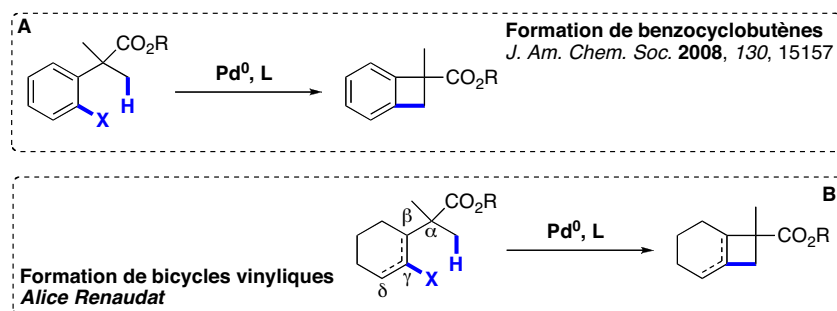


Schéma 106 Formation de carbocycles à partir de précurseurs non aromatiques

Malgré les difficultés rencontrées lors de la synthèse des substrats, un chemin de synthèse a pu être trouvé pour chacun des précurseurs (Schéma 107). Malheureusement, placés dans les conditions d'activation C-H, ils ont conduit à la formation de produits non désirés. Ainsi la formation du composé diénique proviendrait de l'ouverture électrocyclique du carbocycle à 4 chaînons désiré à partir de l'ester β,γ -insaturé **C-1**. En revanche, l'ester γ,δ -insaturé **C-2** conduit au mélange du produit désiré et d'un diène endocyclique issu d'une migration du palladium suivi d'une β -H-élimination.

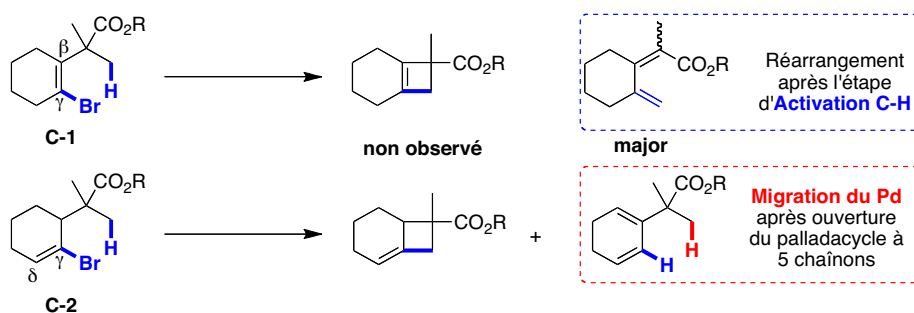


Schéma 107 Activation C-H des précurseurs β,γ et γ,δ -insaturés

⁵⁹ Thèse d'Alice Renaudat

A la vue des difficultés rencontrées par A. Renaudat, nous avons donc décidé d'orienter nos travaux vers la synthèse de cycles à 5 chaînons beaucoup plus stables, afin d'éviter des réactions de réarrangement et migration. Les voies de synthèse permettant d'obtenir les esters α -diméthylés ne sont pas transposables à la formation de composés α -diisopropylés. Notre étude s'est donc tournée vers la formation d'hétérocycles azotés ou oxygénés plus facilement accessibles.

2.3. Synthèse des précurseurs

2.3.1. Travaux préliminaires

Les premières stratégies de synthèse envisagées permettent d'accéder aux précurseurs azotés en 4 ou 5 étapes et aux précurseurs oxygénés en 3 étapes (Schéma 108). La première étape consiste en la bromation de la cyclohexènone **C-3** en position 2. La cétone **C-4** obtenue est réduite sélectivement pour conduire à l'alcool **C-5**. Ce composé peut conduire soit au substrat oxygéné **C-6** par alkylation de l'alcool soit au précurseur azoté **C-10** suivant deux voies de synthèse de 2 ou 3 étapes.

La voie de synthèse **A** consiste en la substitution du groupement alcool par un groupement azoture (**C-7**). Cette fonction peut être réduite pour conduire à l'amine primaire **C-8**. En présence d'une cétone, la réaction d'amination réductrice permet de conduire à l'amine secondaire **C-10** désirée.

La voie **B** passe par la substitution de l'alcool par un groupement partant (**C-9**, GP = halogène, mésylate, tosylate). Après substitution nucléophile par une alkylamine primaire de ce groupement partant, il est possible d'obtenir l'amine secondaire **C-10**. De la même manière, il est possible d'obtenir des composés éthers après substitution nucléophile par un alcool primaire aliphatique.

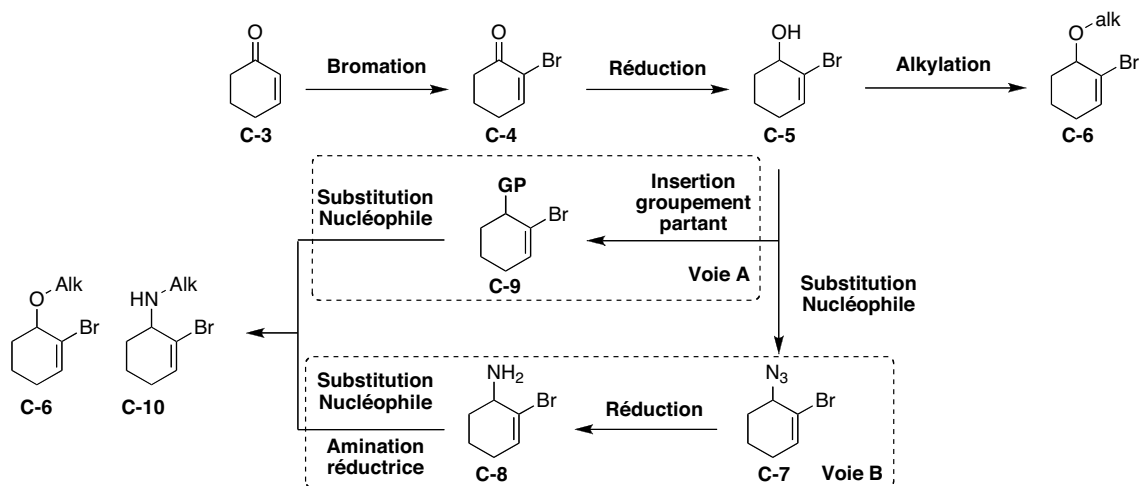
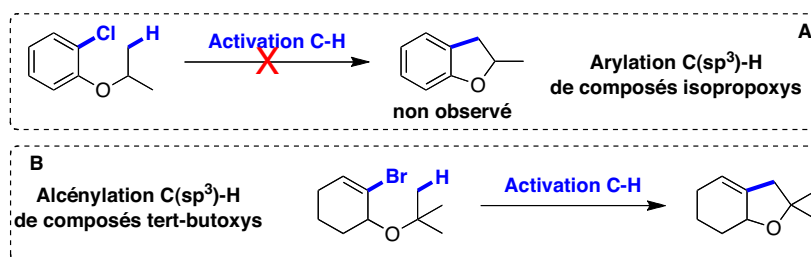


Schéma 108 Voies de synthèse pour la formation de l'amine secondaire C-10

2.3.1.1. Synthèse des précurseurs oxygénés

Dans le cadre de nos travaux sur les précurseurs chlorés (Synthèse de dihydrobenzofuranes (version isopropoxy), *p.94*), nous avons constaté le manque de réactivité des composés isopropoxys (Schéma 109-A). Afin d'éviter de rencontrer le même problème, et par analogie avec les travaux de Fagnou²⁴ nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un précurseur *O-tert*-butyle (Schéma 109-B).

Schéma 109 Synthèse de précurseurs tert-butoxys pour l'alcénylation C(sp³)-H

Cependant l'étape d'alkylation avec le *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate n'a pas permis d'obtenir le produit C-11 désiré (Schéma 110).⁶⁰

⁶⁰ Delvin, F. J.; Stephens, P. J.; Besse, P. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 2980.

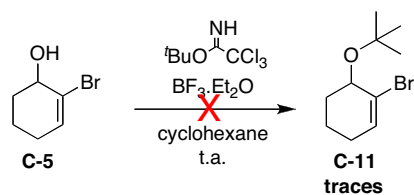
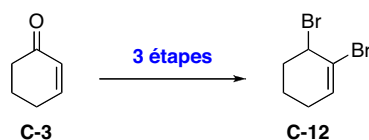


Schéma 110 Alkylation du composé C-5

Nous nous sommes alors intéressés à la voie **B** permettant l'obtention d'amines secondaires ou d'éthers après une étape de substitution nucléophile. Nos études se sont orientées vers la synthèse du composé dibromé **C-12** (GP = Br) permettant d'avoir accès à ces deux familles de composés.

2.3.1.2. Synthèse du dibromé C-12 par la voie A

La voie **A** en plus de nous conduire aux composés éthers, nous donne un accès plus rapide aux amines secondaires. Nos travaux se sont concentrés sur ce chemin de synthèse et plus particulièrement sur l'obtention du précurseur dibromé (Schéma 111), qui a donc été synthétisé à partir de la cyclohexènone.



La bromation de la cyclohexènone **C-3** par le bromure d'hydrogène conduit à la formation du composé **C-4** bromé en position 2 avec un rendement de 81 %, ⁶¹ suivie d'une réduction sélective de la cétone pour donner l'alcool **C-5** avec un rendement de 79 % (conditions de Luche). Le composé dibromé **C-12** est finalement obtenu par substitution nucléophile en présence de CBr₄ et de PPh₃ (condition d'Appel) avec un rendement de 74 %. Le composé **C-12** est obtenu avec un rendement global de 47% sur trois étapes.

⁶¹ K.-M.; Park, I.-H. *Synthesis* **2004**, 2641-2644.

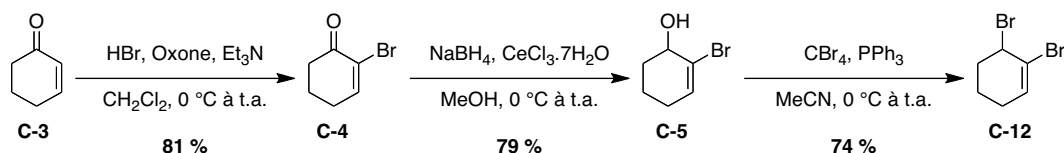


Schéma 111 Obtention du composé dibromé par la voie traditionnelle

A plus grande échelle, cette voie de synthèse comporte plusieurs inconvénients: notamment la bromation de l'énone, qui se fait en milieu très dilué et la réaction de bromation, qui nécessite trois équivalents de PPh_3 et CBr_4 .

Nos recherches se sont alors orientées vers une autre voie de synthèse, plus rapide et plus efficace de l'intermédiaire dibromé **C-12**.

En 1969, Reese, Lindsay et Baird ont décrit une procédure simple permettant d'obtenir **C-12** en une étape par thermolyse du 6,6-dibromobicyclo[4,1,0]hexane **C-13**, faisant intervenir un procédé d'ouverture électrocyclique, dont le mécanisme est expliqué brièvement dans la partie suivante (Schéma 112).⁶²

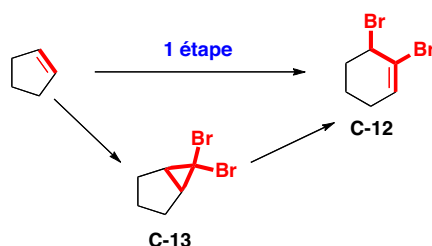


Schéma 112 Obtention du composé dibromé par ouverture électrocyclique

2.3.2. Réactivités des composés halo- et gem-dihalocyclopropanes

2.3.2.1. Introduction

Les composés halo- et gem-dihalocyclopropanes peuvent être impliqués dans des réactions d'ouverture électrocyclique conduisant à la formation de chaînes allyliques ou de

⁶² Baird, M. S. Lindsay, D. G.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1173.

cycloalcènes (Schéma 113). La rupture de la liaison C-C conduit à la formation d'un carbocation qui peut être piégé de manière inter- ou intramoléculaire par un nucléophile.

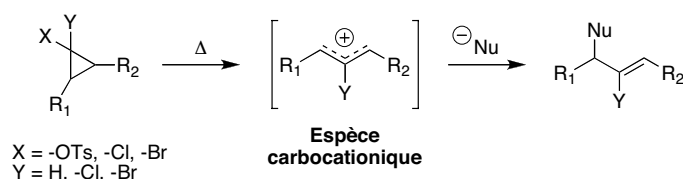


Schéma 113 Ouverture électrocyclique de composés halo- et *gem*-dihalocyclopropanes

Si cette réaction a suscité beaucoup d'attention pour son aspect synthétique et mécanistique, ce n'est que depuis quelques années, qu'elle a trouvé une application significative dans la synthèse de *gem*-dihalocyclopropanes très encombrés. Ceci a permis la synthèse de molécules naturelles complexes telles que l'*ent*-erythramine, difficilement accessible par des approches traditionnelles (Schéma 114).⁶³

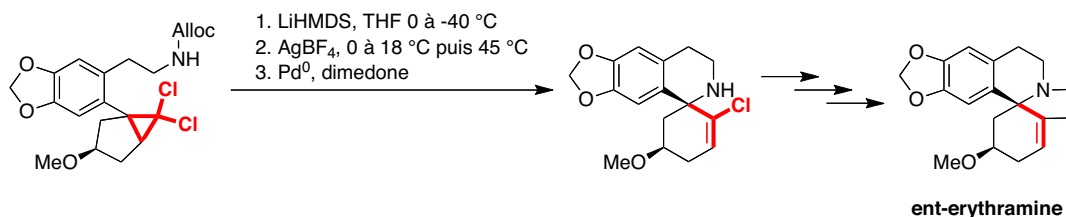


Schéma 114 Synthèse de l'*ent*-erythramine utilisant l'ouverture électrocyclique d'un motif *gem*-dichlorocyclopropane

2.3.2.2. Considérations mécanistiques

En 1951, Roberts et Chambers décrivent les premières études sur la solvolysse lente des chloro- et tosylcyclopropanes conduisant à la formation de composés allyliques (Schéma 115).⁶⁴

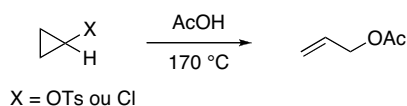


Schéma 115 Solvolysse des composés chlorés et tosylés pour la formation d'acétate allylique

⁶³ Banwell, M. G. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 669–680.

⁶⁴ Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5034–5040.

Celles-ci sont suivies des travaux de Woodward et Hoffmann, qui décrit ce processus comme une ouverture électrocyclique disrotatoire en se basant sur la conservation de la symétrie des orbitales.⁶⁵ Par la suite, des règles de Woodward-Hoffmann-de Puy⁶⁶ seront mises en place afin d'expliquer le sens de rotation des substituants. Les substituants en *cis* du groupement partant (-Br, -Cl, -OTs) effectuent une rotation à l'intérieur du cyclopropane tandis que ceux en *trans* tournent vers l'extérieur (Schéma 116).

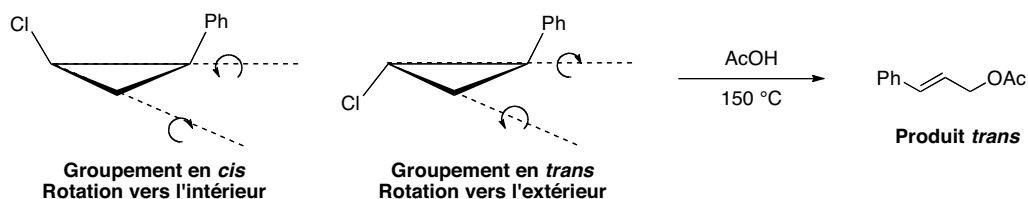


Schéma 116 Sens de rotation selon la configuration des substituants par rapport au groupement partant

Les résultats expérimentaux montrent que la solvolysé du *cis*- et du *trans*-2-phényl-1-chlorocyclopropane conduisent à la formation de l'acétate de cinnamyle avec la configuration *E* uniquement.⁶⁶ Des études cinétiques ont permis de mesurer la vitesse de solvolysé de l'isomère *trans* comme étant quatorze fois plus rapide que celle de l'isomère *cis*. Cette différence peut s'expliquer par la minimisation des interactions stériques des substituants lorsque la rotation s'effectue vers l'extérieur du cyclopropane contrairement à une rotation vers l'intérieur.

Des travaux effectués sur la solvolysé des composés halobicyclo[n.1.0]alkanes ont permis d'observer une inactivité du diastéréoisomère *exo* **C-14** du 7-chlorobicyclo[4.1.0]heptane.⁶⁷ En revanche, le diastéréoisomère *endo* **C-15** conduit essentiellement à la formation du cycloheptène avec une vitesse supérieure à celle de la solvolysé du *gem*-dichlorobicyclo[4.1.0]heptane **C-16** correspondant (Schéma 117).

⁶⁵ Marvell, E. N. *Thermal Electrocyclic Reactions*; Academic Press: New York, **1980**.

⁶⁶ Hauser, J. W.; Pinkowski, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6981–6984.

⁶⁷ Cristol, S. J.; Sequeira, R. M.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4007–4008.

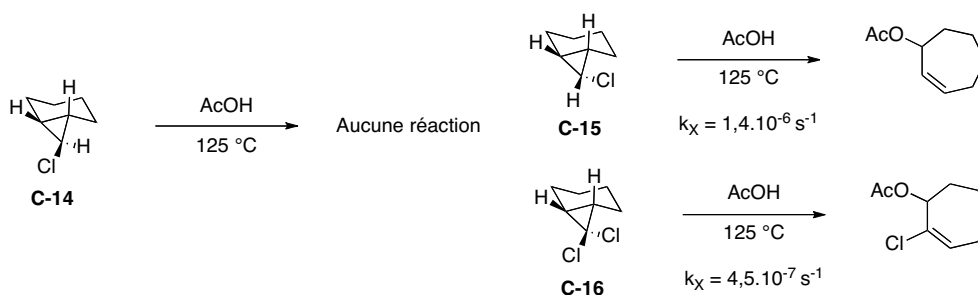


Schéma 117 Différence de réactivité entre les diastéréoisomères *exo* C-14, *endo* C-15 et le *gem*-dichlorobicyclo[4.1.0]heptane C-16

Le diastéréoisomère *exo* C-15 présente le cycle carboné en position *trans* de l'atome de chlore. D'après les règles émises précédemment, la rotation du cycle est disrotatoire et s'effectue vers l'extérieur. Le produit formé correspondrait donc au cycloalcène de configuration *E* (Schéma 118). Or la formation de cycloalcènes de configuration *E* n'est possible qu'en présence de carbocycles à 8 chaînons au minimum, ce qui explique cette absence de réactivité.

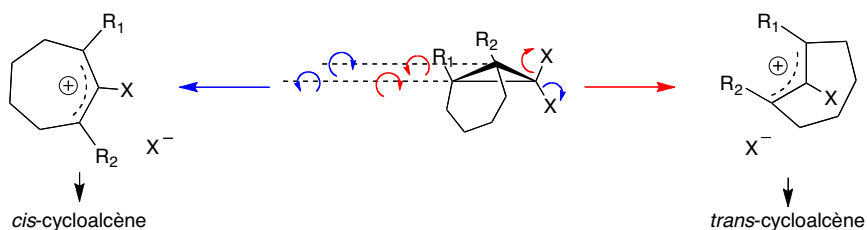


Schéma 118 Formation des cycloalcènes de configuration *Z* et *E* à partir des isomères *endo* et *exo*

2.3.2.3. Stabilité et réactivité des *gem*-dihalocyclopropanes

La stabilité des *gem*-dihalocyclopropanes est fonction de la nature du cycle auquel ils se rattachent. Dans le cas du cyclopropène (Schéma 119-A, $n = -1$) ou du cyclobutène (Schéma 119-A, $n = 0$), seuls les produits de solvolysé sont observés. Dans le cas du cyclopentène (Schéma 119-A, $n = 1$), le 6,6-dibromo[3.1.0]hexane C-13 est isolé et se réarrange en 2,3-dibromocyclohexène à 130 °C.

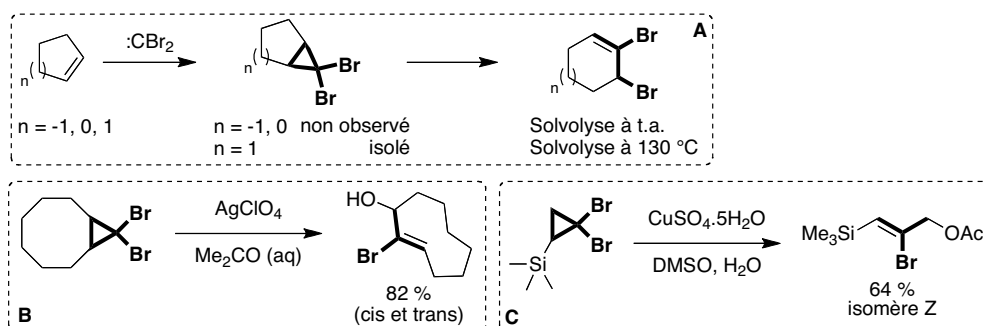


Schéma 119 Ouverture électrocyclique thermique ou assistée par des sels d'argent ou de cuivre

Pour des systèmes moins réactifs, l'ajout d'additifs tels que les sels d'argent (I)⁶⁸ (Schéma 119-B) ou de cuivre (II)⁶⁹ (Schéma 119-C) permet de favoriser l'ouverture électrocyclique. Ces systèmes sont particulièrement efficaces lorsque le nucléophile est en excès.

2.3.3. Synthèse des Composés cycliques

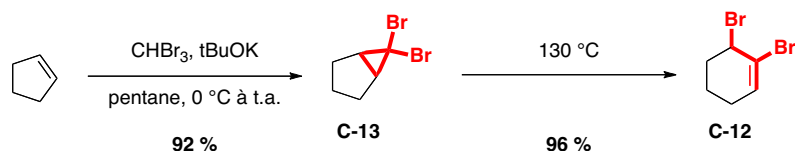
2.3.3.1. Synthèse des dibromoalcènes cycliques

Précurseurs cyclohexènes synthésés par expansion de cycle

A l'aide de cette stratégie, la synthèse de plusieurs dérivés du cyclohexène a été envisagée. La cyclopropanation du cyclopentène a permis d'obtenir le composé *gem*-dibromocyclopropane **C-13** avec un rendement de 92 % (Schéma 120). L'expansion de cycle s'effectue sans solvant à 130 °C et conduit au cyclohexène **C-12** correspondant avec un rendement de 96 %. L'analyse RMN ¹H présente néanmoins des signaux aromatiques, qui peuvent correspondre à des traces du produit d'aromatization de **C-12**. La synthèse de ce précurseur a pu être effectuée sur une échelle allant de 5 à 15g.

⁶⁸ Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J. P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081–2082.

⁶⁹ Korneva, S. K.; Menchikov, L. G.; Koltun, E. S.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **1985**, *5*, 135.

Schéma 120 Formation du *gem*-dibromocyclopropane C-12

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la cyclopropanation du méthylcyclopentène. Cependant, dans les mêmes conditions que précédemment, le composé *gem*-dibromocyclopropane **C-18** n'est pas stable et conduit à la formation de deux régioisomères (**C-17A** et **C-17B**) dont le majoritaire C-17A a pu être isolé. (Schéma 121). La formation de ces régioisomères peut s'expliquer par des mécanismes d'ouverture concurrents (Schéma 122).

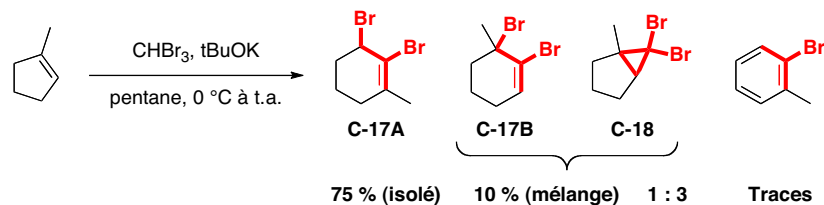
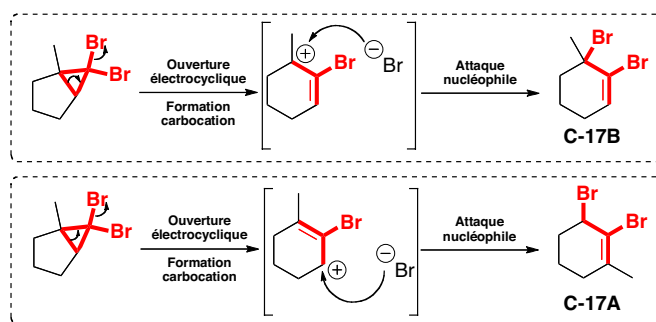


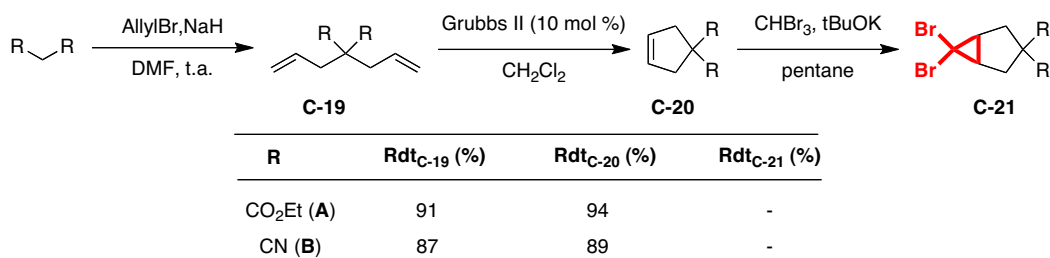
Schéma 121 Application de la réaction d'extension de cycle au méthylcyclopentène

Schéma 122 Régiosélectivité de la réaction d'extension de cycle pour le *gem*-dibromocyclopropane C-18

La synthèse de composés dibromés substitués par des groupements *gem*-diester ou *gem*-dinitrile en position 3 du cyclopentène a ensuite été envisagée. Les cyclopentènes *gem*-diester (**C-20A**) et *gem*-dinitrile (**C-20B**) sont préparés par double substitution nucléophile du malonate d'éthyle et du malonitrile respectivement pour conduire aux composés diallyliques **C-19A** et **C-19B** (Tableau 21). Ces composés subissent ensuite une cyclisation par réaction de métathèse (RCM) conduisant respectivement aux cyclopentènes **C-20A** et **C-20B**.

Malheureusement, ces composés se sont montrés inactifs dans la réaction de cyclopropanation.

Tableau 21 Synthèse de précurseurs malonates et malonitriles



Précurseur Récepteur **C-22** Récepteur **C-23**

Dans les conditions standards de cyclopropanation, le *gem*-dibromocyclopropane **C-22** est obtenu avec un rendement de 73 % à partir du cyclohexène. Malheureusement ce produit s'est montré particulièrement stable quelles que soient les conditions de solvolyses testées (Schéma 123).

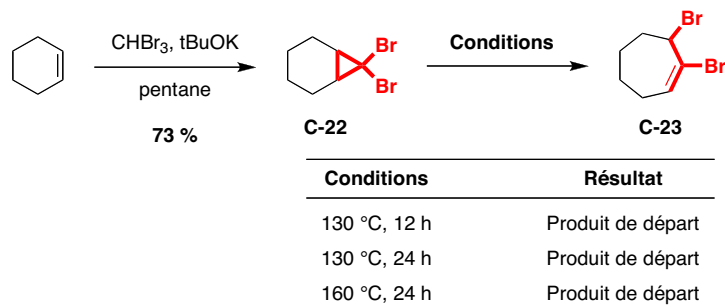
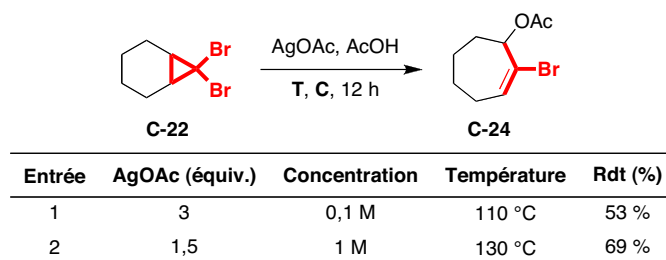


Schéma 123 Expansion du composé C-22 par thermolyse

Dans les conditions décrites par Mori *et coll.*, l'expansion de cycle du *gem*-dibromocyclopropane **C-22** a pu être obtenue en présence d'acétate d'argent, pour conduire à l'acétate allylique bromé **C-24** (Tableau 22, entrée 1).⁷⁰ Les conditions décrites ont pu être optimisées et ont permis de diminuer la quantité d'acétate d'argent utilisée (entrée 2).

⁷⁰ Mori, M.; Okita, M.; Chiba, K.; Kayo, I.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 375-385.

Tableau 22 Utilisation de l'acétate d'argent pour l'expansion de cycle



L'acétate **C-24** est ensuite hydrolysé en présence de KOH / MeOH / H₂O pour donner l'alcool **C-25**, qui est engagé directement dans l'étape de bromation permettant d'obtenir le composé dibromé **C-23** avec un rendement de 56 % sur deux étapes (Schéma 124).

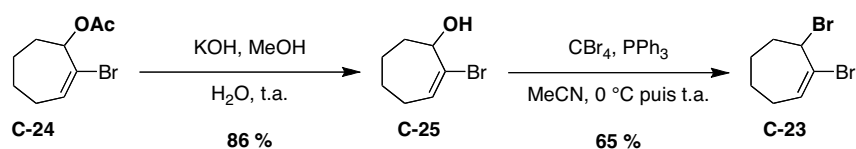


Schéma 124 Voie de synthèse pour l'obtention du composé cycloheptène C-23

Vix Vx Voie Wxomxtion Wxdl ntion Wxomxtion Vh Rn)V

➤ Formation de carbocycles

Pour le substrat cyclopentène dibromé, la synthèse du cyclobutène s'étant révélée difficile et onéreuse, nous avons opté pour une méthode alternative à partir de la cyclopenténone **C-26**. Le chemin de synthèse est donc initié par bromation de l'énone en position 2 en présence de dibrome pour conduire à l'obtention du composé bromé **C-27** avec un rendement de 87 %. La réduction sélective de la fonction cétone est ensuite obtenue en présence de NaBH₄ / CeCl₃ (conditions de Luche) pour conduire à l'alcool **C-28**, qui soumis aux conditions d'Appel (CBr₄ et PPh₃) permet d'obtenir le composé dibromé **C-29** avec un rendement de 57 %.

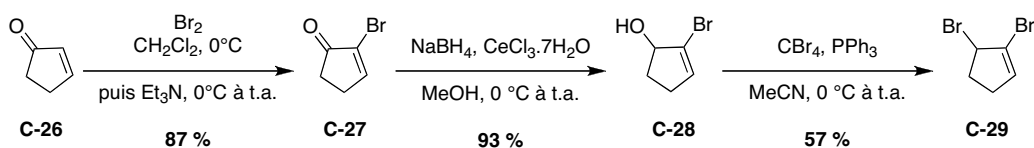


Schéma 125 Voie de synthèse pour l'obtention du composé cyclopentène C-29

➤ *Formation d'hétérocycles*

Cette méthode nous a permis d'envisager la synthèse d'hétérocycles tel que les composés dibromés *N*-hétérocyclique **C-30** ou *O*-hétérocyclique **C-31** (Schéma 126).

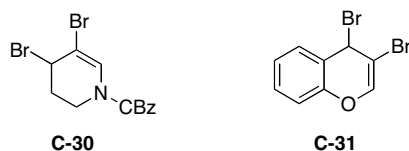


Schéma 126 Composés dibromés *N*-hétérocyclique **C-30** ou *O*-hétérocyclique **C-31**

Une synthèse en 4 étapes permettrait d'accéder au composé *N*-hétérocyclique (Schéma 127). La synthèse est initiée par réduction de la 4-méthoxypyridine via activation de l'atome d'azote sous forme de carbamate pour conduire au composé énone **C-32**.⁷¹ La bromation de **C-32** en présence de NBS permet d'obtenir le composé bromé **C-33** avec un bon rendement. Celui-ci est ensuite réduit sélectivement pour conduire à l'alcool **C-34** correspondant avec un bon rendement. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, nous n'avons pas été à même d'introduire un groupement partant à la place de la fonction alcool (-Br (**C-30**): conditions d'Appel ou PBr_3 , -OTs (**C-30'**): TsCl).

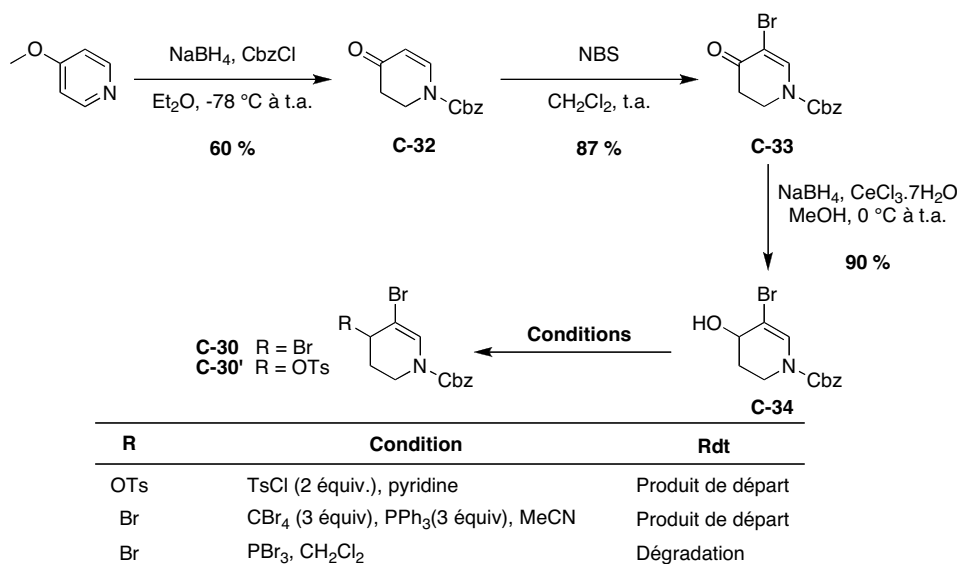


Schéma 127 Synthèse du précurseur *N*-hétérocyclique **C-30**

⁷¹ Comins, D. L.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6711-6714.

La synthèse du composé O-hétérocyclique **C-31** est initiée par la bromation de la chromone en position 2 avec du dibrome pour conduire au composé bromé **C-35** (Schéma 128).

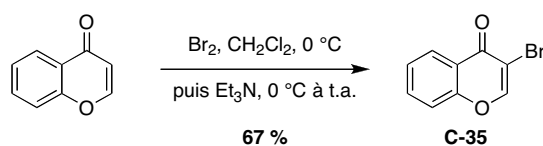


Schéma 128 Bromation en position 2 de la chromone

Cependant aucune réduction efficace et sélective (agents réducteurs testés : NaBH_4 . CeCl_3 , NaBH_4 , LiAlH_4 , BH_3 .THF, Schéma 129) de la fonction cétone n'a pu être mise au point, nous forçant à abandonner cette voie de synthèse.

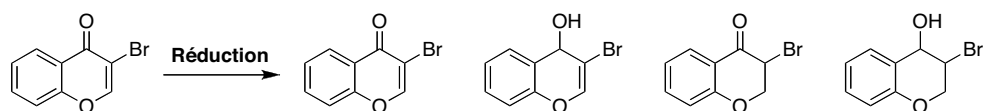


Schéma 129 Produits issus de la réduction de la chromone bromée

2.3.3.2. Synthèse des amines secondaires

Via la substitution nucléophile sur les composés dibromoalcènes

➤ Utilisation d'amines primaires

Les amines secondaires sont aisément obtenues par substitution nucléophile sur le composé dibromé **C-12** à partir d'amines primaires (Tableau 23).

Tableau 23 Synthèse des amines secondaires

Nucléophiles	Rdt (%)	Nucléophiles	Rdt (%)
	C-36 75		-
	C-37 77		C-38 77
	C-39 73		C-40 81

Une synthèse similaire de dérivés oxygénés a aussi été envisagée. Cependant, l'utilisation de *tert*-butanol n'a donné aucun résultat. De plus l'utilisation d'une espèce plus nucléophile mais plus basique comme le *tert*-butylate de potassium conduit à la formation prépondérante de produits diéniques et aromatiques.

Des produits similaires ont été obtenus avec le dibromocycloheptène **C-23** et cyclopentène **C-29** en présence de *tert*-butylamine (Tableau 24). Le faible rendement observé pour la formation du cyclopentène **C-42** est dû à la dégradation du produit durant la réaction et pendant la purification par chromatographie flash sur gel de silice. Concernant le précurseur méthylcyclohexène **C-17A**, la formation des deux régioisomères **C-43A** et **C-43B** issus respectivement de la S_N2 et la S_N2' est observée.

Tableau 24 Substitution nucléophile d'autres dérivés cycloalcènes dibromés par la *tert*-butylamine

Dibromés	Amines	Rdt (%)	Dibromés	Amines	Rdt (%)
 C-23	 C-41	75	 C-17A	 C-43A	83
 C-29	 C-42	34	 C-43B		

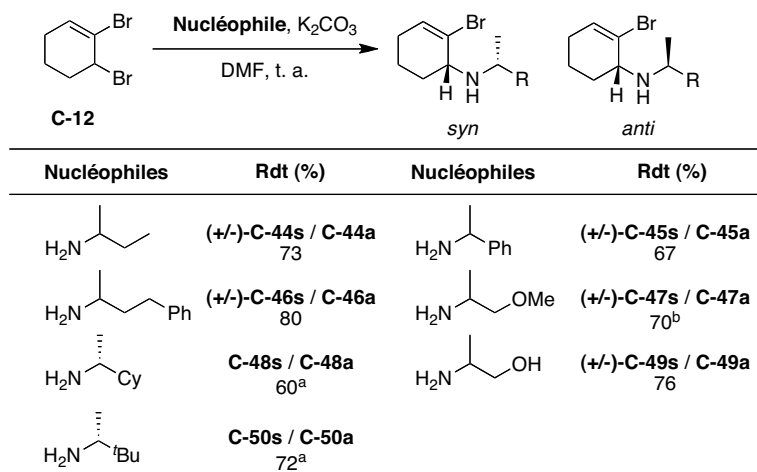
Conditions: H_2N^tBu , K_2CO_3 , DMF, t.a.

➤ *Utilisation d'amines chirales*

La substitution nucléophile d'amines primaires chirales a aussi été étudiée (Tableau 25). Une variété d'alkylamines ont conduit à la synthèse de divers couples de diastéréoisomères *syn* et

anti séparés par chromatographie flash ou plaques de CCM préparative, avec des rendements satisfaisants.

Tableau 25 Synthèse des couples de diastéréoisomères



^a Les amines primaires utilisées lors de la substitution nucléophile sont énantiopures (*R*).

^b Les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés.

Les composés présentant une fonction alcool ont été protégés par un groupement benzyle (**C-38** et **C-49s**) et *para*-méthoxybenzyle (PMB, **C-38** et **C-49s**) avec de bons rendements (Schéma 130). Dans ces conditions, aucune alkylation de l'azote n'est observée, ce qui s'explique probablement par un encombrement stérique trop élevé.

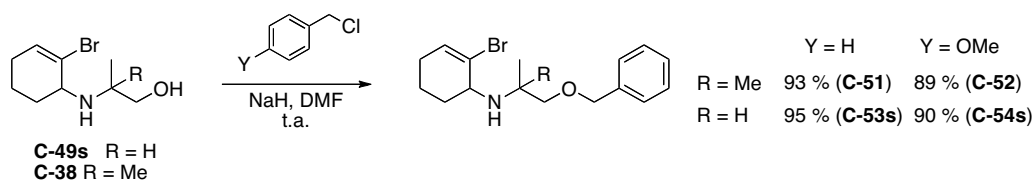


Schéma 130 Protection des alcools **C-38** et **C-49s**

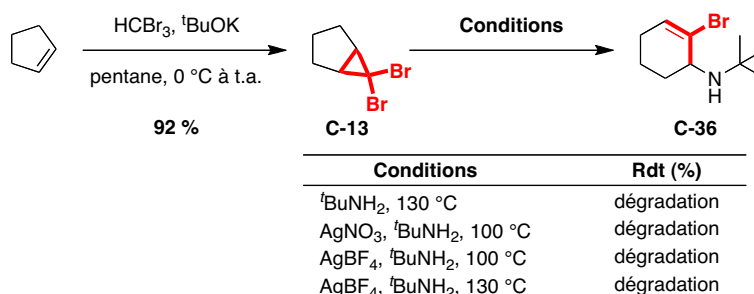
Via l'attaque nucléophile sur les gemgemromomocyclohexoes

On peut envisager d'exploiter le mécanisme d'ouverture électrocyclique, en piégeant le carbocation par addition d'un nucléophile. Cette méthode permettrait d'obtenir directement des produits fonctionnalisés sans passer par un composé dibromé.

Afin de tester cette hypothèse nous avons placé le 6-dibromo[3.1.0]hexane **C-13** et la *tert*-butylamine dans les conditions d'ouverture (Tableau 26). Plusieurs essais ont été effectués

avec ou sans additif (AgNO_3 , AgBF_4) et à des températures variables, mais malheureusement, nous n'avons pas été à même d'isoler un produit dans ces conditions.

Tableau 26 Synthèse d'amine secondaire par ouverture électrocyclique en présence de l'amine primaire



Les travaux décrits par le groupe de Reese⁷² montrent que le composé 6,6-dibromo-2-oxabicyclo[3.1.0]hexane **C-55** issu du 2,3-dihydrofurane n'est pas stable dans le milieu réactionnel et peut réagir directement avec un nucléophile présent dans le milieu, dans ce cas-ci le *tert*-butanol qui est le solvant de la réaction (Schéma 131). Le composé bromé **C-56** a été synthétisé dans ces conditions avec un bon rendement. Dans les mêmes conditions l'utilisation de *tert*-butylamine n'a pas conduit à la formation du produit attendu (Schéma 132).

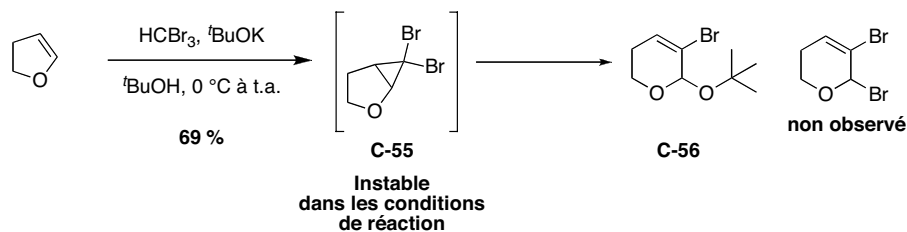


Schéma 131 Synthèse d'un hétérocycle oxygéné via l'expansion de cycle

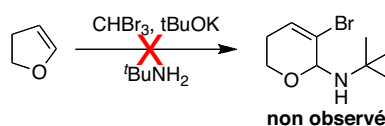


Schéma 132 Tentative de synthèse d'une amine secondaire O-hétérocyclique

⁷² Anderson, J. C.; Lindsay, D. G.; Reese, C. B. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2091–2096.

2.3.3.3. Introduction de groupements protecteurs

Afin d'éviter des réactions secondaires lors de l'activation C-H, il est nécessaire de protéger l'atome d'azote sur nos substrats. La nécessité de protéger l'amine secondaire R₂NH a déjà été montrée par Ohno *et coll.*²⁵ Dans les mêmes conditions que celles décrites par ces derniers, nous avons pu isoler les composés carbamates et trifluoroacétamides (Tableau 7). Dans le cas du précurseur *tert*-butyle, le faible rendement obtenu est dû à une conversion incomplète (entrée 1). Les analyses RMN ¹H du mélange brut montre que l'on obtient un rapport amine : carbamate de 1 : 1. Cela peut s'expliquer par la précipitation de l'amine dans le milieu réactionnel. N'étant plus soluble, l'amine ne peut réagir avec le chloroformiate de méthyle.

D'autres groupements protecteurs tels que -COCF₃ ou -COMe ont été introduits (Tableau 27) avec plus (entrées 2, 4 et 6) ou moins (entrées 3, 7 et 8) de succès suivant l'encombrement stérique.

Tableau 27 Etude des groupements protecteurs sur l'amine secondaire

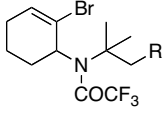
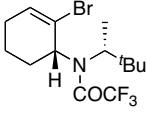
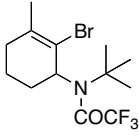
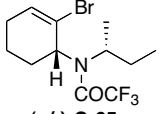
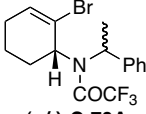
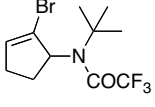
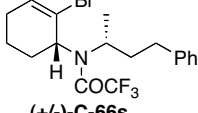
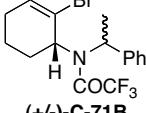
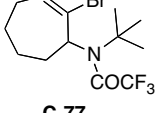
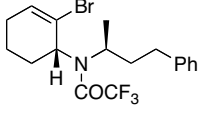
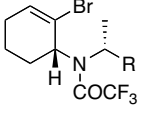
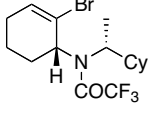
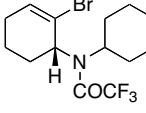
Reaction scheme: A secondary amine with a bromine atom and a tert-butyl group on the nitrogen reacts under 'Conditions' to form a protected amine where the nitrogen is substituted with a 'GP' group.

Entrée	R	COR ₁	Conditions	Rdt (%)
1	Me	-CO ₂ Me	C	C-57 48
2	Me	-COCF ₃	B	C-58 81
3	Me	-COMe	A, C	-
4	H	-CO ₂ Me	C	C-59 62
5	H	-COCF ₃	B	C-60 85
6	H	-COMe	A	C-61 90
7	H	-CO ^t Bu	A, C	-
8	H	-COPh	A, C	-

Condition A: ClCOR₁, NaH, DMF, t.a.; Condition B: (CF₃CO)₂O, Pyridine, CH₂Cl₂, t.a.; Condition C: ClCOR₁, reflux

Par la suite, les autres précurseurs -NH synthétisés précédemment ont été protégés par des groupements trifluoroacétyles (Tableau 28).

Tableau 28 Préparations des composés trifluoroacétamides

Trifluoroacétamides	Rdt (%)	Trifluoroacétamides	Rdt (%)	Trifluoroacétamides	Rdt (%)
			71		43
R = Me C-62	76	C-69s		C-75	
R = OBn C-63	79				
R = OPMB C-64	84				
	83		87		54
(+/-)-C-65s		(+/-)-C-70A		C-76	
	85		81		78
(+/-)-C-66s		(+/-)-C-71B		C-77	
	83		83		
(+/-)-C-67a		R = OBn (+/-)-C-72	83		
		R = OPMB (+/-)-C-73	76		
	79		76		
C-68s		C-74			

2.3.3.4. Encombrement stérique des intermédiaires azotés

L'analyse RMN ^1H des amines secondaires (**C-39**, **C40** et **C44 - C49**) montre que le proton en α de l'azote sur le cyclohexène est représenté par un signal mal défini (Figure 6), phénomène que l'on retrouve sur les précurseurs chlorés dans le chapitre précédent. Cette observation indique que cette famille de précurseurs présente une gêne stérique sur cette partie de la molécule, ce qui explique la difficulté à introduire un groupement protecteur encombré.

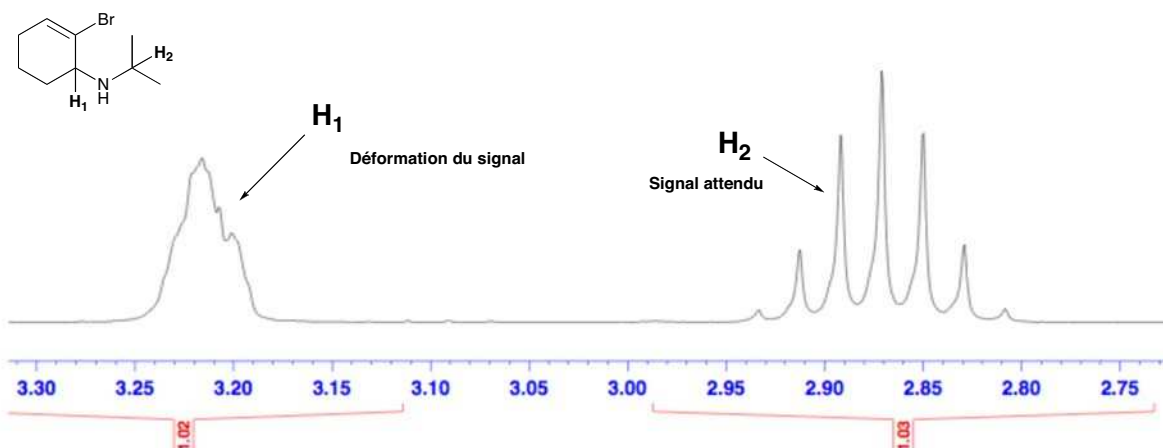


Figure 6 Effet de l'encombrement du proton du cyclohexène en α de l'azote

Après protection, l'analyse RMN ^1H et ^{13}C des dérivés carbamates, amides et trifluoroacétamides montre la présence de 3 à 4 produits dans des proportions variables (Figure 7). Cette observation, avec le fait que dans chaque cas un seul produit est observé par GC-MS, indique que l'on est en présence de plusieurs conformères en équilibre.

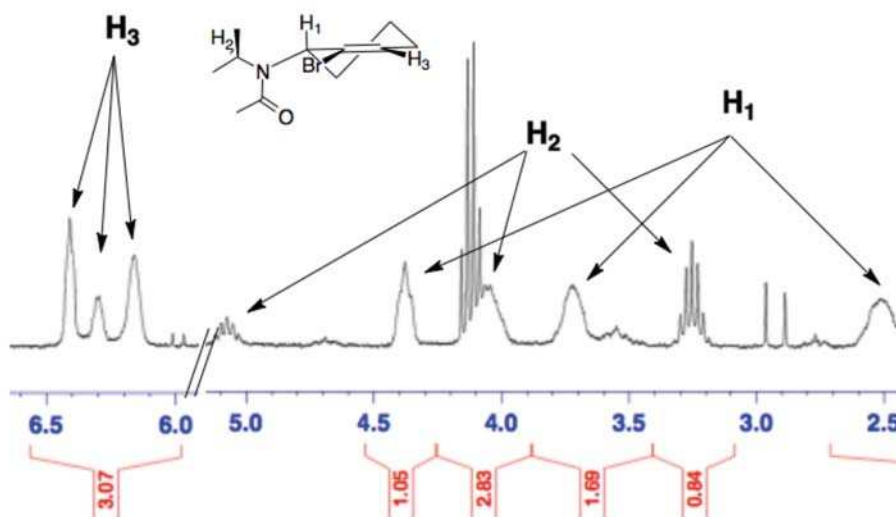


Figure 7 Spectre d'un précurseur acétamide isopropyle

Il s'agit sans doute d'atropoisomères (Schéma 133), dont la présence s'explique par l'encombrement autour de l'azote.

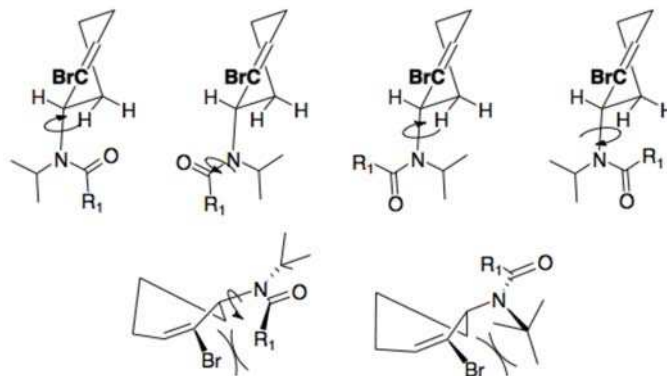


Schéma 133 Conformères possibles pour les composés isopropyles carbamate, trifluoroacétamide et acétamide

Dans le cas des dérivés *tert*-butyles, la présence de conformères n'est pas observée. Cela peut s'expliquer par l'existence d'une forme majoritaire, stabilisée par le groupement alkyle plus encombré.

2.3.4. Synthèse des composés acycliques

L'activation C(sp³)-H initié par une étape d'addition oxydante sur un halogénure de vinyle acyclique n'a pas encore été décrite dans la littérature pour la formation de carbocycles ou d'hétérocycles (Schéma 134).



Schéma 134 Activation C-H de précurseurs acycliques

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de substrats acycliques pour la formation d'un motif pyrrolidine. (Schéma 135). Il est probable qu'après obtention du cycle à 5 chaînons, la double liaison puisse s'isomériser pour conduire à la formation de trois isomères.

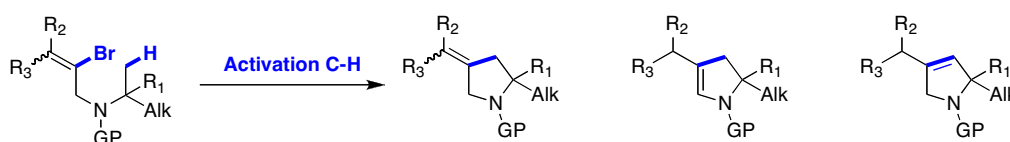


Schéma 135 Isomérisation possible de la double liaison lors de l'activation C-H de précurseurs azotés acycliques

2.3.4.1. Synthèse de dibromoalcènes acycliques

Les composés dibromés acycliques étant peu disponibles commercialement, ils ont été synthétisés par la voie "bromation-réduction-bromation" (BRB) ou par ouverture électrocyclique (Schéma 136).

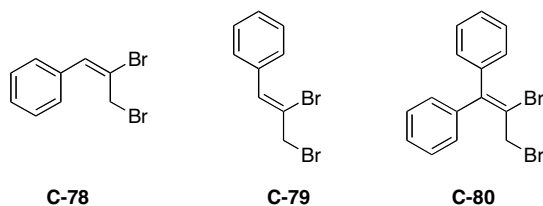


Schéma 136 Précurseurs bromés envisagés

Via l'ouverture électrocyclique

Les *gem*-dibromocyclopropanes **C-81** et **C-82** ont été synthétisés respectivement à partir du styrène et du 1,1-diphényléthylène avec des rendements satisfaisants (Schéma 137).

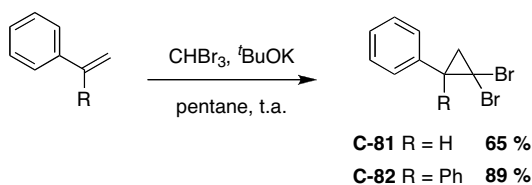
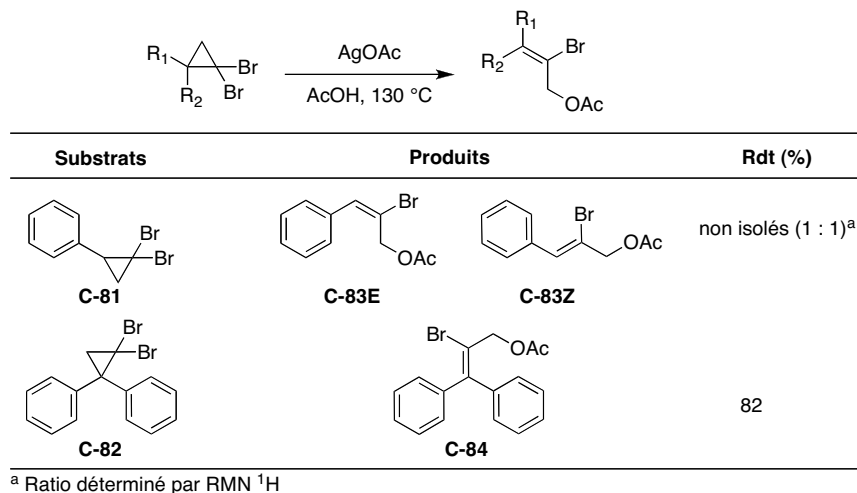


Schéma 137 Synthèse des *gem*-dibromocyclopropanes acycliques

Contrairement aux composés cycliques, il n'est pas possible d'effectuer l'ouverture électrocyclique de ces composés en l'absence d'un nucléophile dans le milieu. Nous avons donc synthétisé les acétates allyliques en utilisant l'acétate d'argent dans l'acide acétique à 130 °C (Tableau 29). Cette procédure a permis d'obtenir l'acétate **C-84** à partir du composé **C-82** avec un bon rendement. Cependant, dans ces conditions l'ouverture du cyclopropane **C-81** conduit à un mélange inséparable de deux isomères **C-83E**, **C-83Z** ainsi que des impuretés dont la structure n'a pu être déterminée. Le ratio *E* / *Z* de 1 : 1 s'est vérifié après hydrolyse du mélange (KOH / MeOH / H₂O) où les isomères **C-87E** et **C-87Z** ont pu être séparés (rendement sur les 2 étapes : 44 %).

Tableau 29 Synthèse d'acétate allyliques par ouverture électrocyclique assistée par l'acétate d'argent



Les conditions d'hydrolyse utilisées précédemment KOH / MeOH / H₂O se sont montrées inefficaces pour le substrat **C-84**. En revanche, l'utilisation des conditions K₂CO₃ / MeOH à 100 °C ont permis la coupure de l'acétate conduisant au composé **C-85** avec un rendement de 86 % (Schéma 138).

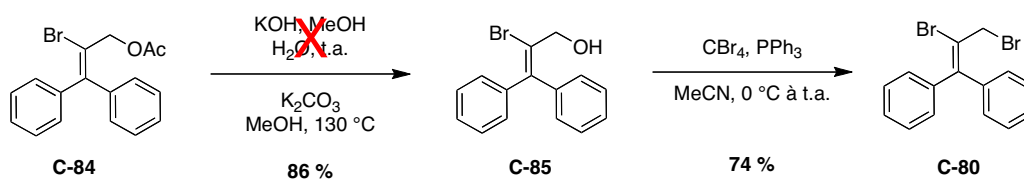


Schéma 138 Obtention du composé dibromé C-80

Via la voie traditionnelle

Compte tenu du faible rendement obtenu pour les alcools **C-87Z** et **C-87E**, nous avons décidé d'emprunter un autre chemin de synthèse plus "classique" (Schéma 139) :

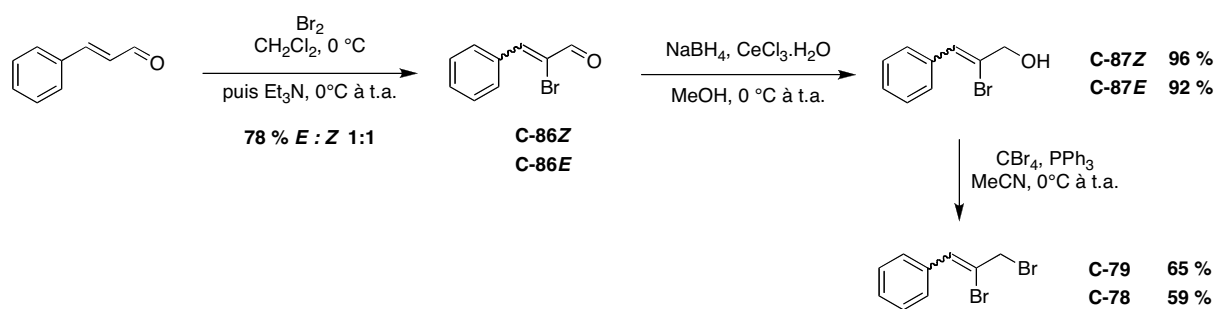


Schéma 139 Voie de synthèse des composés monophényles dibromés C-78 et C-79

La bromation du cinnamaldéhyde en position 2 par Br_2 conduit à l'obtention d'un mélange d'isomères **C-86E** et **C-86Z** que l'on peut séparer par chromatographie flash.⁷³ Après réduction de la cétone sous conditions de Luche ($\text{NaBH}_4 / \text{CeCl}_3$), l'alcool est soumis aux conditions d'Appel pour conduire aux composés dibromés **C-78** et **C-79** de configuration *E* et *Z*.

2.3.4.2. Synthèse des amines secondaires et des trifluoroacétamides

Les composés dibromés acycliques sont ensuite engagés dans une réaction de substitution nucléophile avec la *tert*-butylamine pour conduire aux amines secondaires correspondantes (Tableau 30), puis protégées par un groupement trifluoroacétyl pour conduire aux précurseurs trifluoroacétamides acycliques.

⁷³ Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Synlett*, **2008**, 2249–2252.

Tableau 30 Synthèse des précurseurs trifluoroacétamides acycliques

Substrats	Substitution	Rdt _{Subst} (%)	Protection	Rdt _{Prot} (%)
		75		83
C-78	C-88		C-91	
		82		88
C-79	C-89		C-92	
		83		93
C-80	C-90		C-93	

2.4. Activation C(sp³)-H des bromoalcènes

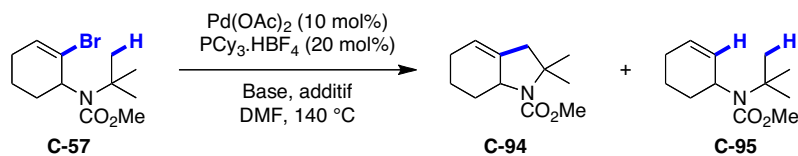
2.4.1. Travaux d'optimisation

Afin d'étudier la réaction nous en avons fait varier les différents paramètres.

2.4.1.1. Optimisation préliminaire

Nos premières études ont porté sur le précurseur *tert*-butyle **C-57** en utilisant les conditions développées pour les systèmes chlorés (Tableau 31). Dans le DMF, à 140 °C, en présence de carbonate de potassium, on observe majoritairement la formation du produit de déshalogénéation **C-95** avec des traces de produit cyclisé **C-94** (entrée 1). L'ajout d'acide pivalique, permet d'accroître la formation du produit cyclique attendu jusqu'à un rapport de 1 : 1 (mesuré par GC-MS, entrée 2).

Tableau 31 Optimisation sur le composé tert-butyle



Entrée	Base	Additif	Ratio C-94 : C-95 ^a
1	K ₂ CO ₃	-	1 : 9
2	K ₂ CO ₃	PivOH	1 : 1

^a Ratio mesuré par analyse GC-MS

2.4.1.2. Contrôle de la sélectivité produit cyclique / oléfine

Par la suite, nous avons effectué notre étude d'optimisation sur un autre substrat, afin d'analyser la sélectivité entre le produit cyclique attendu et les autres produits possibles. Le composé **C-96** a donc été choisi pour notre optimisation étant donné qu'il contient plusieurs types de liaisons C-H susceptibles d'être activées (Schéma 140): une liaison C(sp³)-H primaire (**H_a** → **C-96a**), une liaison C(sp³)-H tertiaire (**H_b** → **C-96b1** et **C-96b2**), deux liaisons C(sp³)-H secondaires (**H_c** → **C-96c** et **H_d** → **C-96d**) et deux liaisons C(sp²)-H (**H_e** → **C-96e**). L'objectif de notre optimisation sera de trouver des conditions sélectives pour le composé **C-96a**.

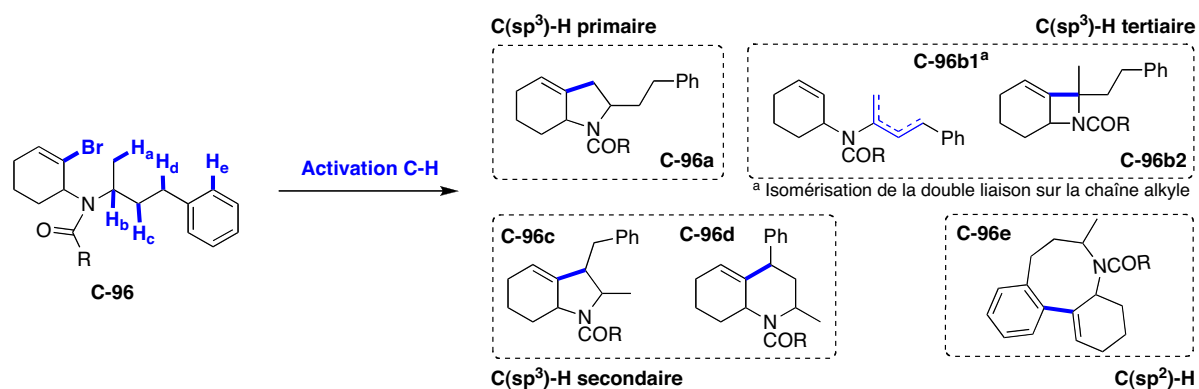


Schéma 140 Produits envisageables pour l'activation C-H du composé C-96

Il est important de préciser que les études d'optimisation présentées par la suite ont été effectuées sur le diastéréoisomères de configuration *syn*.

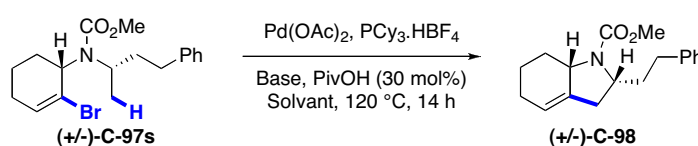
2.4.1.3. *Optimisation**Influence de la base et du solvant*

Les conditions appliquées aux précurseurs chlorés conduisant à des résultats peu satisfaisants pour le composé C-57, nous avons décidé d'utiliser les conditions de Fagnou²⁴ et Ohno²⁵ (

Tableau 32). Cela nous a permis d'obtenir le produit cyclique (+/-)-C-98c avec un rendement moyen de 56 % (entrée 2). D'autres carbonates ont été testés (K₂CO₃, Rb₂CO₃), mais les rendements obtenus restent assez faibles en particulier pour l'utilisation du carbonate de potassium (entrées 1 et 3).

L'utilisation du toluène au lieu du mésitylène conduit à une augmentation du rendement de 20 % (entrées 3 et 5) sauf dans le cas du carbonate de césium (entrée 4). Le Rb₂CO₃ donne le meilleur résultat (entrée 5, 67 % par analyse RMN ¹H et 66 % en rendement isolé). L'utilisation d'autres bases comme Na₂CO₃ ou Li₂CO₃ dans le toluène conduit à l'obtention du produit cyclique sous forme de trace (entrées 6 et 7). Les rendements moyens obtenus sont dû à la présence d'un mélange d'oléfine issu de l'isomérisation de la double liaison (Schéma 140).

Tableau 32 Utilisation de diverses bases carbonate pour l'activation C-H



Entrée	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Base (equiv)	Additif	Solvant	Rdt RMN ¹ H ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	K ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Mesitylene	30
2	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Cs ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Mesitylene	56
3	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Mesitylene	48
3	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	K ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluène	51
4	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Cs ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	61
5	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	67
6	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Li ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluène	Trace
7	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Na ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	Trace

^a Rendement RMN ¹H sur le mélange brut en utilisant le trichloroéthylène comme étalon externe.

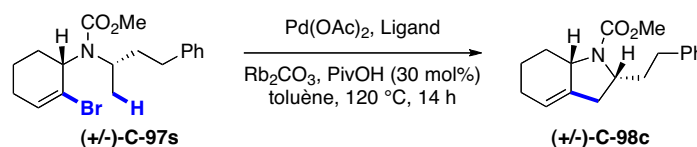
^b Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate.

Influence de la phosphine

Plusieurs familles de phosphines ont été testées (

Tableau 33). Les trialkylphosphines PCy₃ et P^{*i*}Pr₃ très efficaces pour la formation d'indanes, conduisent à de faibles rendements dans le cas présent (entrées 2 et 3). L'utilisation de P(*t*-Bu)₂Me permet d'obtenir le produit cyclique avec un bon rendement (entrée 4). Des triarylpshosphines ont aussi été testées, mais sont inefficaces dans le cas présent (entrées 5 - 7). Les biarylpshosphines de Buchwald se sont montrées tout aussi inefficaces pour ce type de réaction (entrées 8 - 10).

Tableau 33 Utilisation de diverses familles de ligands



Entrée	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Base (equiv)	Additif	Solvant	Rdt RMN ¹ H ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	67
2	Pd(OAc) ₂ (10)	P ^{<i>i</i>} Pr ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	45
3	Pd(OAc) ₂ (10)	P ^{<i>i</i>} Pr ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	45
4	Pd(OAc) ₂ (10)	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	61
5	Pd(OAc) ₂ (10)	PPh ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	18
6	Pd(OAc) ₂ (10)	P(<i>o</i> -tol) ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	0
7	Pd(OAc) ₂ (10)	F-TOTP(20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	0
8	Pd(OAc) ₂ (10)	CyJohnPhos(20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	7
9	Pd(OAc) ₂ (10)	DavePhos(20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	Trace
10	Pd(OAc) ₂ (10)	S-Phos(20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	12

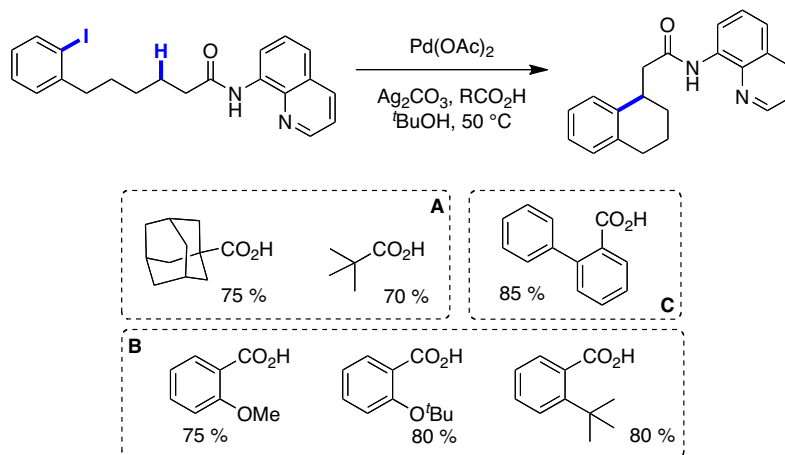
^a Rendement RMN 1H sur le mélange brut en utilisant le trichloroéthylène comme étalon externe.

^b Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate.

Les acides carpholiques

Chen *et coll.* ont développé une réaction de β -arylation d'amides (Schéma 141).⁷⁴ Plusieurs acides ont été testés sur cette réaction avec des résultats assez comparables.

⁷⁴ Feng, Y.; Wang, Y.; Landgraf, B.; Liu, S.; Chen, G. *Org. Lett.* **2011**, *12*, 3414-3417.

Schéma 141 Réaction d'arylation C(sp³)-H en présence d'acide *ortho*-phénylbenzoïque

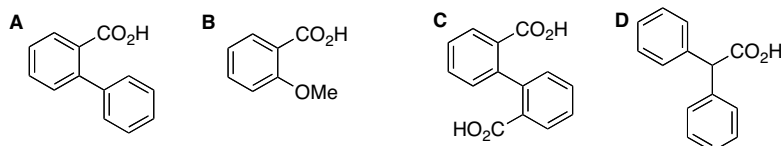
Parmi tous les acides testés dans nos conditions (Tableau 34), l'acide pivalique présente la meilleure efficacité pour notre réaction. Parmi les acides testés, hormis l'acide pivalique, l'acide biphenylique (**A**) conduit au meilleur résultat (entrée 2), suivi de l'acide 2-methoxybenzoïque (**B**, entrée 3). En revanche, l'utilisation de l'acide diphenique (**C**) et l'acide 2,2-diphénylacétique (**D**) entraînent une diminution du rendement (entrées 4 et 5).

Tableau 34 Influence de l'acide carboxylique

Entrée	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Base (equiv)	Additif	Rdt RMN ¹ H ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	67
2	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	A	53
3	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	B	47
4	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	C	38
5	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	D	33

^a Rendement RMN ¹H sur le mélange brut en utilisant le trichloroéthylène comme étalon externe.

^b Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate.



Influence des paramètres quantitatifs

Enfin, nous avons modifié les paramètres de concentration, la charge catalytique et le nombre d'équivalents de base (

Tableau 35). L'augmentation de la concentration du milieu entraîne une baisse de rendement pour le produit cyclisé (entrée 2). La charge catalytique a été abaissée à 5 % (entrée 3), et 2.5 % (entrée 4), mais elle s'accompagne d'une diminution du rendement (56 % et 45 % respectivement). Une diminution ou une augmentation du nombre d'équivalents de base (entrées 5 et 6) contribue aussi à la diminution du rendement.

Tableau 35 Influence des paramètres quantitatifs

Entrée	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Base (equiv)	Additif	Solvant	Rdt RMN ¹ H ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene (0,2 M)	67
2	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (20)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene (0,5 M)	55
3	Pd(OAc) ₂ (5)	PCy ₃ ^b (10)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	56
4	Pd(OAc) ₂ (2,5)	PCy ₃ ^b (5)	Rb ₂ CO ₃ (2)	PivOH	Toluene	45
5	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (1,3)	PivOH	Toluene	43
6	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ ^b (20)	Rb ₂ CO ₃ (3)	PivOH	Toluene	52

^a Rendement RMN 1H sur le mélange brut en utilisant le trichloroéthylène comme étalon externe.

^b Introduit dans la réaction en tant que sel tétrafluoroborate.

Les conditions optimales retenues pour la suite de notre étude sont donc les suivantes : Pd(OAc)₂ / PCy₃ / Rb₂CO₃ / PivOH / Toluène / 120 °C étant donné qu'elles permettent une synthèse sélective du produit cyclique par rapport au mélange d'oléfines (Schéma 142).

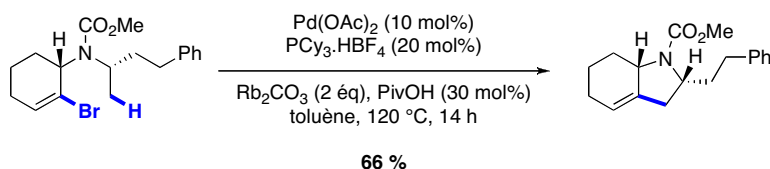


Schéma 142 Conditions optimales pour l'activation C-H de bromoalcènes

2.4.2. Activation C(sp³)-H des précurseurs cycliques

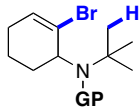
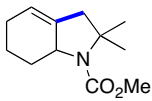
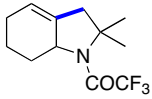
2.4.2.1. Formations d'hexahydroindoles

Application aux précurseurs tert-butyles

Dans les conditions standards définies précédemment, nous avons étudié la réactivité des substrats NCO₂Me (**C-57**) et NCOCF₃ (**C-58**) (

Tableau 36).

Tableau 36 Activation C-H des précurseurs tert-butyles

Substrats	Produits	Rdt (%)
 C-57 GP = -CO ₂ Me	 C-94 CO ₂ Me	95
C-58 GP = -COCF ₃	 C-100 COCF ₃	73

L'activation C(sp³)-H des composés possédant deux méthyles diastérotopes en α de l'azote **C-57** et **C-58** conduit à la formation de deux diastéréoisomères (Schéma 143). Afin d'évaluer une quelconque influence du groupement protecteur sur la diastéréosélectivité de la réaction, nous avons engagé les précurseurs carbamate **C-101** et trifluoroacétamides **C-62** - **C-64** dans la réaction (

Tableau 37).

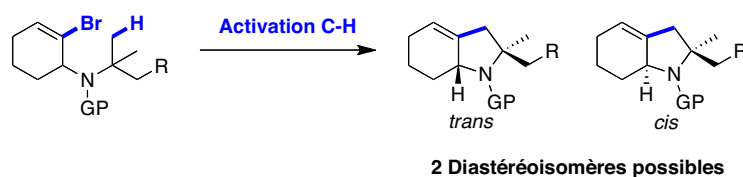
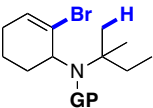
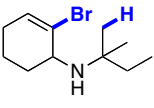
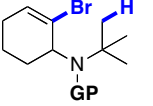
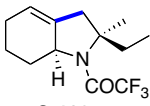
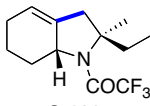
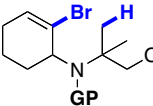
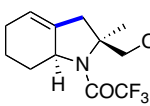
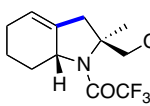
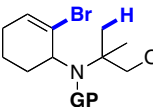
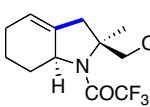
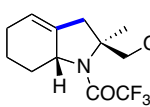


Schéma 143 Formation de diastéréoisomères par activation de méthyles diastérotopes

Le carbamate **C-101** est faiblement soluble dans le solvant de la réaction (le toluène), et conduit après réaction à la formation de l'amine secondaire **C-37**. Les trifluoroacétamides **C-62** - **C-64** présentant une meilleure solubilité dans le toluène ont donné de meilleurs résultats. Les rendements obtenus pour ces substrats sont moyens, avec 68 % pour le mélange inséparable des diastéréoisomères **C-102c** et **C-102t** avec un groupement éthyle, 51 % pour le mélange de **C-103c** et **C-103t** présentant un alcool protégé par un groupement benzyle et 54 % lorsqu'il est protégé par un groupement PMB (**C-104c** et **C-104t**).

Tableau 37 Obtention de diastéréoisomères par activation C-H de méthyles diastérotopes

Substrats	Produits	Rdt (%)	r.d.
 C-101 GP = -CO ₂ Me		-	-
 C-62 GP = -COCF ₃	 C-102c	 C-102t	68 ^a 2 : 1
 C-63 GP = -COCF ₃	 C-103c	 C-103t	51 ^a 3 : 1
 C-64 GP = -COCF ₃	 C-104c	 C-104t	54 ^a 3 : 1

^a Obtention d'un mélange de diastéréoisomères inséparables

Dans les trois cas, les diastéréoisomères n'ont pu être séparés, et nous avons pu déterminer la configuration du diastéréoisomère majoritaire par analyse RMN NOESY. La différence de diastéréosélectivité observée entre les précurseurs **C-62** et **C-63 / C-64** peut s'expliquer par l'encombrement du groupement en β de l'azote (-Me vs. -Et ou -OBn / -OPMB). En revanche, cet encombrement peut aussi expliquer les plus faibles rendements obtenus pour ces derniers.

Activation aux précurseurs oxxyiques

La formation de trois produits est envisageable pour les composés isopropyles : les deux diastéréoisomères issus du couplage C - C (**A** et **B**) et l'oléfine **C** issue de la β-H-élimination (Schéma 45).

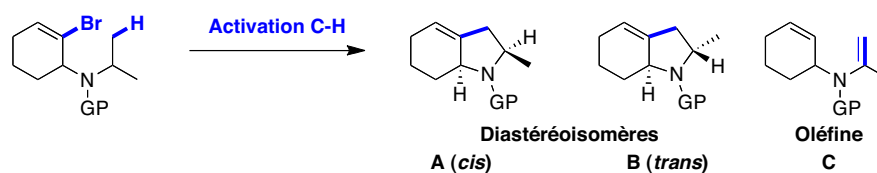


Schéma 144 Produits envisagés pour l'activation C-H du précurseur isopropyle

Dans les conditions de la réaction, le précurseur carbamate **C-57** conduit à l'obtention du produit **C-105c** attendu (rendement isolé de 40 %), en mélange avec une quantité importante d'oléfine **C-105o** (quasiment 1 : 1). Le composé trifluoroacétamide **C-58** donne une conversion complète et un rendement de 75 %. Dans les deux cas, un seul diastéréoisomère est obtenu en fin de réaction.

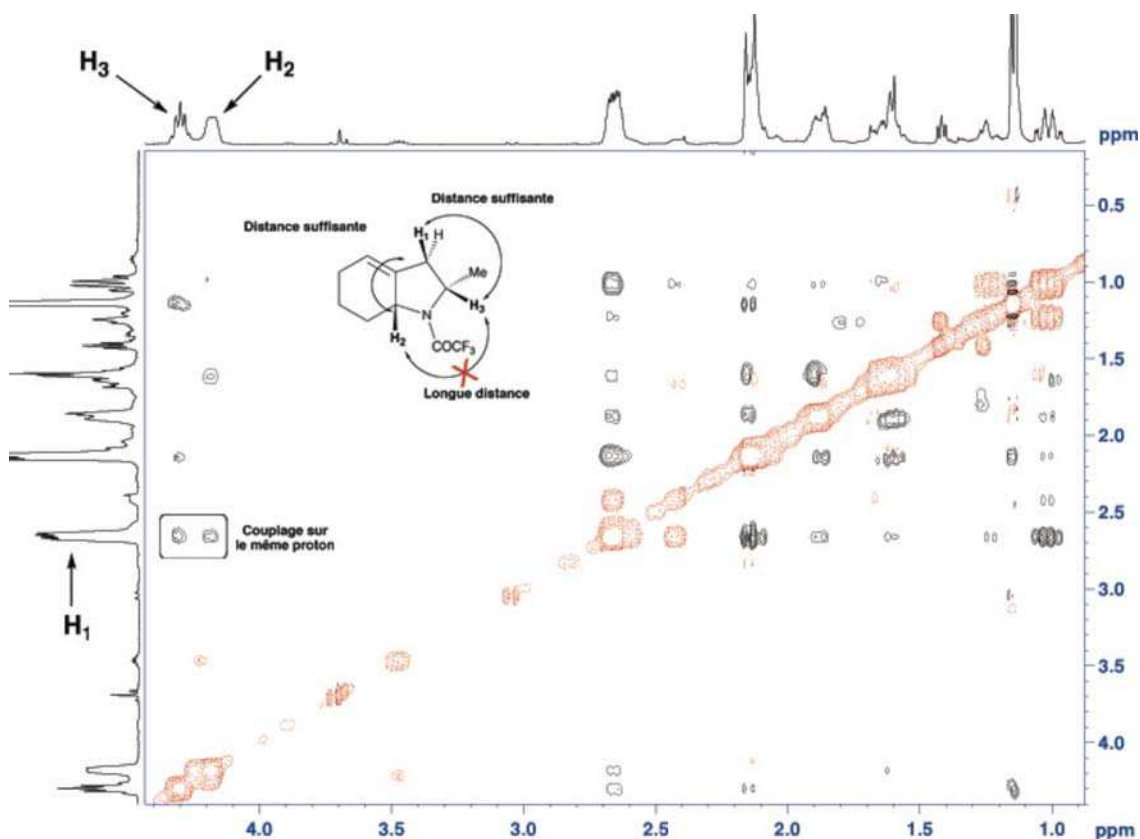
Tableau 38 Application aux précurseurs isopropyles carbamate et trifluoroacétamide

Substrats	Produits	Rdt (%)	r.d.
 C-57 GP = -CO ₂ Me	 C-105c	40	> 95 : 5
	 C-105o		
 C-58 GP = -COCF ₃	 C-106c	75	> 95 : 5

La configuration du diastéréoisomère majoritaire *cis* a été déterminée par RMN NOESY (Schéma 46).

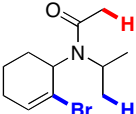
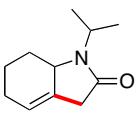
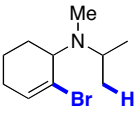
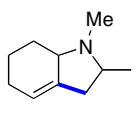
Dans le cas précédent (

Tableau 37), les diastéréosélectivités observées peuvent être dues aux interactions stériques entre le cyclohexène et le méthyle, l'éthyle ou la chaîne CH₂OR (R = Bn ou PMB) en α de l'azote. D'après les résultats obtenus, les diastéréoisomères majoritaires correspondent aux configurations où l'hydrogène est en *cis* par rapport au groupement méthyle (le moins encombré). De la même manière pour les substrats isopropyles (Tableau 38), l'interaction stérique entre les hydrogènes en α de l'azote est moins importante qu'une interaction hydrogène - méthyle.

Schéma 145 Détermination de la configuration du diastéréoisomère majoritaire *cis* par RMN NOESY

Dans la même série, un résultat non anticipé est obtenu sur le dérivé acétamide **C-59** (Tableau 39). En effet, celui-ci conduit au lactame **C-107** issu de l'activation C(sp³)-H du méthyle en α du carbonyle. Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande acidité de ces protons plus facilement activables. Ce phénomène a été observé sur toute une série de substrats acétamides synthétisés par Mademoiselle Alice Lefranc (stage de M2).

Tableau 39 Activation C-H des précurseurs amide et amine

Substrats	Produits	Rdt (%)
 C-59	 C-107	87
 C-108		0

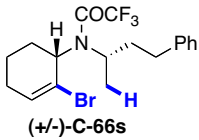
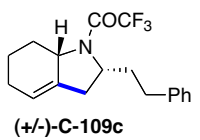
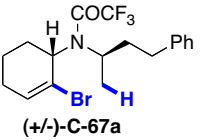
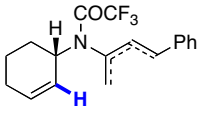
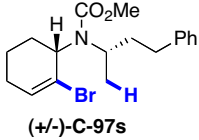
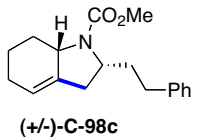
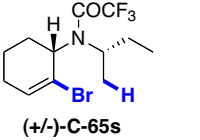
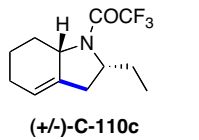
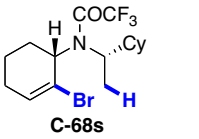
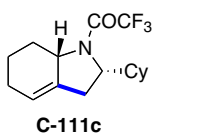
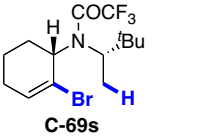
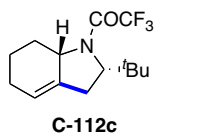
Dans le cas d'un groupement méthyle sur l'azote (**C-108**), aucune réaction n'est observée.

Application aux couples de diastéréoisomères

Nous avons vu précédemment que l'utilisation d'amines chirales dans l'étape de substitution du composé dibromé **C-12** a permis de synthétiser plusieurs couples de diastéréoisomères qui ont pu être séparés. Cela nous a permis de tester la réactivité de chacun des diastéréoisomères pour certains substrats.

Le composé trifluoroacétamide (+/-)-**C-66s** engagé dans la réaction donne le produit cyclique (+/-)-**C-109c** de configuration *cis* avec un rendement de 71% contre 66% pour son analogue carbamate (+/-)-**C-97s** (Tableau 40). Dans les mêmes conditions le trifluoroacétamide *anti* (+/-)-**C-67a** donne un mélange de produits oléfiniques (l'analyse RMN ¹H permet d'observer la présence de plusieurs signaux oléfiniques entre 5,5 et 7,0 ppm), sans pour autant qu'il soit possible d'exclure la présence du produit cyclique de configuration *trans*.

Tableau 40 Différence de réactivité entre les diastéréoisomères et sélectivité de l'activation C-H

Substrats	Produits	Rdt (%)	Substrats	Produits	Rdt (%)
 (+/-)- C-66s	 (+/-)- C-109c	71	 (+/-)- C-67a	 Mélange d'oléfines	
 (+/-)- C-97s	 (+/-)- C-98c	66	 (+/-)- C-65s	 (+/-)- C-110c	74
 C-68s	 C-111c	70	 C-69s	 C-112c	75

L'utilisation d'un substrat méthyle - éthyle (+/-)-**C-65s** ou méthyle - cyclohexyle (+/-)-**C-68s** nous permet de confirmer la régiosélectivité attendue pour le carbone primaire le plus proche du brome. De même, le substrat méthyle - *tert*-butyle (+/-)-**C-69s** ne donne qu'un seul produit, *i.e.* le cycle à 5 chaînons, suggérant qu'un intermédiaire palladacyclique à 7 chaînons est défavorisé par rapport à un palladacycle à 6 chaînons.

L'utilisation d'un groupement cyclohexyle (**C-74**) ne conduit pas au tricyclic **C-113** attendu comme dans les travaux d'Ohno²⁵ et de Kündig²⁶ (Schéma 146). L'analyse RMN du brut

réactionnel suggère une aromatisation du système, mais la réaction n'étant pas sélective, nous n'avons pu confirmer ce résultat.

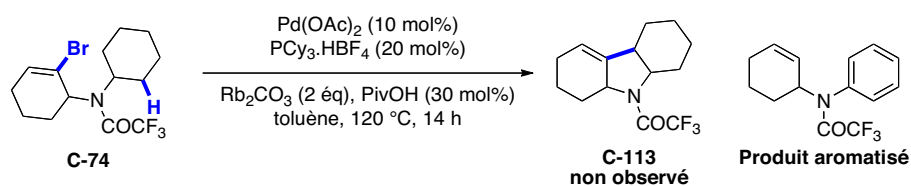


Schéma 146 Activation C-H du composé cyclohexyle

La présence d'un groupement phényle en α de l'azote ((+/-)-**C-71A** et (+/-)-**C-71B**) conduit à la formation majoritaire du tricyclique ((+/-)-**C-114** et (+/-)-**C-115**) issu de l'activation $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ sur l'aryle (Tableau 41). Un des diastéréoisomères mène à un mélange oléfine ((+/-)-**C-114o**) / tricyclique ((+/-)-**C-114**) 1 : 5 tandis que l'autre conduit uniquement à la formation du produit tricyclique ((+/-)-**C-115**). Dans les deux cas, il nous a été impossible de déterminer la configuration des réactifs ou des produits formés.

Tableau 41 Activation $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ favorable pour la formation de composés tricycliques

Substrats	Produits	Rdt (%)	
 (+/-)- C-71A	 (+/-)- C-114o	 (+/-)- C-114	1 : 5 81
 (+/-)- C-71B	 (+/-)- C-115		84

L'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ tolère la présence d'un alcool protégé par un groupement benzyle ((+/-)-**C-72s**) ou PMB ((+/-)-**C-73s**) (Schéma 147) et conduit aux produits cycliques (+/-)-**C-116c** et (+/-)-**C-117c** correspondants avec un très bon rendement. Ce résultat nous permet d'envisager une protection pour l'alcool de la chaîne alkyle dans la synthèse ultérieure d'un intermédiaire de l'aérogénosine (R_1). Un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) semble être le meilleur choix étant donné qu'il est possible de le rompre avec du DDQ, ce qui ne devrait pas affecter le reste de la molécule.

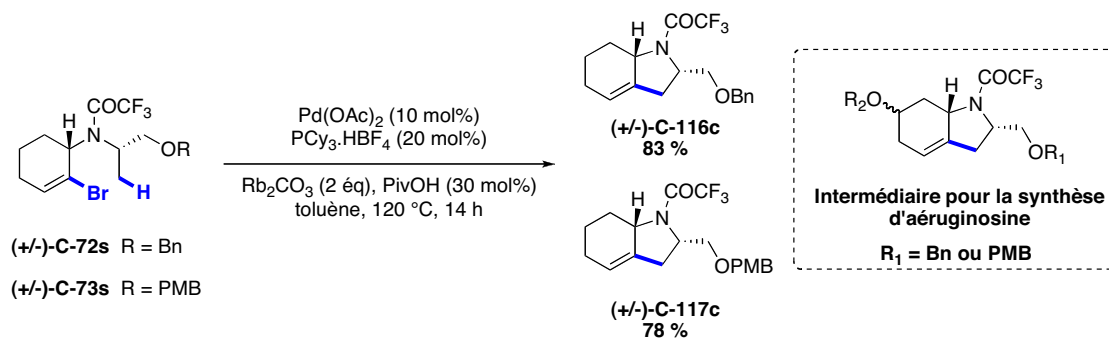


Schéma 147 Activation C-H d'un précurseur fonctionnalisable

2.4.2.2. Activation C(sp³)-H de dérivés cycloalcènes

La présence d'un groupement méthyle sur la double liaison du cyclohexène n'affecte pas le résultat de la réaction (73 % pour **C-120** par rapport à 75 % pour **C-58**). En revanche, l'utilisation de trifluoroacétamides à 5 (**C-76**) et à 7 chaînons (**C-77**) ne conduit pas à la formation des produits **C-118** et **C-119** souhaités.

Tableau 42 Activation C-H de divers précurseurs cycliques

Substrats	Produits	Rdt (%)	Substrats	Produits	Rdt (%)
 C-76	 C-118	0	 C-75	 C-120	73
 C-77	 C-119	traces			

Dans le cas du cycle à 5 chaînons, étant donné la faible stabilité du trifluoroacétamide **C-76** constatée, il est probable que ce dernier ou que le produit cyclique **C-118** se dégrade au cours de la réaction.

Pour l'activation C-H du précurseur **C-77**, l'analyse RMN ¹H montre des traces de produit cyclique **C-119** avec la présence majoritaire d'un produit secondaire qu'il n'a pas encore été possible d'identifier.

2.4.3. Activation $C(sp^3)$ -H sur les précurseurs acycliques

2.4.3.1. Composés monophényles

Nous avons appliqué nos conditions optimisées aux précurseurs acycliques. Pour les composés monophényles **C-91** (*E*) et **C-92** (*Z*), des mélanges de produits complexes et inséparables sont obtenus. Cependant, la présence d'un singulet avec un déplacement chimique de 9,45 ppm sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel suggère la formation d'un allène (**C-120**, Schéma 148).

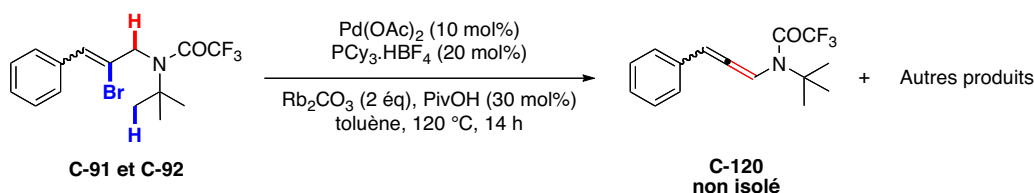


Schéma 148 Activation d'un précurseur acyclique monophényle

Le mécanisme qui permettrait d'expliquer la formation de ce produit est le suivant (Schéma 149): addition oxydante de la liaison C-Br au palladium, suivie d'une β -H-élimination pour conduire à l'allène **C-120**.

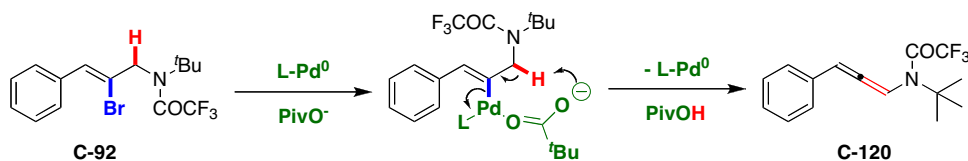


Schéma 149 Mécanisme proposé pour la formation d'allènes

2.4.3.2. Composé diphényle

Nous avons synthétisé le précurseur acyclique diphényle **C-93** dont la structure devrait conduire à la formation d'un allène stabilisé. Dans les conditions de la réaction, nous

obtenons effectivement la formation sélective de l'allène avec un rendement de 77 % (Schéma 150).

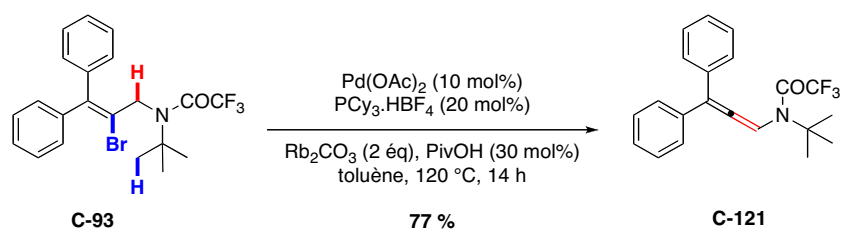


Schéma 150 Obtention d'un allène stable par activation C-H du précurseur acyclique diphenyle

Pour résumer, ces précurseurs acycliques ne nous ont pas permis d'obtenir les produits cycliques attendus. La présence de protons en α de l'azote conduit à des réactions secondaires comme la formation d'allènes. Pour empêcher la formation de ces allènes, il serait intéressant de placer une fonction carbonyle en α de l'azote (Schéma 151). Ce type de précurseur donnerait un accès à des lactames à 5 chaînons.

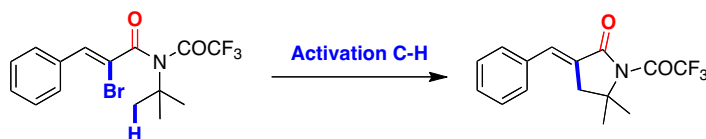


Schéma 151 Activation C-H envisagée pour les précurseurs acycliques

2.5. Accès aux aéruginosines

2.5.1. Généralités

Les aéruginosines sont des produits naturels issus de l'algue bleue *Microcystis aeruginosa*, possédant un cœur aminoacide bicyclique, le 2-carboxy-6-hydroxyoctahydroindole (Schéma 152).

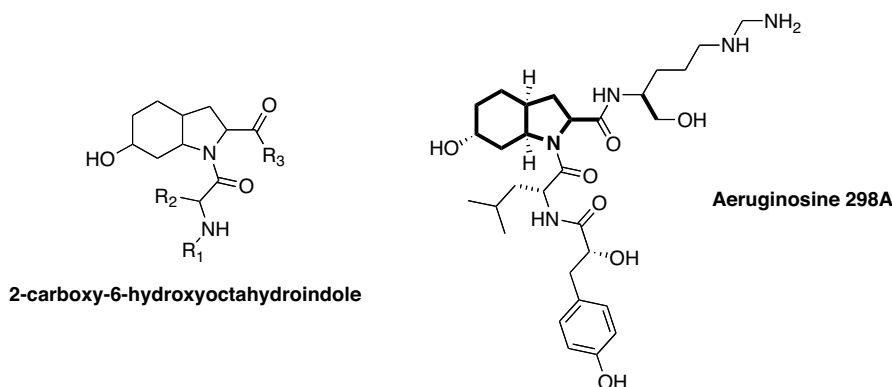


Schéma 152 Représentation générale de la famille des aéruginosines et structure de l'aéruginosine 298A

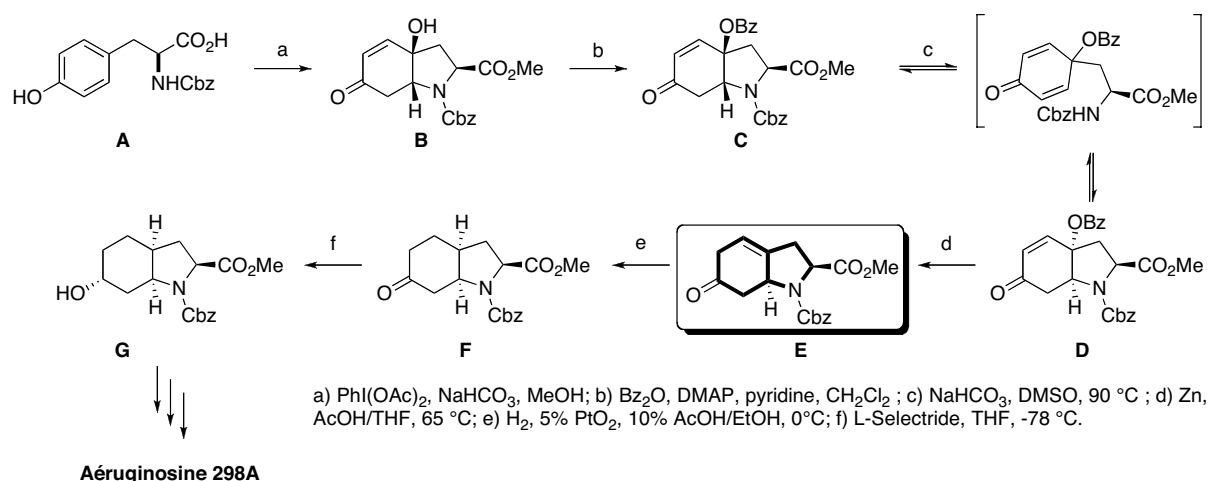
Ces composés présentent une forte activité biologique pour l'inhibition de sérines protéases en particulier la thrombine et la trypsine, qui ont une action sur le mécanisme de coagulation du sang. Plusieurs synthèses ont été mises en œuvre pour la préparation de ces composés actifs, en particulier celle de Wipf, qui passe par un intermédiaire présentant un motif hexahydroindole.⁵⁷

2.5.2. Synthèse de l'aéruginosine par Wipf

Nous concentrerons nos études sur la synthèse de Wipf et Methot, qui ont développé une voie conduisant à la préparation de l'Aéruginosine 298 A (Schéma 153-E).⁷⁶

Le dérivé de l'acide aminé Cbz-L-Tyr-OH (**A**) est oxydé en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. L'utilisation de conditions basiques permet d'obtenir le diastéréoisomère majoritaire bicyclique (**B**). Après protection de l'alcool par un groupement benzoate, le produit (**C**) est isomérisé dans des conditions basiques pour conduire au diastéréoisomère *cis* (**D**) le plus stable (r. d. = 1,6 : 1). La réduction du groupement benzoate d'ester en présence de poudre de zinc conduit à la cétone β,γ -insaturée (**E**), qui est ensuite hydrogénée pour donner l'octahydroindole (**F**) avec la jonction de cycle en *cis*. La réduction diastéréosélective en l'alcool (**G**) suivi du couplage des deux chaînes peptidiques sur l'amine et l'acide déprotégés conduisent à l'aéruginosine.

⁷⁶ Wipf, P.; Methot, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4213-4216.

Schéma 153 Voie de synthèse pour la formation de l'aéroginsine 298A par Wipf *et coll.*

2.5.3. Synthèse du précurseur

Suite à nos travaux sur la synthèse et l'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de nos précurseurs non aromatiques, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un intermédiaire hexahydroindole qui pourrait conduire au noyau octahydroindole des aéroginsines (Schéma 154).

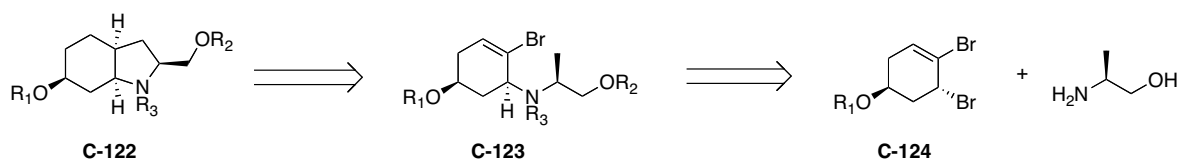


Schéma 154 Etude de l'orthogonalité des groupements protecteurs sur les sites fonctionnalisables

On peut envisager de construire le noyau octahydroindole **C-122** après cyclisation par activation C-H du précurseur bromé **C-123** et hydrogénation de la double liaison sur le cyclohexène. Précédemment, il a été vu que les conditions optimales de l'activation C-H tolèrent la présence de groupements benzyliques (-Bn ou -PMB) sur l'alcool de la chaîne ainsi qu'un groupement trifluoroacétyle sur l'amine secondaire.

Le composé **C-123** peut être obtenu par substitution nucléophile du composé dibromé **C-124** par le L-alaninol. Lors de la synthèse des substrats cycliques (p.120), la substitution nucléophile de l'alaninol racémique sur le composé dibromé **C-12** a conduit sélectivement à

l'amine secondaire **C-49** avec un bon rendement sans protection préalable de la fonction alcool.

L'objectif sera donc de trouver une voie de synthèse pour la préparation du cyclohexène dibromé **C-124** avec une fonction alcool protégée par un groupement qui se rompt de manière orthogonale par rapport aux deux autres groupements protecteurs (-COCF₃ et PMB / Bn) comme par exemple un groupement silyle (R₁ = -SiR₃). La configuration de l'alcool OR₁ pourra être ajusté ultérieurement à **C-122** en fonction des stéréosélectivités observés au cours de la synthèse.

2.5.3.1. "Bromation-réduction-bromation" ou expansion de cycle

Notre étude s'est orientée vers la synthèse du précurseur dibromé **C-12**. La voie "bromation – réduction – bromation", nécessitant un précurseur de type énone très instable, nous avons opté pour une route par expansion de cycle. De plus, après les étapes de cyclopropanation – ouverture électrocyclique, le composé dibromé obtenu présente une symétrie ne conduisant pas à la formation de régioisomères (Schéma 155).

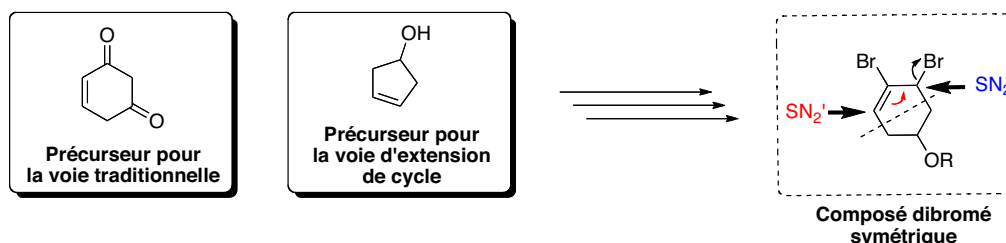


Schéma 155 Précurseurs envisagés pour chacune des voies

Le chemin de synthèse envisagé s'effectue par les réactions cyclopropanation - ouverture électrocyclique. Cependant l'intermédiaire comporte trois carbones asymétriques conduisant à la formation de huit stéréoisomères. Il est donc nécessaire de contrôler au moins deux des trois centres asymétriques.

2.5.3.2. Synthèse énantiosélective

Le précurseur à synthétiser contient trois centres asymétriques C_1^* , C_2^* et C_3^* (Schéma 156), qu'il est important de contrôler lors de notre synthèse. Les centres asymétriques C_1^* et C_2^* devront être contrôlés durant la synthèse du composé dibromé tandis que C_3^* dépend du composé alaninol commercial utilisé.

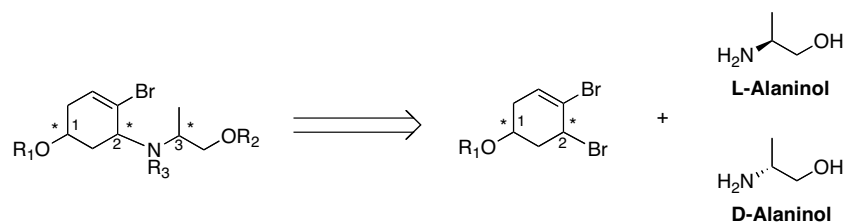


Schéma 156 Contrôle des centres asymétriques

La synthèse du précurseur dibromé passant par la réaction d'expansion de cycle, l'étape de cyclopropanation doit être diastéréosélective. Suivant les travaux de Ghosh *et coll.* montrant que la dihydroxylation de l'alcool avec un groupement silyle encombré ($-\text{Si}^i\text{BuPh}_2$) permet d'obtenir majoritairement le diastéréoisomère de configuration *trans* (Schéma 157-B),⁷⁷ nous avons supposé qu'un groupement protecteur assez encombré sur l'alcool conduirait à la formation majoritaire d'un seul diastéréoisomère (Schéma 157-A).

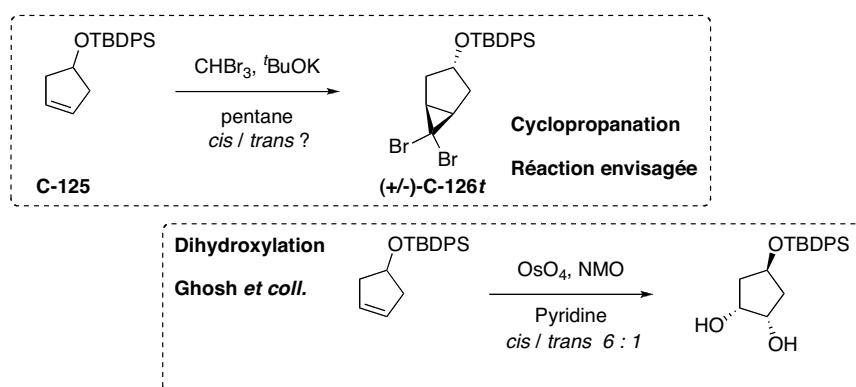


Schéma 157 Contrôle de la diastéréosélectivité de la cyclopropanation

⁷⁷ Ghosh, A. K.; Gemma, S.; Takayama, J.; Baldrige, A.; Leshchenko-Yashchuk, S.; Miller, H. B.; Wang, Y.-F.; Kovalevsky, A. Y.; Koh, Y.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3703.

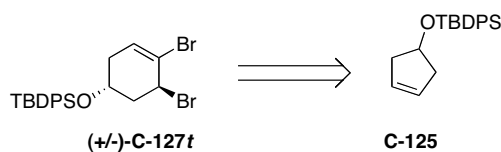
2.5.3.3. Synthèse du précurseur dibromé **C-127**

Schéma 158 Synthèse du composé dibromé à partir du composé alcool protégé

L'obtention du composé dibromé par la réaction d'expansion de cycle s'effectue à partir du cyclopentène **C-125** (Schéma 158), qui sera synthétisé selon le chemin suivant :

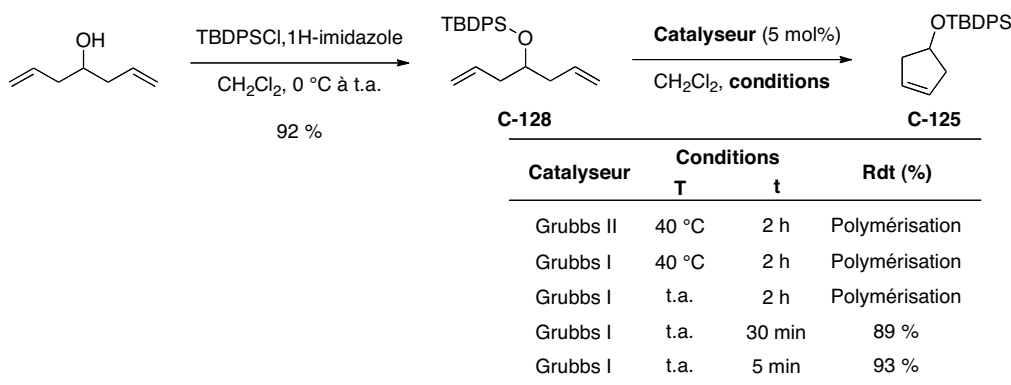


Schéma 159 Protection et optimisation de la RCM

La synthèse commence par la protection du 1,6-heptadien-4-ol par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) pour obtenir l'éther silylé **C-128** (Schéma 159). Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction de métathèse cyclisante (RCM) pour donner le composé cyclique **C-125**. Plusieurs conditions ont été testées, et l'utilisation du catalyseur de Grubbs I à température ambiante pendant 5 min dans le DCM donne de bons résultats. L'utilisation du catalyseur 1^{ère} et 2^{nde} génération à des températures élevées ou à des temps de réaction trop longs favorise la réaction d'ouverture puis de polymérisation par métathèse (Ring Opening Metathesis Polymerization, ROMP).⁷⁷

Le cyclopentène **C-125** est ensuite engagé dans la réaction de cyclopropanation (Tableau 43). Dans les conditions standards, les produits attendus **C-126t**, **C-127t** ou le produit de départ ne sont pas observés (entrée 1). Dans les conditions NaOH / TEAC / 60 °C (TEAC = chlorure

de triéthylbenzylammonium),⁷⁰ l'intermédiaire cyclopropane **C-126** n'est pas observé. Le cyclohexène **C-127** est obtenu directement et isolé avec un rendement moyen de 45 % et un ratio *trans* / *cis* de 8 : 1 (entrée 2). L'activation par les ultrasons⁷⁹ à la place d'une activation thermique permet d'isoler le cyclopropane **C-126** (entrées 3 et 4). L'ouverture électrocyclique du cyclopropane **C-126** conduit à une bonne diastéréosélectivité si l'on chauffe le mélange à 45 °C pendant 4 h puis à 130 °C pendant 1 h (entrée 3). En revanche, si le cyclopropane est chauffé directement à 130 °C, une diminution de la diastéréosélectivité est observée (entrée 4).

Tableau 43 Optimisation de la réaction de cyclopropanation

Entrée	Conditions	C-126	Rdt _{C-127} (%)	r. d. ^a C-127t : C-127c
1	t-BuOK 0 °C à t.a.	non isolé	dégradation	-
2	NaOH, TEBAC 60 °C	non isolé	45	8 : 1
3	NaOH, TEBAC ultrasons	isolé	73 ^b	8 : 1
4		isolé	78 ^c	4 : 1

^a Détermination du ratio des diastéréoisomères par RMN ¹H.

^b Ouverture électrocyclique à 45 °C pendant 6 h, puis 130 °C pendant 1 h.

^c 130 °C pendant 1 h.

^d Configuration *trans* du diastéréoisomère majoritaire déterminée par RMN NOESY

Ainsi, le composé dibromé a pu être synthétisé en 3 étapes avec un rendement global de 62 % et un mélange de diastéréoisomères inséparables dans un ratio de 8 : 1 (Schéma 160).

⁷⁹ Banwell, M. G.; Ma, X.; Taylor, R. M.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4959 - 4961.

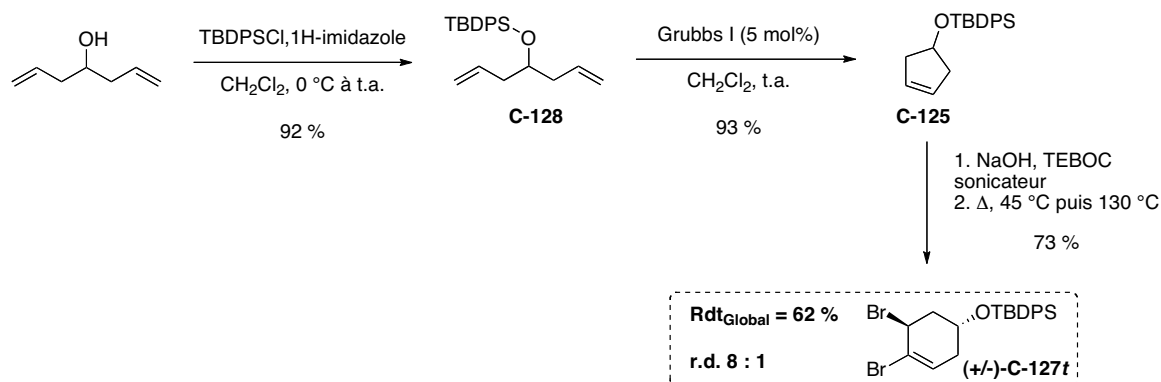


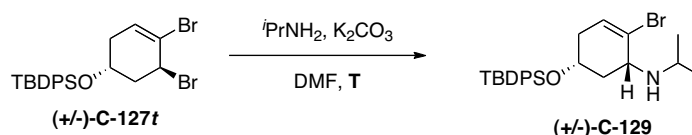
Schéma 160 Voie de synthèse pour la préparation du composé dibromé

2.5.3.4. Substitution nucléophile et protections

Substitution nucléophile

Par la suite, nous avons testé plusieurs conditions de substitution nucléophile pour la formation de l'amine isopropylique modèle (+/-)-C-129, malheureusement celle-ci est obtenue avec un rendement moyen dans les conditions standards (Tableau 44, entrée 1). L'augmentation de la température à 90 °C nous a conduit à l'obtention d'un mélange complexe contenant le produit attendu dans un rendement de 35 % (entrée 2). Nous avons alors envisagé d'effectuer la substitution nucléophile à température ambiante pendant 12 h, puis d'augmenter la température à 90 °C. L'amine est alors obtenue avec un rendement de 89 % (entrée 3).

Tableau 44 Optimisation de la substitution nucléophile avec l'isopropylamine



Entrée	T	Rdt (%)
1	t. a.	53
2	90 °C	35
3	t.a. puis 90 °C	89

Dans les conditions optimales, la substitution nucléophile S_N2 ou S_N2' du L-alaninol sur le composé racémique dibromé (+/-)-C-127, conduit au mélange de diastéréoisomères

énantiopurs **C-130s** (*syn*) et **C-130a** (*anti*) inséparables avec un rendement de 85 % (Schéma 161).

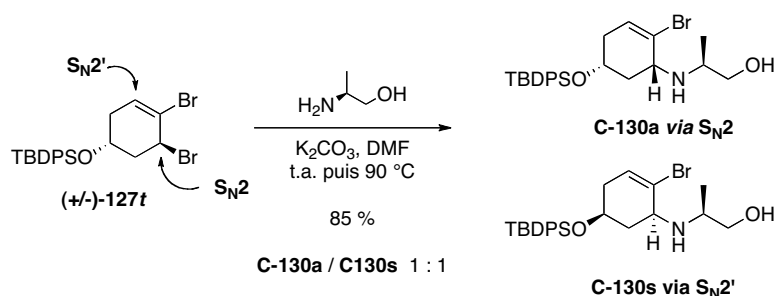


Schéma 161 Formation des diastéréoisomères C-130s *syn* et C-130a *anti* énantiopurs

Protr' tiod dr dad ooadr α 'haidr αtéraα

Deux jeux de conditions ont été évalués pour l'insertion du groupement PMB sur l'alcool libre (Tableau 45). L'utilisation de NaH en présence de PMBCl dans le DMF conduit à la rupture du groupement TBDPS et à la formation des diastéréoisomères avec des groupements PMB sur les deux oxygènes (**C-131s** et **C-131a**). Des conditions plus douces ont aussi été testés : l'utilisation du couple iodure de sodium / PMBCl a permis d'obtenir les deux diastéréoisomères attendus **C-132s** et **C-132a** avec un bon rendement. Malheureusement, la séparation des deux stéréoisomères n'a pas pu être effectuée.

Tableau 45 Protection de l'alcool avec un groupement PMB

Conditions	Produits	Rdt (%)
NaH, PMBCl DMF, t.a.	 C-131a	82
	 C-131s	
Nal, PMBCl Acetone, 0 °C à t.a.	 C-132a	isolé
	 C-132s	

Faute de temps, la synthèse n'a pas pu être poursuivie. Deux étapes sont à l'étude: protection de l'amine secondaire avec un groupement trifluoroacétyle (**C-133**) suivie de l'activation C(sp³)-H du composé *syn* conduisant au motif hexahydroindole **C-134c** de configuration *cis* (Schéma 161).

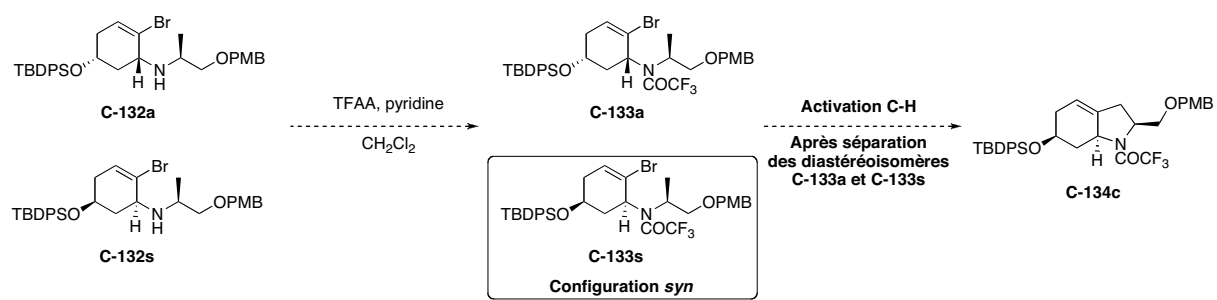


Schéma 162 Etapes restantes pour la formation du noyau hexahydroindole C-134

2.6. Conclusion et perspectives

L'étude de l'alcénylation C(sp³)-H de systèmes cycliques a conduit à l'obtention de conditions efficaces pour la synthèse d'hexahydroindoles (Schéma 163).

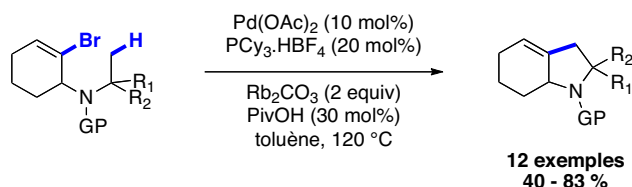


Schéma 163 Conditions optimales pour la formation d'hexahydroindoles par activation C(sp³)-H

Ce système optimal présente diverses sélectivités :

- La réaction est sélective sur les carbones primaires proches de l'atome de brome (**H₁**) par rapport aux autres carbones primaires (**H₁'**) ainsi que secondaires (**H₂**) et tertiaires (**H₃**) (Schéma 164).

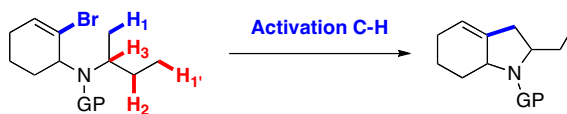


Schéma 164 Sélectivité en faveur des carbones primaires en α de l'azote

- Elle présente une diastéréosélectivité : formation du diastéréoisomère *cis* majoritaire par rapport au *trans* pour les substrats présentant des méthyles diastéréotopes (Schéma 165).

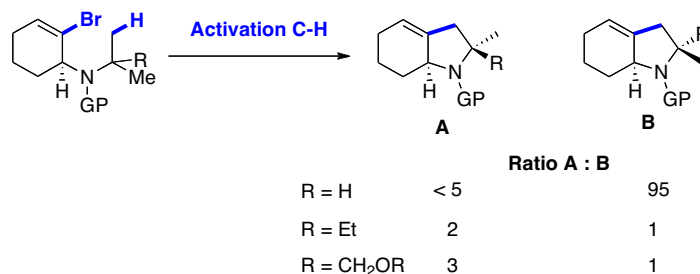
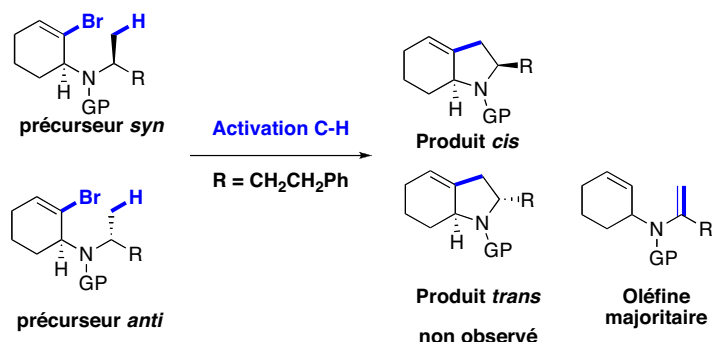


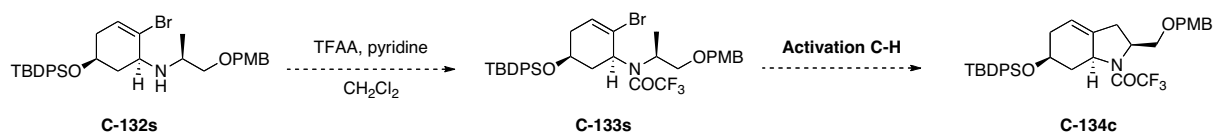
Schéma 165 Activation diastéréosélective sur les composés diastéréotopes

- Elle est sélective en faveur des substrats présentant une configuration *syn* par rapport à ceux avec la configuration *anti* (Schéma 166).

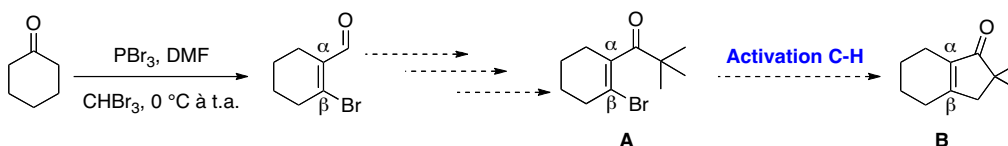
Schéma 166 Activation C-H des systèmes *anti* défavorisée par rapport aux systèmes *syn*

- Elle présente une tolérance vis-à-vis de divers groupements fonctionnels donnant un accès à des motifs hexahydroindoles fonctionnalisables.

Concernant l'intermédiaire **C-134c** pour la synthèse des aéruginosines, deux étapes sont encore à étudier : protection de l'amine secondaire **C-132s** par un groupement trifluoroacétyle suivie de l'activation C-H du composé trifluoroacétamide **C-133s**, qui devrait conduire au motif hexahydroindole souhaité, possédant des groupements protecteurs orthogonaux.

Schéma 167 Synthèse du motif **C-134c** après trifluoroacétylation de **C-132s** suivi de l'activation C-H de **C-133s**

Par la suite, il serait intéressant d'appliquer ces conditions à un précurseur cétone *tert*-butylique α,β -insaturé **A** que l'on pourrait synthétiser selon une méthode décrite dans la littérature⁸⁰ pour la formation d'un motif tétrahydroindanone **B** (Schéma 168) par analogie avec les travaux effectués sur les précurseurs chlorés (synthèse d'indanones).⁵⁴

Schéma 168 Activation C-H d'un précurseur *tert*-butylcétone (**A**) pour la formation d'un motif tétrahydroindanone (**B**)

⁸⁰ Jhih-Meng Tang,† Sabyasachi J. -M.; Bhunia,† Shariar Md. Abu S.; Sohel, S. M. A.; †Ming-Yuan Lin, M. -Y.;† Hsin-Yi Liao, H. -S.;‡ Swarup Datta, S.;† Arindam Das, A.;† and Rai-Shung Liu, R. -S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15677 - 15683.

En revanche, ce système n'est pas applicable à des systèmes acycliques présentant des protons en α de l'azote et de la double liaison. En effet, la présence de protons en cette position conduit à la synthèse d'allènes. Une des perspectives de ce travail serait de bloquer cette position par une fonction carbonyle, ce qui conduirait à la synthèse de γ -lactames (Schéma 169).

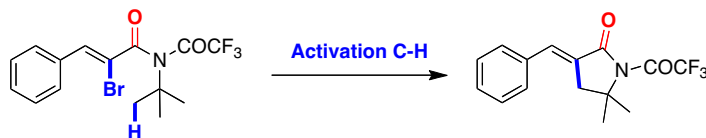


Schéma 169 Activation C-H envisagée pour les précurseurs acycliques

Experimental part

1. General informations

Unless otherwise noted, all non-aqueous reactions were performed under an oxygen-free atmosphere of argon with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.¹ Reagents were commercially available and were used without further purification unless otherwise stated including pivalic acid. Palladium (II) acetate was obtained from Strem or Johnson Matthew. $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ and $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ was purchased from Strem. $P(Cyp)_3 \cdot HBF_4$ was received from Aldrich Chemical Co. K_2CO_3 was received from Acros Organics and dried under vacuum at 140 °C for 24 hours then stored under argon atmosphere in a glovebox. Cs_2CO_3 was purchased from Aldrich, stored in a dessicator and weighed to air. The solvents were dried prior to use using standard methods.² Anhydrous solvents were obtained by distillation over calcium hydride (Et_3N , DCM, pyridine) or by distillation over sodium/benzophenone (THF, toluene, Et_2O). Mesitylene was dried over molecular sieves.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm). Flash chromatography was performed using EM Silica Gel 60 (60-200 mesh) with the indicated solvent system according to standard technique.³

GC analyses were performed with a Shimadzu QP2010 GCMS apparatus, with simultaneous double injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI) or a FID detection system.

Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

Nuclear magnetic resonance spectra (1H , ^{13}C , ^{19}F , DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) were recorded either on a Bruker DRX 300, AV 400 spectrometer (300 et 400 MHz respectively) in deuterated chloroform (1H δ 7.26 ppm, ^{13}C δ 77.0 ppm) unless otherwise noted. The ^{19}F spectra were calibrated using $CFCl_3$ as internal reference. All spectra were obtained with

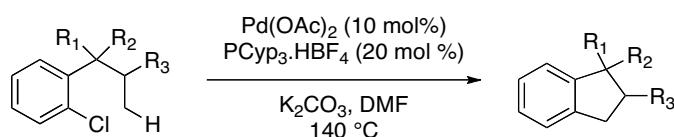
complete proton decoupling. Data are reported in parts per million (ppm) as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and DEPT experiments.

High-resolution mass spectra were measured under chemical ionization (CI), electrospray ionization (ESI) or electronic impact (EI) mode.

2. C(sp³)-H activation of chloroarenes

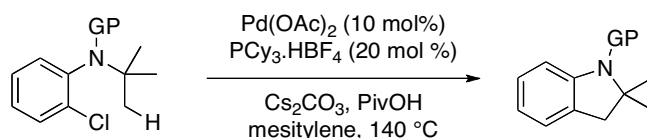
2.1. General procedures B-P

Procedure B-PA : C(sp³)-H Activation of bromoalkenes



A solution of the appropriate bromide compound (1 equiv), Pd(OAc)₂ (0.1 équiv), PCyp₃.HBF₄ (0.2 equiv), K₂CO₃ (2 equiv) in DMF was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 140 °C. The mixture was filtered on Celite with ethyl acetate and the solvent was evaporated under vacuum affording an oil, which was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

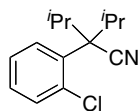
Procedure B-PB : C(sp³)-H Activation of bromoalkenes



A solution of the appropriate bromide compound (1 equiv), Pd(OAc)₂ (0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (0.2 equiv), Cs₂CO₃ (2 equiv) and PivOH (0.3 equiv) in mesitylene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 140 °C. The mixture was filtered on Celite with ethyl acetate and the solvent was evaporated under vacuum affording an oil, which was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

2.2. Synthesis of compounds B-X

B-2 2-(2-Chloro-phenyl)-2-isopropyl-3-methyl-butyronitrile



C₁₄H₁₈ClN
Mol. Wt.: 235,75

LiHMDS 1.06 M in THF (30 mL, 30.8 mmol, 2.4 equiv) was added dropwise with a syringe at 0 °C to a solution of 2-bromophenylacetonitrile (1.6 mL, 12.9 mmol, 1 equiv) and isopropyl iodide (4 mL, 40 mmol, 3 equiv) in Et₂O (3 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH₄Cl, the aqueous layer was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (2.6 g, 11 mmol, 91%). R_f 0.83 (10% ethyl acetate / cyclohexane).

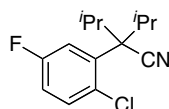
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9, 134.8, 132.3, 132.2, 128.7, 126.5, 120.2, 60.7, 32.8, 20.1 ppm.

IR (neat) ν 2971, 1038, 752, 718 cm⁻¹.

HRMS (EI) calculated for C₁₄H₁₈ClN [M+•]: 235.1128, found: 235.1127.

B-3 2-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-2-isopropyl-3-methyl-butyronitrile



C₁₄H₁₇ClFN
Mol. Wt.: 253,74

LiHMDS 1.06 M in THF (10 mL, 10.6 mmol, 6 equiv) was added dropwise with a syringe at 0 °C to a solution of 2-bromo-4-fluorophenylacetonitrile (290 mg, 1.71 mmol, 1 equiv) and

isopropyl iodide (1.5 mL, 15 mmol, 9 equiv) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow solid (331 mg, 1.3 mmol, 76%). Mp: 55.2 °C. R_f 0.81 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.7$, 1H), 5.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H) ppm.

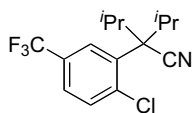
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.7 (d, $J = 245.8$ Hz), 133.7 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.3 (d, $J = 15.4$ Hz), 119.9, 119.8, 116.9 (d, $J = 22$ Hz), 61.1, 33.0, 20.3 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 114.4 ppm.

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClFN}$ [M^{+}]: 253.1034, found 253.1035.

IR (neat) ν 2986, 1463, 1231, 822 cm^{-1} .

B-4 2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-2-isopropyl-3-methyl-butyronitrile



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}$
Mol. Wt.: 303,75

LiHMDS 1.06 M in THF (10 mL, 10.6 mmol, 4 equiv) was added dropwise with a syringe at 0°C to a solution of compound 2-chloro-5-trifluoromethylphenylacetonitrile (492 mg, 2.24 mmol, 1 equiv) and isopropyl iodide (1.5 mL, 15 mmol, 6 equiv) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a white solid (610 mg, 2.01 mmol, 89%). Mp: 52.8 °C. R_f 0.80 (5% Ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz,

6H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz 1H) ppm.

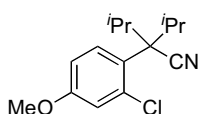
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.1, 129.2 (q, $J = 32.9$ Hz), 129.0, 128.4, 128.3, 125.6 (q, $J = 3.2$ Hz), 123.5 (q, $J = 270.6$ Hz), 119.7, 61.1, 33.2, 20.1 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 63.1 ppm.

IR (neat) ν 2977, 1162, 1124, 1087 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}$ [M^+]: 303.1002, found: 303.1004.

B-5 2-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2-isopropyl-3-methyl-butyronitrile



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$
Mol. Wt.: 265,78

LiHMDS 1.06 M in THF (6 mL, 6.36 mmol, 6 equiv) was added dropwise with a syringe at 0 °C to a solution of 2-chloro-5-methoxyphenylacetonitrile (205.1 mg, 1.13 mmol, 1 equiv) and isopropyl iodide (0.8 mL, 8 mmol, 7 equiv) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (297 mg, 0.12 mmol, 99%). R_f 0.82 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

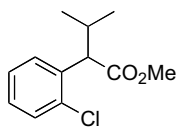
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 138.1, 125.7, 120.8, 117.6, 112.2, 59.7, 55.4, 33.1, 20.1 ppm.

IR (neat) ν 2970, 1495, 1298, 1234, 1036 cm^{-1} .

HR/MS (EI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ [M^+]: 263.1233, found: 265.1235.

B-7 Methyl 2-(2-chlorophenyl)-3-methylbutanoate



C₁₂H₁₅ClO₂
Mol. Wt.: 226,70

To a solution of lithium hexamethyldisilazide (1.81 g, 13.54 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of methyl (2-chlorophenyl)acetate (2 g, 10.83 mmol) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes then *i*-PrI (3.24 mL, 32.50 mmol) was added. The reaction was stirred at r.t overnight. After hydrolysis with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, the aqueous layer was extracted twice with Et₂O and the combined organic layer were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash chromatography (1% Ethyl acetate / cyclohexane) afforded the title compound as a colorless oil (2.26 g, 9.96 mmol, 92 % yield). R_f = 0.42 (5% Ethyl acetate / cyclohexane).

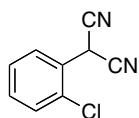
¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 136.1, 134.5, 129.4, 128.8, 128.1, 127.0, 53.9, 51.8, 32.4, 21.3, 19.5 ppm.

IR (neat) ν 2963, 2873, 1734, 1158 cm⁻¹.

HRMS (EI): calculated for C₁₂H₁₅ClO₂ [M⁺]: 226.0761, found: 226.0761.

B-7 2-(2-Chloro-phenyl)-malononitrile



C₉H₅ClN₂
Mol. Wt.: 176,60

Iodo-2-chlorobenzene (1 mL, 8.2 mmol), malonitrile (0.6 mL, 16.0 mmol), K₂CO₃ (2.20 g, 16 mmol) and CuI (20 mg) in DMSO (20 mL) was stirred at 0 °C overnight at 120 °C. After filtration on Celite with ethyl acetate, organic layer was washed with H₂O and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash chromatography

(1% Ethyl acetate / cyclohexane) afforded the title compound as a yellow solid (880 mg g, 5.0 mmol, 61 % yield). Mp : 60.2 °C. R_f 0.42 (5 % Ethyl acetate / cyclohexane).

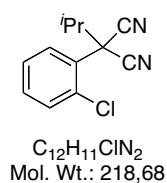
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.30 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 133.5, 132.5, 131.1, 129.7, 128.8, 124.9, 111.3, 26.7 ppm.

IR (neat) ν 2963, 2873, 1734, 1158 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) (m/z) $[\text{M}^+]$: 176.

B-10 2-(2-Chloro-phenyl)-2-isopropyl-malononitrile



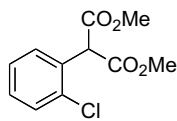
NaH (576 mg, 5.6 mmol) and isopropyl iodide (0.48 mL, 5.6 mmol) was added successively to a solution of **B-7** (500 g, 2.8 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate/cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (555 mg, 2.5 mmol, 91 %). R_f 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 3.17 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm

Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 137.5, 136.1, 128.7, 123.4, 123.2, 117.0, 20.1, 15.4 ppm.

B-12 Dimethyl 2-(2-chlorophenyl)malonate



C₁₁H₁₁ClO₄
Mol. Wt.: 242,66

NaHMDS (2M in THF, 16.25 mL, 32.50 mmol) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of methyl (2-chlorophenyl)acetate (2.0 g, 10.83 mmol) in freshly distilled THF (5 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and dimethylcarbonate (2.74 mL, 32.50 mmol) was added dropwise. After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (10% ethyl acetate / cyclohexane) to afford the title product as a yellow oil (2.26 g, 9.31 mmol, 86%). R_f 0.47 (20% Ethyl acetate / cyclohexane).

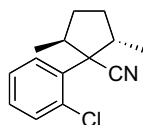
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.75 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.0, 134.2, 130.2, 129.5, 127.1, 54.0, 52.9 ppm.

IR (neat) ν 3026, 2954, 1735, 1434, 1221, 1149 cm⁻¹.

HRMS (EI): calculated for C₁₁H₁₁ClO₄ [M⁺]: 242.0346, found: 242.0344.

B-14H 1-(2-Chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-cyclopentanecarbonitrile



C₁₄H₁₆CIN
Mol. Wt.: 233,74

LiHMDS 1.06 M in THF (3.18 mL, 3 mmol, 6 equiv) was added dropwise with a syringe at 0 °C to a solution 2-bromophenylacetonitrile (72 mg, 0.47 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). The mixture was added to a solution of ditosylate **B-16** (205 mg, 0.48 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH₄Cl, the aqueous layer was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After filtration and

evaporation, the residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5 % Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (68 mg, 0.29 mmol, 61 %). R_f 0.85 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

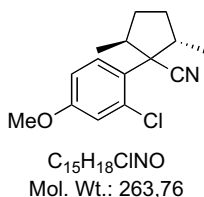
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.2, 133.7, 131.6, 129.2, 128.8, 126.9, 121.1, 55.1, 41.2, 38.0, 31.0, 30.3, 18.8, 15.7 ppm.

IR (neat) ν 2952, 1065, 780, 754 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}$ [M^+]: 233.0971, found: 233.0974.

B-14O 1-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-cyclopentanecarbonitrile



LiHMDS 1.06 M in THF (5 mL, 5.3 mmol, 5 equiv) was added dropwise with a syringe at 0°C to a solution of 2-bromo-5-methoxyphenylacetonitrile (184 mg, 1 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). The mixture was added to a solution of dimesylate7 (880 mg, 3.2 mmol, 3 equiv) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the reaction was run on the residue an extra time. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow solid (195 mg, 0.74 mmol, 74 %). Mp: 64.9°C . R_f 0.72 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

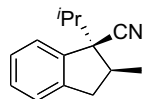
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.7, 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.38 (m, 1H): 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 0.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 135.7, 129.3, 125.5, 121.4, 116.8, 112.7, 55.6, 54.6, 41.3, 38.1, 30.9, 30.2, 18.7, 15.7 ppm.

IR (neat) ν 2963, 1239, 1042, 1031 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{CINO}$ [M^{++}]: 263.1077, found: 263.1074.

B-17c 1-Isopropyl-2-methyl-indan-1-carbonitrile

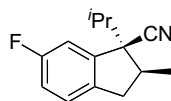


$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$
Mol. Wt.: 199,29

Following **B-PA** starting from K_2CO_3 (61.8 mg, 0.44 mmol, 2 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.9 mg, 0.012 mmol, 0.05 equiv), $\text{Cyp}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (15.6 mg, 0.048 mmol, 0.20 equiv), compound **31a** (51.7 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) and DMF (1.1 mL). Mixture was stirred for 2.5 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (40.4 mg, 0.20 mmol, 92%). R_f 0.72 (10% Ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.³²

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 3.20 (dd, $J = 21.4, 9.5$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 21.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.06 (sept, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 9$ Hz, 3H) ppm.

B-18c 6-Fluoro-1-isopropyl-2-methyl-indan-1-carbonitrile



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}$
Mol. Wt.: 217,28

Following **B-PA** starting from K_2CO_3 (67.9 mg, 0.49 mmol, 2 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.6 mg, 0.011 mmol, 0.05 equiv), $\text{Cyp}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (17.9 mg, 0.055 mmol, 0.20 equiv), compound **34** (51.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and DMF (1.1 mL). Mixture was stirred for 12 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (37.2 mg, 0.17 mmol, 84%). R_f 0.70 (10 % Ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.55 (dd, $J =$

15.9, 3.4 Hz, 1H), 2.05 (sept, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

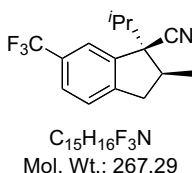
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (d, $J = 243.0$ Hz), 142.9 (d, $J = 7.8$ Hz), 126.4 (d, $J = 8.6$ Hz), 120.6, 115.8 (d, $J = 22.1$ Hz), 112.5 (d, $J = 23.0$ Hz), 58.6, 39.3, 38.5, 34.9, 19.8, 18.7, 18.6 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -115.0 ppm.

IR (neat) ν 2968, 1488, 1260, 812 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}$ [M^{+}]: 217.1267, found: 217.1265.

B-19c 1-Isopropyl-2-methyl-6-trifluoromethyl-indan-1-carbonitrile



Following **B-PA** starting from K_2CO_3 (97.7 mg, 0.70 mmol, 2 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.9 mg, 0.017 mmol, 0.05 equiv), $\text{Cyp}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (24.3 mg, 0.074 mmol, 0.20 equiv), compound **36** (100 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) and DMF (1.65 mL). Mixture was stirred for 6 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (72.5 mg, 0.27 mmol, 82%). R_f 0.70 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 16.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.07 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

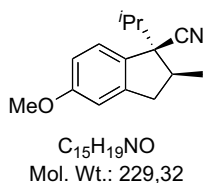
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 145.96, 141.96, 129.7 (q, $J = 32.1$ Hz), 125.9 (q, $J = 3.1$ Hz), 125.8, 124.2 (q, $J = 270.6$ Hz), 122.4 (q, $J = 3.9$ Hz), 120.3, 58.5, 39.1, 38.9, 34.9, 19.8, 18.7, 18.6 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 62.5 ppm.

IR (neat) ν 2921, 1320, 1162, 1120 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}$ [M^{+}]: 267.1235, found: 267.1235.

B-20c 1-Isopropyl-5-methoxy-2-methyl-indan-1-carbonitrile



Following **B-PA** starting from K₂CO₃ (110 mg, 0.80 mmol, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol, 5 mol%), Cyp₃P•HBF₄ (27.9 mg, 0.085 mmol, 0.20 equiv), compound **38** (104 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) and DMF (2 mL). Mixture was stirred for 12 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (80.3 mg, 0.35 mmol, 88%). R_f 0.67 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

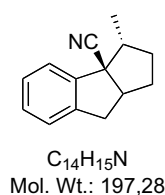
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 16.1, 7.5 Hz, 1H), 1.21 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 16.1, 3.5 Hz, 1H), 1.94 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 143.4, 133.0, 126.1, 121.3, 112.9, 110.3, 57.8, 55.4, 39.3, 39.0, 34.9, 19.9, 18.7, 18.6 ppm.

IR (neat) ν 2965, 1490, 1258, 1081 cm⁻¹.

HRMS (EI) calculated for C₁₅H₁₉NO [M⁺]: 229.1467, found: 229.1463.

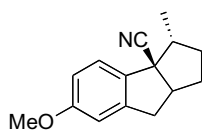
B-22 3-Methyl-2,3,8,8a-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]indene-3a-carbonitrile



Following **B-PA** starting from K₂CO₃ (64.3 mg, 0.46 mmol, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv), Cyp₃P•HBF₄ (13.1 mg, 0.040 mmol, 0.20 equiv), compound **40** (45 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) and DMF (1.1 mL). Mixture was stirred over night. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (30 mg, 0.15 mmol, 79%). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.³²

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ppm.

B-23 6-Methoxy-3-methyl-2,3,8,8a-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]indene-3a-carbonitrile



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$
Mol. Wt.: 227,30

Following *B-PA* starting from K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 2 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0.022 mmol, 0.05 equiv), $\text{Cyp}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (28 mg, 0.085 mmol, 0.20 equiv), compound **42** (101.5 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) and DMF (1.8 mL). Mixture was stirred over night. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (68 mg, 0.32 mmol, 84%). R_f 0.68 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

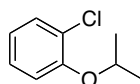
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 143.9, 134.5, 124.2, 122.5, 113.8, 110.1, 57.4, 55.4, 51.5, 45.5, 39.3, 35.1, 32.5, 16.7 ppm.

IR (neat) ν 2962, 1491, 1242, 1043 cm^{-1}

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ [M^{+}]: 227.1310, found: 227.1309.

B-30 1-Chloro-2-isopropoxy-benzene



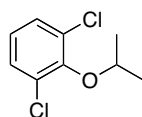
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}$
Mol. Wt.: 170,64

LiHMDS 1.06 M in THF (30 mL, 30.8 mmol, 2.4 equiv) was added dropwise with a syringe at 0 °C to a solution of 2-chlorophenol (1.3 mL, 12.9 mmol, 1 equiv) and isopropyl iodide (4 mL, 40 mmol, 3 equiv) in Et_2O (3 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer

was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5 % Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.6 g, 9.8 mmol, 76 %). R_f 0.80 (10% ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.12 (sept, $d = 6.5$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm.

B-31 1,3-Dichloro-2-isopropoxy-benzene



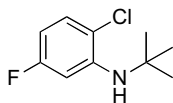
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 205,08

LiHMDS 1.06 M in THF (30 mL, 30.8 mmol, 2.4 equiv) was added dropwise with a syringe at 0°C to a solution of 2,6-dichlorophenol (1.1 mL, 12.9 mmol, 1 equiv) and isopropyl iodide (4 mL, 40 mmol, 3 equiv) in Et_2O (3 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous layer was extracted twice with ether. Combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation, the residue was submitted to the reaction condition another time, in order to get full conversion. After completion of the reaction, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5 % Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (2.6 g, 11 mmol, 72 %). R_f 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (t, 7.9 Hz, 1H), 4.53 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm.

B-33 *N*-tert-butyl-2-chloro-5-fluorobenzenamine



C₁₀H₁₃ClFN
Mol. Wt.: 201,67

To a solution of 2-chloro-5-fluoroaniline (500 mg, 3.45 mmol, 1 equiv) in cyclohexane (5 mL) were added *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (1.54 mL, 8.63 mmol, 2.5 equiv) and BF₃•OEt₂ (100 μL, 25.8 mL/mol) at room temperature under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 6 h then *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (1 mL) and BF₃•OEt₂ (100 μL) were added. The reaction mixture was stirred for four extra hours. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with NaHCO₃, dried over MgSO₄, and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (100% cyclohexane) affording the title compound as a pale yellow oil (655 mg, 3.25 mmol, 94%). R_f 0.79 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

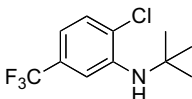
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 4.43 (s, br, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (d, *J* = 240.3 Hz), 144.0 (d, *J* = 11.7 Hz), 129.8 (d, *J* = 10.3 Hz), 115.2 (d, *J* = 2.8 Hz), 103.2 (d, *J* = 23.3), 101.3 (d, *J* = 27.8), 51.4, 29.6 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.07 ppm.

IR (neat) ν 3418, 2977, 1609, 1514, 1203, 831 cm⁻¹.

B-34 *tert*-Butyl-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)-phenyl)-amine



C₁₁H₁₃ClF₃N
Mol. Wt.: 251,68

To a solution of 2-chloro-5-(trifluoromethyl)aniline (1 mL, 7.3 mmol, 1 equiv) in cyclohexane (5 mL) were added *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (3.4 mL, 19 mmol, 3 equiv) and BF₃•Et₂O (200 μL, 1.5 mmol, 0.15 equiv) at room temperature under argon. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude material was purified by flash chromatography (10% Ethyl acetate /

cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.17 g, 4.6 mmol, 63%). R_f 0.42 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm.

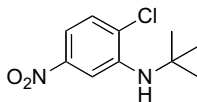
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 129.9 (q, $J = 31.9$ Hz), 129.7, 124.3 (q, $J = 270.5$ Hz), 123.6, 113.3 (q, $J = 3.9$ Hz), 110.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 51.6, 29.7 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -63.2 ppm.

IR (neat) ν 3421, 2979, 1120, 1080 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}$ [M^{+}]: 251.0684, found 251.0686.

B-35 *tert*-Butyl-(2-chloro-5-nitro-phenyl)-amine



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$
Mol. Wt.: 228,68

To a solution of 2-chloro-5-nitroaniline (500 mg, 2.8 mmol, 1 equiv) in cyclohexane (4 mL) were added *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (2.54 mL, 4.2 mmol, 5 equiv) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (160 μL , 1.2 mmol, 0.5 equiv) at room temperature under argon. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The crude material was purified by flash chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (291 mg, 1.3 mmol, 51%). R_f 0.45 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

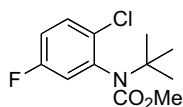
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 143.1, 129.4, 126.2, 111.1, 107.3, 51.6, 29.4 ppm.

IR (neat) ν 3414, 2977, 1522, 1342 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [M^{+}]: 228.0666, found 228.0666.

B-38 Methyl *tert*-butyl-2-chloro-5-fluorophenylcarbamate



C₁₂H₁₅ClFNO₂
Mol. Wt.: 259,70

A mixture of *N-tert*-butyl-2-chloro-5-fluorobenzenamine (320 mg, 1.59 mmol, 1 equiv) and methyl chloroformate (20 mL) was refluxed overnight. The mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound **72** as a white solid (386 mg, 1.49 mmol, 93%). Mp: 61.2 °C. R_f 0.93 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

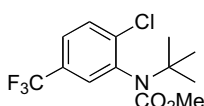
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.9 (d, *J* = 246.7 Hz), 154.6, 140.6 (d, *J* = 8.9 Hz), 130.4 (d, *J* = 8.9 Hz), 130.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 118.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 115.9 (d, *J* = 22.3 Hz), 58.4, 52.6, 21.1 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.97 ppm.

IR (neat) ν 2986, 1709, 1328, 1294, 1098, 826 cm⁻¹.

B-39 *tert*-Butyl-(2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid methyl ester



C₁₃H₁₅ClF₃NO₂
Mol. Wt.: 309,71

A solution of *tert*-Butyl-(2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-amine (690 mg, 2.7 mmol, 1 equiv) and methyl chloroformate (20 mL) was heated under reflux overnight. Methyl chloroformate was concentrated under vacuum and the crude material was purified by flash chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a white solid (760 mg, 2.4 mmol, 88%). Mp: 91.5 °C. R_f 0.71 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 140.1, 139.0, 130.5, 129.7 (q, *J* = 33 Hz), 128.1 (q, *J*

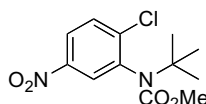
= 3.6 Hz), 125.4 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.7 (q, $J = 270.6$ Hz), 58.5, 52.6, 29.3 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.9 ppm.

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.0822, found: 310.0822.

IR (neat) ν 3003, 1706, 1323, 1116, 1084 cm^{-1} .

B-40 *tert*-Butyl-(2-chloro-5-nitro-phenyl)-carbamic acid methyl ester



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$
Mol. Wt.: 286,71

A solution of *tert*-Butyl-(2-chloro-5-nitro-phenyl)-amine (209 mg, 0.91 mmol, 1 equiv) and methyl chloroformate (20 mL) was heated under reflux overnight. Methyl chloroformate was concentrated under vacuum and the crude material was purified by flash chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow solid (205 mg, 0.72 mmol, 80%). Mp: 72.1 °C. R_f 0.68 (10% Ethyl acetate / cyclohexane).

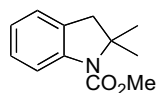
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 142.5, 140.6, 130.5, 126.1, 123.4, 58.7, 52.8, 29.3 ppm.

IR (neat) ν 2977, 1776, 1320, 1095 cm^{-1} .

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.0799, found: 287.0799.

B-48 Methyl-2,2-dimethylindoline-1-carboxylate



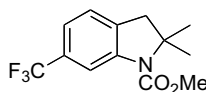
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Mol. Wt.: 205,25

The title compound was prepared according to the **B-PB** using compound **66** (50 mg, 0.207 mmol, 1 equiv). The product was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) to afford 35 mg of a pale yellow oil in 83% yield. The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.²⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, br), 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H),

3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.57 (s, 6H) ppm.

B-49 Methyl 2,2-Dimethyl-6-(trifluoromethyl)indoline-1-carboxylate

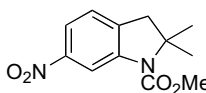


C₁₃H₁₄F₃NO₂
Mol. Wt.: 273,25

Following **B-PB** starting from Cs₂CO₃ (94.7 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (2.6 mg, 0.011 mmol, 0.05 equiv), Cy₃P•HBF₄ (9.7 mg, 0.026 mmol, 0.10 equiv), compound **68** (73.6 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and mesitylene (2 mL). Mixture was stirred at 140 °C for 20 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (52.7 mg, 0.19 mmol, 84%). R_f 0.67 (50% Ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.²⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 1.57 (s, 6H) ppm.

B-50 Methyl 2,2-Dimethyl-6-(nitro)indoline-1-carboxylate

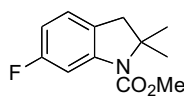


C₁₂H₁₄N₂O₄
Mol Wt.: 250,25

Following **B-PB** starting from Cs₂CO₃ (62.4 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (1.96 mg, 0.0087 mmol, 0.05 equiv), PCy₃•HBF₄ (6.41 mg, 0.017 mmol, 0.10 equiv), PivOH (5.3 mg, 0.052 mmol, 0.30 equiv) and compound **70** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) in mesitylene (900 μL). Mixture was stirred at 140 °C for 20 h. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (27 mg, 0.17 mmol, 62%). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.²⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, br), 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.57 (s, 6H) ppm.

B-51 Methyl-6-fluoro-2,2-dimethylindoline-1-carboxylate



C₁₂H₁₄FNO₂
Mol. Wt.: 223,24

Following **B-PB** starting from Cs₂CO₃ (68 mg, 0.21 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (2.16 mg, 0.0096 mmol, 0.05 equiv), PCy₃•HBF₄ (6.99 mg, 0.019 mmol, 0.10 equiv), PivOH (5.82 mg, 0.057 mmol, 0.30 equiv) and compound **72** (50 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in mesitylene (1 mL). Mixture was stirred at 140 °C for 20 h under argon atmosphere. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% Ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound **73** as a yellow oil (35 mg, 0.16 mmol, 83%). R_f 0.76 (50% Ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, br, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.1, 7.2 Hz, 1H), 6.64 (td, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.0 (d, *J* = 239.0 Hz), 153.9, 127.0, 125.0 (d, *J* = 9.4 Hz), 124.0, 109.0 (d, *J* = 22.7 Hz), 104.0 (d, *J* = 29.2 Hz), 52.4, 44.9, 27.3 ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -115.17 ppm.

IR (neat) ν = 2957, 1702, 1368, 1315, 1073, 764 cm⁻¹.

HRMS (EI) calculated for C₁₂H₁₄FNO₂ [M⁺]: 223.1009, found: 223.1008.

3. C(sp³)-H activation of bromoalkenes

3.1. General procedures C-P

Procedure C-PA : Synthesis of gem-Dibromocyclopropane



CHBr₃ (1,5 equiv) was slowly added to a solution of the appropriate alkene (1.0 equiv) and tBuOK (1,5 equiv) in pentane at 0 °C with a ice bath. The mixture was stirred overnight increasing the temperature to 20 °C. Then cold water was added slowly to the reaction mixture, extracting with EtOAc and washing with water and brine. Organic layer was dried over MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

Procedure C-PB : Bromination with Appel conditions



To a ice-cold solution of alcohol (1.0 equiv) and CBr₄ (3.0 equiv) in MeCN was added PPh₃ (3.0 equiv) in portions. The mixture was stirred overnight and directly purified by column chromatography on silica gel.

Procedure C-PC : Synthesis of acetates with cycle expansion



A solution of the dihalocyclopropane in AcOH containing AgOAc (3.0 equiv) was refluxed

for 24 hour. After evaporation of AcOH under reduced pressure, Et₂O was added and the undissolved material was filtered off. The ether layer was washed with NaHCO₃ aq (sat) and dried over MgSO₄. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

Procedure C-PD : Bromination of enones



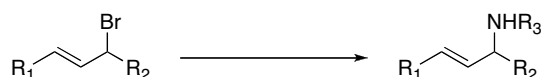
To a solution of ketone (1.0 equiv) in DCM was added Br₂ (1.2 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min. followed by the addition of Et₃N (1.7 equiv) After an additional 15 min. of stirring, the reaction mixture was diluted with DCM and washed with a 10% NaHSO₃ solution, H₂O, and brine. Organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

Procedure C-PE : Luche Reduction



NaBH₄ (1.0 equiv) was added slowly to a solution of ketone (1.0 equiv) and CeCl₃·7H₂O (1.0 equiv) at 0 °C in MeOH, then the mixture was stirred at 20 °C for 1 hour. HCl 1 M was added, after the extraction with DCM, organic layers were dried and the solvent was removed under pressure to afford the alcohol, which was used without further purification for the next step.

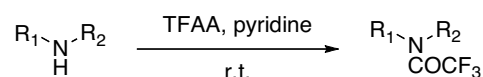
Procedure C-PF : Nucleophilic substitution with primary amines



A solution of dibromide (1.0 equiv), alkyl amine (3.0 equiv) and K₂CO₃ (1.1 equiv) in DMF

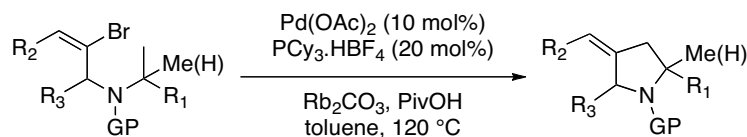
was stirred overnight at 20 °C and 6 hour at 80 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine. Organic layer was dried over MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

Procedure C-PG : Trifluoroacetylation of secondary amines



To a solution of amine (1 equiv) in DCM, was added pyridine (3 equiv) and TFAA (3 equiv) at 20 °C. After stirring for 6 h, water was added to the reaction mixture and the product was extracted with DCM. Organic layers was dried on MgSO₄ and the solvent was removed under pressure to give a oil purified by column chromatography.

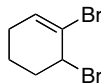
Procedure C-PH : C(sp³)-H Activation of bromoalkenes



A solution of the appropriate bromide compound (1 equiv), Pd(OAc)₂ (0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (0.2 equiv), Rb₂CO₃ (2 equiv) and PivOH (0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C. The mixture was filtered on Celite with ethyl acetate and the solvent was evaporated under vacuum affording an oil, which was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel.

3.2. Synthesis of compounds C-X

C-12 1,6-Dibromo-cyclohexene



$C_6H_8Br_2$
Mol. Wt.: 239,94

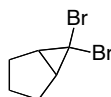
Compounds **C-13** (5 g, 21 mmol, 1 equiv) was heated 30 min at 130 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (4.8 g, 20 mmol, 96 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.⁶²

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 16.7, 27.8, 34.1, 54.3, 122.7, 134.2 ppm.

MS (EI, 70 eV) (m/z) [$M^+ - H$]: 238.

C-13 6,6-Dibromo-bicyclo[3.1.0]hexane



$C_6H_8Br_2$
Mol. Wt.: 239,94

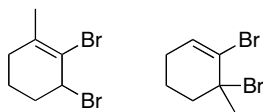
Prepared according to general procedure **C-PA**. A solution of cyclopentene (4.3 mL, 49.3 mmol, 1 equiv), *t*-BuOK (11.4 g, 98.6 mmol, 2 equiv) and $CHBr_3$ (9.4 mL, 98.6 mmol, 2 equiv) in pentane (40 mL) was stirred 2 hour at 0 °C and overnight at 20 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (9.1 g, 35.9 mmol, 73 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.⁶²

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.23 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.45 (m, 2H) ppm.

IR (neat) ν 2930, 1440, 1074, 745 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) (m/z) [$M^+ - H$]: 238.

C-17 1,6-Dibromo-cyclohexene



$C_7H_{10}Br_2$
Mol. Wt.: 253,96

A solution of the appropriate alkene (5 g, 71 mmol, 1 equiv), *t*-BuOK (13.6 g, 122 mmol, 2 equiv) and $CHBr_3$ (11.6 mL, 122 mmol, 2 equiv) in pentane (40 mL) was stirred 2 hour at 0 °C and overnight at 20 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording both regioisomers.

Regioisomer C-17A : (13 g, 53.2 mmol, 75 %), R_f 0.96 (2 % ethyl acetate / cyclohexane)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.75 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 2.07 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 4.91 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 18.5, 24.4, 33.3, 34.5, 57.7, 119.9, 139.3 ppm.

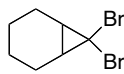
IR (neat) ν 2928, 2867, 1640, 1455, 117 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) (m/z) [M^+ , -H]: 252.

Regioisomer C-17B : R_f 0.99 (0 % ethyl acetate / cyclohexane)

1H NMR of mixture is too complexe for the determination of spectroscopic data for the other regioisomer

C-22 7,7-Dibromo-bicyclo[4.1.0]heptane



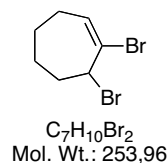
$C_7H_{10}Br_2$
Mol. Wt.: 253,96

Prepared according to general procedure C-PA. A solution of cyclohexene (5 mL, 49.3 mmol, 1 equiv), *t*-BuOK (11.4 g, 98.6 mmol, 2 equiv) and $CHBr_3$ (9.4 mL, 98.6 mmol, 2 equiv) in pentane (40 mL) was stirred 2 hour at 0 °C and overnight at 20 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (9.1 g, 35.9 mmol, 73 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature. The spectroscopic

data are in agreement with those reported in the literature.⁸²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.18 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.83 (m, 2H) ppm

C-23 1,7-Dibromo-cycloheptene



Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of **C-22** (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv), CBr₄ (5.1 g, 15.6 mmol, 3.0 equiv) and PPh₃ (4.1 g, 15.6 mmol, 3.0 equiv) was stirred at 0 °C and overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / hexane). The title compound was obtained as a yellow oil (860 mg, 3.4 mmol, 65 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

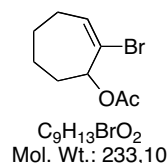
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 10.1, 25.8, 26.0, 27.3, 29.4, 35.1, 60.3, 124.8, 139.1 ppm.

IR (neat) ν 2929, 2857, 1630, 1445, 1143 cm⁻¹.

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M⁺ -H]: 252.

C-24 Acetic acid 2-bromo-cyclohept-2-enyl ester



Prepared according to general procedure **C-PC** using **C-23** (4.0 g, 15.9 mmol, 1.0 equiv) and silver acetate (3.9 g, 23.8 mmol, 1.5 equiv) in acetic acid (25 mL) at 130 °C for 24 hour to afford a crude oil, which was purified on silica gel (17 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (2.5 g, 10.9 mmol, 69 %). R_f 0.65 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.10

⁸² Tsang, D. S.; Yang, S.; Alphonse, F. -A.; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 886-894.

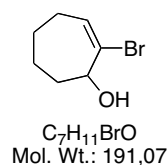
(s, 3H), 5.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 21.1, 23.6, 25.8, 28.1, 30.0, 77.1, 124.0, 137.5, 170.1 ppm.

IR (neat) ν 2934, 2861, 1740, 1233 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$]: 190.

C-25 2-Bromo-cyclohept-2-enol



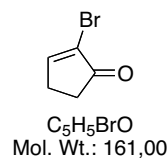
A solution of **C-24** (2.0 g, 8.5 mmol, 1.0 equiv) in $\text{KOH-MeOH-H}_2\text{O}$ (160 mL) at 20 °C was stirred overnight. The product was extracted with DCM. Organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (1.4 g, 7.4 mmol, 86 %). R_f 0.65 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 23.5, 26.2, 28.4, 32.8, 75.8, 130.3, 134.8 ppm.

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 190.

C-27 2-Bromo-cyclopent-2-enone

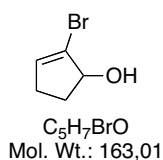


Prepared according to general procedure **C-PD**. A solution of cyclopentenone (2.0 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv), Br_2 (0.74 mL, 14.4 mmol, 1.2 equiv) in DCM (20 mL) was stirred for 30 min at 0 °C 1 hour at 20 °C after the addition of Et_3N (3.3 mL, 72.0 mmol, 3.0 equiv) to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (1.4 g, 9.1 mmol, 76 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the

literature.⁸³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.47 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 7.75 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H) ppm.

C-28 2-Bromo-cyclopent-2-enol

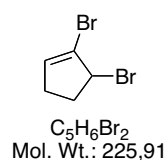


Prepared according to general procedure **C-PE**. A solution of **C-27** (1.0 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv), CeCl₃·7H₂O (0.0 g, 0.0 mmol, 1.1 equiv) and NaBH₄ (0.0 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.0 mL) was stirred at 0 °C and then at 20 °C for 1 hour to afford a crude oil (0.0 g). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.⁸⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.05 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 1.86 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 30.6, 32.2, 79.7, 125.3, 134.6 ppm.

C-29 1,5-Dibromo-cyclopentene



Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of **C-28** (1.0 g, 6.2 mmol, 1.0 equiv), CBr₄ (6.1 g, 18.6 mmol, 3.0 equiv) and PPh₃ (4.9 g, 18.6 mmol, 3.0 equiv) was stirred at 0 °C and overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / hexane). The title compound was obtained as a yellow oil (795 mg, 3.5 mmol, 57 %). *R_f* 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.40 (s, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.30 (m, 8H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 66.3, 126.1, 128.1, 128.3, 128.5, 128.8, 129.4, 140.2, 142.5, 145.1 ppm.

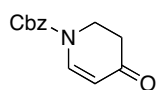
⁸³ Banks, J; Mel, D. V., Frost, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2863-2866.

⁸⁴ Denmark, S. E.; Klix, R. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4043-4060.

IR (neat) ν 2924, 1601, 1446, 1142 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) $[\text{M}^+ - \text{H}]$: 224.

C-32 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester



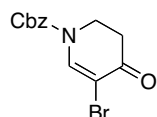
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$
Mol. Wt.: 231,25

A solution of 4-methoxypyridine (1 ml, 13.89 mmol, 1.0 equiv.) in diethylether was stirred for 20 minutes, and benzylchloroformate (2.2 ml, 15.9 mmol, 1.1 equiv.) was then added at -78 °C. Sodium borohydride (570 mg, 15.0 mmol, 1.08 equiv.) was added in one portion followed by a small amount of methanol. Reaction was stirred for 3 h. After this time, water was added at 0 °C and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (1.9 g, 8.3 mmol, 60 %). R_f 0.75 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.⁷¹

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 35.6, 42.6, 69.0, 107.6, 128.4, 128.7, 128.8, 134.9, 143.3, 152.5, 193.2 ppm.

C-33 4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester



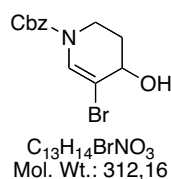
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$
Mol. Wt.: 310,14

A solution of **C-32** (373 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) and NBS (428 mg, 2.4 mmol, 1.5 equiv) in distilled DCM was stirred at 20 °C for 3 h. After this time, water was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel

(10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (435 mg, 1.4 mmol, 87%). R_f 0.50 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.26 (s, 1H).

C-34 5-Bromo-4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester



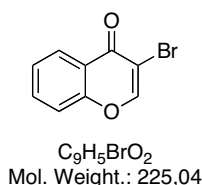
Prepared according to general procedure **C-PE**. A solution of **C-33** (435 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.2 g, 1.6 mmol, 1.1 equiv) and NaBH_4 (100 mg, 1.4 mmol, 1 equiv.) in MeOH (3 mL) was stirred at 0 °C and then at 20 °C for 1 hour to afford an oil (433 mg, 1.2 mmol, 85 %). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 30.5, 37.2, 66.5, 68.2, 104.4, 1271.7, 128.3, 128.5, 128.6, 135.6, 152.2 ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 35.5, 42.8, 69.6, 101.6, 128.7, 128.9, 129.0, 134.6, 143.8, 151.6, 185.9 ppm.

C-35 3-Bromo-chromen-4-one



Prepared according to general procedure **C-PD**. A solution of chromone (500 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv), Br_2 (0.21 mL, 4.1 mmol, 1.2 equiv) in DCM (10 mL) was stirred for 30 min at 0 °C 1 hour at 20 °C after the addition of Et_3N (0.9 mL, 10.2 mmol, 3.0 equiv) to afford a crude oil, which was purified on silica gel (9 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound

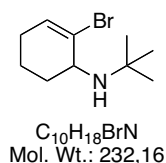
was obtained as a yellow solid (507 mg, 2.2 mmol, 67 %). Mp : 98.3 °C. R_f 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 111.0, 118.5, 123.4, 126.3, 126.8, 134.5, 154.2, 156.4, 172.6 ppm.

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 224.

C-36 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*tert*-butyl-amine

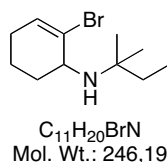


Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (2.6 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.4 g, 6.3 mmol, 75 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.11 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 6.08 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.6, 27.7, 29.9, 33.4, 51.0, 53.1, 126.4, 132.0 ppm.

C-37 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-(1,1-dimethyl-propyl)-amine



Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), 1,1-dimethylpropylamine (2.9 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature.

The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.6 g, 6.4 mmol, 77 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

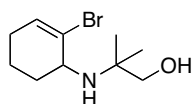
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.39 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 6.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.7, 24.8, 25.1, 27.8, 33.3, 53.1, 54.6, 69.5, 126.3, 132.5 ppm.

IR (neat) ν 3346, 2963, 1640, 1458 cm^{-1} .

GCMS M/Z [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] $^+$: 230.

C-38 2-(2-Bromo-cyclohex-2-enylamino)-2-methyl-propan-1-ol



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrNO}$
Mol. Wt.: 248,16

Prepared according to the general procedure C-PF. A solution of C-12 (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), 2-amino-2-methyl-1-propanol (2.4 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (20 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.6 g, 6.4 mmol, 77 %). R_f 0.53 (50 % ethyl acetate / cyclohexane).

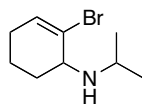
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.11 (s, 6H), 1.59 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 6.13 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.7, 24.8, 25.1, 27.8, 33.3, 53.1, 54.6, 69.5, 126.3, 132.5 ppm.

IR (neat) ν 3430, 2930, 1640, 1447, 1049 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{OH}$]: 216.

C-39 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-isopropyl-amine



$C_9H_{16}BrN$
Mol. Wt.: 218,13

Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), isopropylamine (2.1 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (1.3 g, 6.1 mmol, 73%). R_f 0.75 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

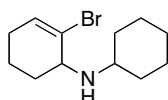
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 3H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.92 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 6.10 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 17.4, 22.8, 24.2, 27.9, 31.0, 47.3, 56.7, 131.7, 126.5 ppm.

IR (neat) ν 3343, 2959, 1641, 1444, 1170 cm^{-1} .

GCMS M/Z [$M^+ - H$]: 217.

C-40 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-cyclohexyl-amine



$C_{12}H_{20}BrN$
Mol. Wt.: 258,20

Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), cyclohexylamine (2.9 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.7 g, 6.8 mmol, 81%). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

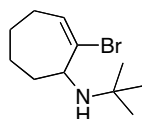
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.05 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.84 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.5, 24.2, 24.4, 25.3, 27.1, 30.2, 32.5, 34.1, 54.2, 55.4, 125.8, 130.8 ppm.

IR (neat) ν 3339, 2926, 1642, 1448, 1115 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 257.

C-41 (2-Bromo-cyclohept-2-enyl)-*tert*-butyl-amine



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrN}$
Mol. Wt.: 246,19

Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-23** (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (1.2 mL, 11.7 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (592 mg, 4.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (713 mg, 2.9 mmol, 75 %). R_f 0.83 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

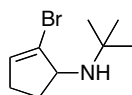
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.11 (s, 9H), 1.51 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 6.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 29.1, 30.9, 34.2, 51.2, 61.7, 125.3, 132.8 ppm.

IR (neat) ν 3345, 2927, 1631, 1449, 1229, 737 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 245.

C-42 (2-Bromo-cyclopent-2-enyl)-*tert*-butyl-amine



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BrN}$
Mol. Wt.: 218,13

Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-29** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (1.4 mL, 13.5 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (683 mg, 4.9 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl acetate/cyclohexane)

affording the title compound as a colorless oil (333 mg, 1.5 mmol, 34 %). R_f 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

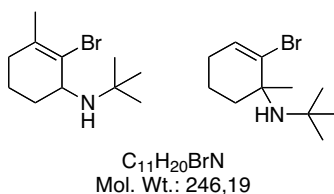
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (s, 9H), 1.79 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.93 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 29.1, 30.9, 34.2, 51.2, 61.7, 125.3, 132.8 ppm.

IR (neat) ν 2962, 2851, 1619, 1448, 1229 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 217.

C-43 (2-Bromo-3-methyl-cyclohex-2-enyl)-*tert*-butyl-amine and (2-Bromo-1-methyl-cyclohex-2-enyl)-*tert*-butyl-amine



Prepared according to general procedure **C-PF**. A solution of **C-17A** (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (1.4 mL, 13.5 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (683 mg, 4.9 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (5 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (857 mg, 3.5 mmol, 83 %). R_f 0.88 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

IR (neat) ν 3346, 2963, 1653, 1445, 1219.98 cm^{-1} .

Regioisomer C-43A :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.12 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 18.7, 24.4, 30.6, 33.7, 36.1, 51.4, 55.0, 123.7, 136.1 ppm.

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 245.

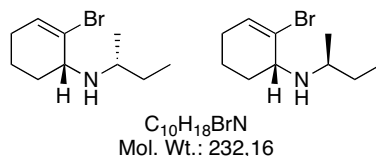
Regioisomer C-43B :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 2.29 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 28.3, 20.8, 31.4, 32.3, 33.8, 51.6, 58.6, 129.7, 139.7 ppm.

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+ -CH₃]: 230.

(+/-)-C-44 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-sec-butyl-amine



Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), *sec*-butylamine (2.6 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K₂CO₃ (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording both diastereoisomers as colorless oils (1.4 g, 6.1 mmol, 73 %).

Diastereoisomer C-44s : R_f 0.78 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 6.07 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 10.7, 17.0, 20.0, 27.9, 30.4, 30.8, 53.0, 56.5, 126.4, 131.6 ppm.

IR (neat) ν 3322, 2934, 1642, 1448, 1161 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV) (m/z) [M^+ -H]: 231.

Diastereoisomer C-44a : R_f 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

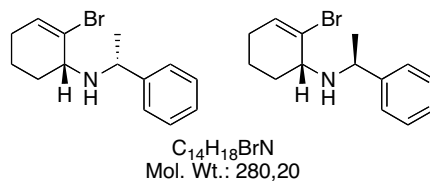
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 6.07 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 10.4, 17.6, 21.5, 28.2, 29.4, 31.5, 53.6, 57.2, 126.8, 131.9 ppm.

IR (neat) ν 3341, 2960, 1641, 1458, 1162 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV) (m/z) [M^+ -H]: 231.

(+/-)-C-45 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-(1-phenyl-ethyl)-amine



Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), 1-phenylethylamine (3.2 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K₂CO₃ (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl acetate/cyclohexane) affording both diastereoisomers as colorless oils (1.5 g, 5.6 mmol, 67 %).

Diastereoisomer C-45s : R_f 0.85 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 17.3, 24.6, 27.9, 31.4, 58.1, 58.2, 126.4, 126.8, 126.9, 128.3, 131.5, 146.5 ppm.

IR (neat) ν 3343, 3060, 2929, 1639, 1448, 1113 cm⁻¹.

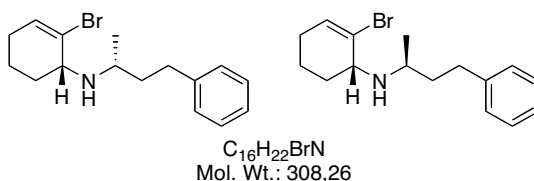
GCMS M/Z [M⁺ -H]: 279.

Diastereoisomer C-45a : R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.28 (d, *J* = 6.6 hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.81 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 17.6, 25.3, 27.9, 28.8, 54.9, 55.5, 126.3, 126.7, 126.9, 128.4, 131.9, 145.1 ppm.

(+/-)-C-46 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amine



Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0

equiv), 1-methyl-3-phenylpropylamine (4.0 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl acetate/cyclohexane) affording both diastereoisomers as colorless oils (2.1 g, 6.7 mmol, 80 %). R_f 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

Diastereoisomer C-46s : R_f 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.27 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 17.0, 20.6, 27.0, 28.0, 30.4, 32.6, 39.9, 50.9, 56.5, 125.7, 126.1, 128.3, 128.4, 131.9, 142.7 ppm.

IR (neat) ν 3321, 3061, 2927, 1642, 1449, 1143 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [$M^+ - H$]: 307.

Diastereoisomer C-46a : R_f 0.73 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

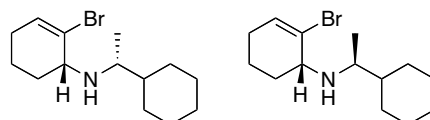
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.70 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (sx, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 6.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.7.27 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 17.3, 21.8, 27.9, 31.0, 32.0, 38.5, 51.5, 56.9, 125.7, 126.3, 128.3, 131.7, 142.6 ppm.

IR (neat) ν 3060, 2932, 1609, 1452, 1145 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+]: 308.

C-48 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-(1-cyclohexyl-ethyl)-amine



$C_{14}H_{24}BrN$
Mol. Wt.: 286,25

Prepared according to the general procedure **C-PF**. A solution of **C-12** (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), (R)-(-)-1-cyclohexylethylamine (3.7 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl

acetate/cyclohexane) affording both diastereoisomers as colorless oils (1.4 g, 5.0 mmol, 60 %).

Diastereoisomer C-48s : R_f 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.87 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.13 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 6.11 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 14.6, 16.3, 26.6, 28.2, 29.7, 34.4, 57.0, 59.8, 126.0, 132.6 ppm.

GCMS M/Z [M⁺ -H]: 285.

Diastereoisomer C-48a : R_f 0.72 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

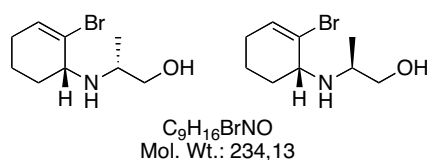
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.90 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.61-1.83 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.37 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 6.04 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 17.0, 17.8, 26.6, 28.0, 31.5, 35.3, 59.4, 61.8, 126.7, 131.3 ppm.

IR (neat) ν 3354, 2921, 1641, 1448, 1103 cm⁻¹.

GCMS M/Z [M⁺ -H]: 285.

(+/-)-C-49 2-(2-Bromo-cyclohex-2-enylamino)-propan-1-ol



Prepared according to the general procedure C-PF. A solution of C-12 (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), 2-amino-1-propanol (2.0 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K₂CO₃ (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (40 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (4.4 g, 19.1 mmol, 76 %). R_f 0.20 (50 % ethyl acetate / cyclohexane).

Diastereoisomer C-49s : R_f 0.20 (50 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (t, 3.9 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.7, 17.1, 28.0, 30.4, 53.2, 56.4, 66.1, 125.0, 132.7 ppm.

IR (neat) ν 3365, 2931, 1642, 1448, 1043 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+ - CH_3 -OH]: 202.

Diastereoisomer C-49a : R_f 0.15 (50 % ethyl acetate / cyclohexane)

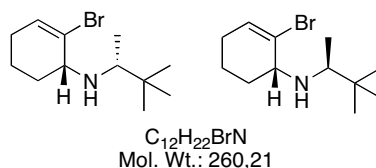
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.4, 19.1, 27.8, 30.7, 52.7, 57.2, 65.3, 126.7, 131.6 ppm.

IR (neat) ν 3339, 2927, 1621, 1449, 1059 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+ - CH_3 -OH]: 202.

C-50 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-(1,2,2-trimethyl-propyl)-amine



repared according to the general procedure C-PF. A solution of C-12 (2.0 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv), 2-amino-3,3-dimethylbutane (3.4 mL, 25.2 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording both diastereoisomers as colorless oils (4.7 g, 18.1 mmol, 72 %).

Diastereoisomer C-50s : R_f 0.85 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.87 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.13 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 6.11 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 14.6, 16.3, 26.6, 28.2, 29.7, 34.4, 57.0, 59.8, 126.0, 132.6 ppm.

IR (neat) ν 3330, 2951, 1643, 1460, 1105 cm^{-1} .

GCMS M/Z [M^+ - CH_3]: 244.

Diastereoisomer C-50a : R_f 0.83 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

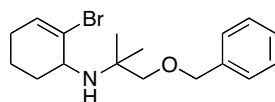
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.90 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.61-1.83 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.37 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 6.04 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.0, 17.8, 26.6, 28.0, 31.5, 35.3, 59.4, 61.8, 126.7, 131.3 ppm.

IR (neat) ν 3371, 2953, 1640, 1449, 1127 cm^{-1} .

GCMS M/Z [M^+ - CH_3]: 244.

C-51 (2-Benzyloxy-1,1-dimethyl-ethyl)-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-amine



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNO}$
Mol. Wt.: 338,28

NaH (576 mg, 24.0 mmol, 6.0 equiv) and benzyl bromide (0.48 mL, 4.0 mmol, 1 equiv) was added successively to a solution of **C-38** (1.0 g, 4.0 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate/cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.7 mmol, 93 %). R_f 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

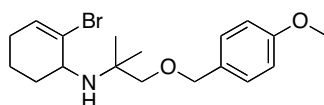
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.12 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.36 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.9, 25.1, 25.4, 27.8, 31.0, 33.5, 53.1, 54.0, 72.2, 73.2, 78.8, 127.0, 127.8, 128.3, 128.5, 131.9, 138.8 ppm.

IR (neat) ν 3063, 2928, 1687, 1423, 1132 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+ - CH_2OBn]: 122.

C-52 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-amine



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$
Mol. Wt.: 368,31

NaH (576 mg, 24.0 mmol, 6.0 equiv) and PMBCl (0.54 mL, 4.0 mmol, 1 equiv) was added successively to a solution of **C-38** (1.0 g, 4.0 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture

was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (15 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.3 g, 3.5 mmol, 89 %). R_f 0.62 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

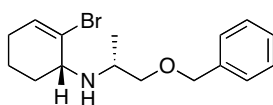
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.09 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.10 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.2, 25.5, 25.8, 28.1, 33.8, 53.4, 54.2, 55.6, 73.1, 78.9, 114.0, 127.4, 129.3, 131.2, 132.2, 159.3 ppm.

IR (neat) ν 3346, 2931, 1612, 1460, 1096 cm^{-1} .

MS (EI, -70 eV) (m/z) [M^+ - $\text{OCH}_2(p\text{-OMePh})$]: 216.

(+/-)-C-53s (2-Benzyloxy-1-methyl-ethyl)-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-amine



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}$
Mol. Wt.: 324,26

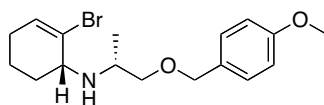
NaH (605 mg, 25.2 mmol, 6.0 equiv) and benzyl bromide (0.50 mL, 4.2 mmol, 1 equiv) was added successively to a solution of **C-49s** (1.0 g, 4.2 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.9 mmol, 95 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.93 (sx, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.04 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.27 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.4, 17.9, 28.2, 30.2, 51.3, 56.8, 73.5, 75.8, 126.6, 127.9, 128.7, 132.0, 138.9 ppm.

IR (neat) ν 3333, 3062, 2930, 1641, 1450, 1079 cm^{-1} .

(+/-)-C-54s (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-ethyl]-amine



C₁₇H₂₄BrNO₂
Mol. Wt.: 354,28

NaH (605 mg, 25.2 mmol, 6.0 equiv) and PMBCl (0.57 mL, 4.2 mmol, 1 equiv) was added successively to a solution of **C-49s** (1.0 g, 4.2 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (17 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.8 mmol, 90 %). *R_f* 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.11 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 16.3, 16.9, 27.1, 29.1, 50.2, 54.5, 55.7, 72.0, 74.4, 113.0, 125.6, 128.4, 129.8, 130.8, 158.3 ppm.

IR (neat) ν 3331, 3035, 2928, 1612, 1450, 1247, 1093 cm⁻¹.

MS (EI, -70 eV) (*m/z*) [M⁺ -OCH₃]: 328.

C-57 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*tert*-butyl-carbamic acid methyl ester



C₁₂H₂₀BrNO₂
Mol. Wt.: 290,20

C-36 (500 mg, 2.2 mmol, 1.0 equiv) in methyl chloroformate (10 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a white solid (301 mg, 1.0 mmol, 48 %). Mp : 96.6 °C. *R_f* 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.57 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 6.08 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 22.5, 27.0, 29.7, 30.9, 51.4, 57.0, 57.7, 126.5, 129.2, 155.9

ppm.

IR (neat) ν 2948, 1691, 1450, 1299 cm^{-1} .**HRMS (ESI)** calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_2$ [M^{++}] 312.0575, found : 312.0579.**C-58 N-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-N-tert-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide**

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 328,17

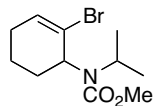
Prepared according to the general procedure **C-PG**. A solution of **C-36** (500 mg, 2.2 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.35 mL, 4.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.61 mL, 4.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (413 mg, 1.8 mmol, 81 %). Mp : 66.1 °C. R_f 0.87 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.60 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.18 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.9, 22.0, 22.1, 27.2, 49.5 ($J = 3.8$ Hz), 56.0, 116.4 (290 Hz), 120.5, 113.0, 155.4 ($J = 33.1$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 67.0 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ [M^{++}] 350.0343, found : 350.0351.

C-59 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-isopropyl-carbamic acid methyl ester

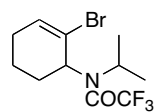
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$
Mol. Wt.: 276,17

C-39 (500 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) in methyl chloroformate (10 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (418 mg, 1.5 mmol, 62 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.17 (m, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 6.25 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 21.1, 21.8, 22.6, 27.2, 30.1, 52.4, 55.6, 58.5, 124.2, 134.9, 155.9 ppm.

C-60 *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-isopropyl-acetamide



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 314,14

Prepared according to the general procedure **C-PG**. A solution of **C-39** (500 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.56 mL, 6.9 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.96 mL, 6.9 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (612 mg, 1.9 mmol, 85 %). Mp : 58.1 °C. R_f 0.83 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

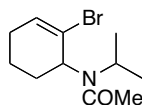
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.27 (sept, 6.7, 1H), 6.25 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.9, 22.0, 22.1, 27.2, 49.5 ($J = 3.8$ Hz), 56.0, 116.4 (290 Hz), 120.5, 113.0, 155.4 ($J = 33.1$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 68.6 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ [M^{+}] 336.0187, found : 336.0187.

C-61 *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*N*-isopropyl-acetamide



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrNO}$
Mol. Wt.: 260,17

NaH (605 mg, 25.2 mmol, 6.0 equiv) and AcCl (0.30 mL, 4.2 mmol, 1 equiv) was added

successively to a solution of **C-39** (500 mg, 4.2 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.8 mmol, 90 %). R_f 0.35 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

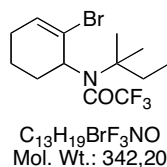
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 3.21 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 21.0, 21.3, 21.7, 27.7, 30.5, 48.7, 61.8, 131.1, 136.0, 171.2 ppm.

IR (neat) ν 2934, 1635, 1432, 1336 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}$ [M^+] 282.0469, found : 282.471.

C-62 *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*N*-(1,1-dimethyl-propyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide



Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-37** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.48 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.83 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (519 mg, 1.5 mmol, 76 %). Mp : 44.1 °C. R_f 0.87 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

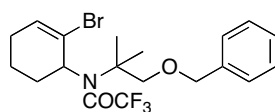
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.13 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 9.9, 23.3, 25.3, 26.0, 27.3, 32.3, 32.4, 60.1 ($J = 3.9$ Hz), 66.5, 117.2 ($J = 290$ Hz), 124.7, 132.9, 158.0 (32.5 Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -66.9 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ [M^+] 364.0500, found : 364.0502.

C-63 *N*-(2-Benzyloxy-1,1-dimethyl-ethyl)-*N*-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoroacetamide



C₁₉H₂₃BrF₃NO₂
Mol. Wt.: 434,29

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-51** (500 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.36 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.63 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (514 mg, 1.2 mmol, 79 %). *R_f* 0.89 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 2H) ppm.

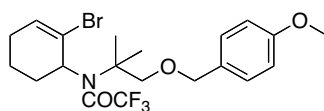
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 23.2, 24.6, 25.1, 27.3, 32.5, 60.4, 65.7, 72.5, 73.6, 74.4 (*J* = 4.1 Hz), 117.3 (*J* = 292 Hz), 124.5, 125.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.7, 128.8, 158.1 (*J* = 34.2 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -67.0 ppm.

IR (neat) ν 2935, 2861, 1639, 1426, 1167 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₂₃BrF₃NNaO₂ [M⁺] 456.0762, found : 456.0753.

C-64 *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamide



C₂₀H₂₅BrF₃NO₃
Mol. Wt.: 464,32

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-51** (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.34 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.58 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (526 mg, 1.1 mmol, 84 %). *R_f* 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) ppm.

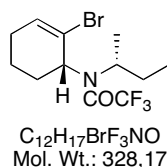
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 23.2, 24.6, 25.1, 27.2, 32.4, 55.7, 60.4 (*J* = 4.0 Hz), 65.7, 73.4, 74.3, 114.1, 124.6, 129.5, 130.9, 133.2, 157.8 (*J* = 26.6 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 67.0 ppm.

IR (neat) ν 3063, 2927, 1688, 1452, 1164 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₅BrF₃NNaO₃ [M⁺] 486.0868, found : 486.874.

(+/-)-C-65s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*N*-*sec*-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-44s** (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.51 mL, 6.3 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.88 mL, 6.3 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (571 mg, 1.7 mmol, 83 %). Mp : 56.6 °C. *R_f* 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

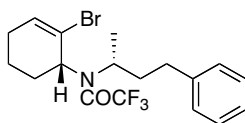
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 6.18 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 11.8, 19.1, 22.3, 28.1, 28.9, 56.0 (*J* = 3.6 Hz), 57.3, 121.5, 117.1 (*J* = 287 Hz), 120.7, 133.2, 156.7 (*J* = 34.6 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 69.5 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C₁₂H₁₇BrF₃NNaO [M⁺] 350.0343, found : 350.0347.

(+/-)-C-66s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-acetamide



C₁₈H₂₁BrF₃NO
Mol. Wt.: 404,26

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-46s** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.39 mL, 4.8 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.67 mL, 4.8 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (557 mg, 1.4 mmol, 85 %). *R_f* 0.88 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ.38 (d, *J* = 6.4 Hz, , 3H), 1.79 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (m, 3H) ppm.

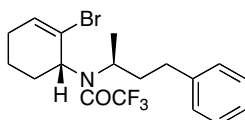
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 17.6, 27.3, 27.4, 30.6, 34.1, 35.9, 53.7, 60.2 (*J* = 3.6 Hz), 116.7 (*J* = 287 Hz), 126.3, 128.6, 129.1, 137.7, 141.3, 156.9 (34.7 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 68.6 ppm.

IR (neat) ν 3062, 2943, 1691, 1495, 1137 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₁BrF₃NNaO [M⁺] 426.0656, found : 426.0655.

(+/-)-C-67a *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-acetamide



C₁₈H₂₁BrF₃NO
Mol. Wt.: 404,26

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-46s** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.39 mL, 4.8 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.67 mL, 4.8 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (536 mg, 1.3 mmol, 83 %). *R_f* 0.88 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 7.11 (m, 3), 7.22 (m, 2H) ppm.

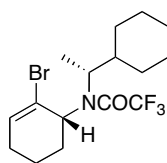
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 19.2, 22.4, 27.3, 27.4, 28.7, 33.1, 37.7, 54.3 (*J* = 3.4 Hz), 116.8 (*J* = 282 Hz), 121.3, 56.8, 126.7, 128.8, 129.0, 129.1, 133.7, 140.8, 157.0 (*J* = 34.4 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 68.6 ppm.

IR (neat) ν 3061, 2939, 1690, 1451, 1191 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₁BrF₃NNaO [M⁺] 426.0656, found : 426.0654.

C-68s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*N*-(1-cyclohexyl-ethyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide



C₁₆H₂₃BrF₃NO
Mol. Wt.: 382,26

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-48s** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (527 mg, 1.4 mmol, 79 %). *R_f* 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.96 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 9H), 1.25 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 6.24 (m, 1H) ppm.

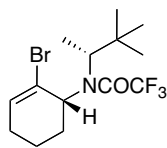
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 17.0, 22.0, 26.0, 26.1, 26.4, 27.1, 28.6, 29.4, 40.1, 58.3, 59.2 (*J* = 2.9 Hz), 116.4 (*J* = 286 Hz), 132.7, 156.2 (*J* = 34.6 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 68.5 ppm.

IR (KBr) ν 2956, 2870, 1690, 1447, 1183 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₃BrF₃NO [M⁺] 404.0813, found : 404.0791.

C-69s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,2-trimethyl-propyl)-acetamide



C₁₄H₂₁BrF₃NO
Mol. Wt.: 356,22

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-50s** (500 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.47 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.80 mL, 5.7 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (480 mg, 1.3 mmol, 71 %). *R_f* 0.90 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.13 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H) 1.82-1.90 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 6.20 (m, 1H) ppm.

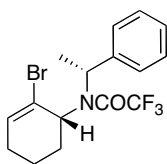
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 15.8, 22.1, 27.2, 28.2, 28.5, 36.0, 59.0, 62.1 (*J* = 2.2 Hz), 116.5 (*J* = 214.9 Hz), 132.0, 156.4 (*J* = 25.9 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -67.5 ppm.

IR (neat) ν 2952, 1685, 1414, 1141 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₄H₂₁BrF₃NNaO [M⁺] 378.0656, found : 378.0642.

C-70A *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1-phenyl-ethyl)-acetamide



C₁₆H₁₇BrF₃NO
Mol. Wt.: 376,21

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-45A** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (584 mg, 1.5 mmol, 87 %). *R_f* 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.08

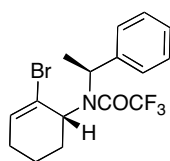
(m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ 17.9, 20.8, 25.8, 27.6, 55.0 ($J = 2.9$ Hz), 115.3 ($J = 286$ Hz), 119.5, 127.3, 127.7, 128.3, 131.1, 135.1, 154.1 ($J = 32.0$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 67.8 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ [M^{+}] 398.0343, found : 398.0323.

C-70B *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(1-phenyl-ethyl)-acetamide



$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 376,21

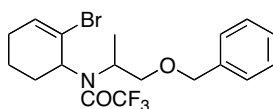
Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-45B** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (548 mg, 1.4 mmol, 81 %). R_f 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 0.49 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.26 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 7.30 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ 17.2, 21.6, 27.0, 27.1, 55.3 ($J = 3.4$ Hz), 57.6, 116.5 ($J = 286$ Hz), 120.8, 128.0, 128.7, 128.8, 133.3, 137.7, 154.3 ($J = 33.1$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 68.0 ppm.

(+/-)-C-72s *N*-(2-Benzyloxy-1-methyl-ethyl)-*N*-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NO}_2$
Mol. Wt.: 420,26

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-49s** (500 mg, 1.5 mmol, 1.0

equiv), pyridine (0.36 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.63 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (537 mg, 1.3 mmol, 83 %). R_f 0.90 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.33 (m, 5H) ppm.

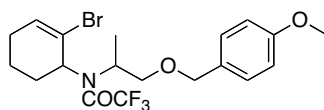
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.0, 20.6, 27.4, 30.4, 53.0, 60.1 ($J = 3.5$ Hz), 73.3, 74.1, 116.4 ($J = 287$ Hz), 127.7, 127.9, 128.5, 132.6, 137.6, 157.0 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 68.6 ppm.

IR (neat) ν 3065, 2934, 1683, 1445, 1142 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NNaO}_2$ [M^{+}] 442.0605, found : 442.0606.

(+/-)-C-73s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-ethyl]-acetamide



$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{NO}_3$
Mol. Wt.: 450,29

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-49s** (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.34 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.58 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (483 mg, 1.1 mmol, 76 %). R_f 0.75 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

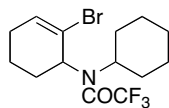
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.69 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 17.3, 20.8, 27.6, 30.7, 54.4, 55.6, 60.4 ($J = 3.7$ Hz), 73.3, 74.1, 114.2, 116.6 ($J = 286$ Hz), 129.7, 137.9, 157.3 ($J = 35.2$ Hz), 159.6 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 68.6 ppm.

IR (neat) ν 3356, 3064, 2865, 1685, 1448, 1140 cm^{-1} .

C-74 N-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-N-cyclohexyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



C₁₄H₁₉BrF₃NO
Mol. Wt.: 354,21

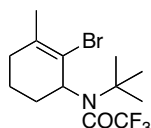
Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-40** (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.34 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.58 mL, 4.2 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (483 mg, 1.1 mmol, 76 %). R_f 0.81 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.42 (m, 4H), 1.67 (m, 5H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.47 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.4, 26.4, 27.4, 28.3, 30.7, 32.5, 59.7, 59.9 (*J* = 3.6 Hz), 116.4 (*J* = 285 Hz), 132.7, 137.2, 155.5 (*J* = 33.3 Hz), 159.6 ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 68.8 ppm.

C-75 N-(2-Bromo-3-methyl-cyclohex-2-enyl)-N-tert-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



C₁₉H₁₉BrF₃NO
Mol. Wt.: 342,20

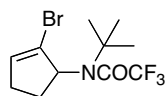
Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-43A** + **C-43B** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.49 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.84 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (294 mg, 0.86 mmol, 43 %). Mp : 60.5 °C. R_f 0.85 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.61 (m, 1H) 2.54 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.65 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 22.9, 24.8, 28.9, 31.7, 32.7, 61.0 (*J* = 4.4 Hz), 62.4, 116.3 (*J* = 294 Hz), 120.8, 136.8 (*J* = 288.0 Hz), 157.2 (*J* = 33.3 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 66.9 ppm.

C-76 N-(2-Bromo-cyclopent-2-enyl)-N-tert-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



C₁₁H₁₅BrF₃NO
Mol. Wt.: 314,14

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-42** (400 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (305 mg, 0.9 mmol, 54 %). *R_f* 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 9H), 2.61 (m, 1H) 2.54 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.89 (m, 1H) ppm.

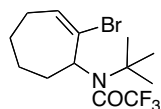
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 27.5, 29.0, 30.2, 62.8, 66.9 (*J* = 4.4 Hz), 117.3 (*J* = 288.0 Hz), 123.4, 133.2, 158.1 (*J* = 32.9 Hz), 207.5 ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 66.9 ppm.

IR (neat) ν 2977, 1691, 1462, 1144 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₁H₁₅BrF₃NNaO [M⁺] 336.0187, found : 336.0173.

C-77 N-(2-Bromo-cyclohept-2-enyl)-N-tert-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



C₁₃H₁₉BrF₃NO
Mol. Wt.: 342,20

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-41** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.47 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.83 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (533 mg, 1.6 mmol, 78 %). *R_f* 0.86 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.80 (m, 2H) 1.94 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.27 (m, 1H) ppm.

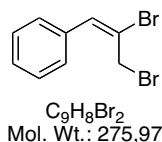
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 22.6, 24.5, 25.5, 28.6, 31.7, 62.2, 66.1 (*J* = 3.7 Hz), 117.0 (*J* = 288.4 Hz), 127.0, 133.5, 157.1 (*J* = 33.3 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 69.9 ppm.

IR (neat) ν 2939, 1687, 1420, 1135 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ [$\text{M}^{+\bullet}$] 364.0500, found : 364.0484.

C-78 (2,3-Dibromo-propenyl)-benzene (*E*)



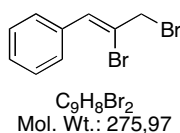
Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of **C-87E** (900 mg, 4.2 mmol, 1.0 equiv), CBr_4 (4.1 g, 12.6 mmol, 3.0 equiv) and PPh_3 (3.3 g, 12.6 mmol, 3.0 equiv) was stirred at 0 °C and overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / hexane). The title compound was obtained as a yellow oil (692 mg, 2.5 mmol, 59 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 53.8, 123.0, 128.4, 128.7, 129.3, 135.6, 137.1 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -H]: 274.

C-79 (2,3-Dibromo-propenyl)-benzene (*Z*)

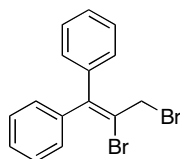


Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of **C-87Z** (900 mg, 4.2 mmol, 1.0 equiv), CBr_4 (4.1 g, 12.6 mmol, 3.0 equiv) and PPh_3 (3.3 g, 12.6 mmol, 3.0 equiv) was stirred at 0 °C and overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / hexane). The title compound was obtained as a yellow oil (692 mg, 2.5 mmol, 59 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.67 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 53.8, 123.0, 128.4, 128.7, 129.3, 135.6, 137.1 ppm.

C-80 (2,3-Dibromo-propenyl)-diphenyl



$C_{15}H_{12}Br_2$
Mol. Wt.: 352,06

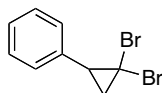
Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of **C-85** (2 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv), CBr_4 (5.6 g, 17.2 mmol, 3.0 equiv) and PPh_3 (4.5 g, 17.2 mmol, 3.0 equiv) was stirred at 0 °C and overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / hexane). The title compound was obtained as a white solid (1.5 g, 3.2 mmol, 74 %). Mp : 91.0 °C. R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.41 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.69 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 135.6, 28.4, 128.9, 129.3, 132.3, 132.4, 132.5, 133.6, 135.7, 137.2 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -HBr]: 271.

C-81 (2,2-Dibromo-cyclopropyl)-benzene



$C_9H_8Br_2$
Mol. Wt.: 275,97

Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of styrene (5 mL, 44.4 mmol, 1 equiv), *t*-BuOK (9.8 g, 88.8 mmol, 2 equiv) and $CHBr_3$ (8.5 mL, 88.8 mmol, 2 equiv) in pentane (40 mL) was stirred 2 hour at 0 °C and overnight at 20 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (7.9 g, 28.8 mmol, 65 %). R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

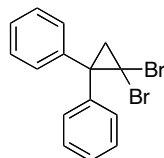
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 27.2, 27.6, 36.3, 128.0, 128.7, 129.3, 130.0 ppm.

IR (neat) ν 3084, 2956, 1450, 1108 cm^{-1} .

GCMS M/Z [M^+ -H]: 274.

C-82 (2,2-Dibromo-cyclopropyl)-diphenyl



$C_{15}H_{12}Br_2$
Mol. Wt.: 352,06

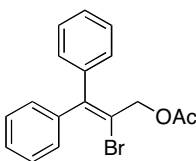
Prepared according to general procedure **C-PB**. A solution of 1,1-diphényléthylène (5 g, 27.7 mmol, 1 equiv), *t*-BuOK (6.2 g, 55.5 mmol, 2 equiv) and $CHBr_3$ (5.3 mL, 55.5 mmol, 2 equiv) in pentane (40 mL) was stirred 2 hour at 0 °C and overnight at 20 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a white solid (8.6 g, 24.6 mmol, 89 %). Mp : 160.5 °C. R_f 0.99 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.51 (s, 2H), 7.25 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 31.3, 34.3, 45.5, 45.5, 127.7, 128.8, 129.6, 142.3 ppm.

MS (EI, 70 eV) (m/z) [$M^+ - HBr$]: 271.

C-84 Acetic acid 2-bromo-3,3-diphenyl-allyl ester



$C_{17}H_{15}BrO_2$
Mol. Wt.: 331,20

Prepared according to general procedure **C-PC** using **C-82** (5.0 g, 13.7 mmol, 1.0 equiv) and silver acetate (3.4 g, 20.6 mmol, 1.5 equiv) in acetic acid (25 mL) at 130 °C for 24 hour to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (3.7 g, 11.2 mmol, 82 %). R_f 0.74 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

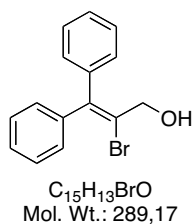
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.20 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 8H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 21.0, 67.2, 119.0, 127.9, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 129.1, 139.7, 142.0, 147.7, 170.5 ppm.

IR (neat) ν 3079, 2948, 1745, 1375, 1223 cm^{-1} .

GC/MS m/z [M^+ -HBr]: 251.

C-85 2-Bromo-3,3-diphenyl-prop-2-en-1-ol



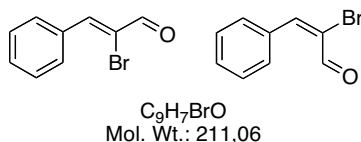
A solution of **C-84** (3.0 g, 9.0 mmol, 1.0 equiv) and K_2CO_3 (6.2 g, 45.0 mmol, 5 equiv) in MeOH (20 mL) was heated overnight at 100 °C in a sealed tube. MeOH was removed under reduced pressure and DCM was added to the residue. The organic layer was washed with water, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford a crude material, which was purified on silica gel (8 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (2.2 g, 7.7 mmol, 86 %). Mp : 87.0 °C. R_f 0.74 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.40 (s, 2H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.30 (m, 8H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 66.3, 126.1, 128.1, 128.3, 128.5, 128.8, 129.4, 140.2, 142.5, 145.1 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -H]: 288.

C-86 2-Bromo-3-phenyl-propenal (Z and E isomers)



Prepared according to general procedure **C-PD**. A solution of trans-cinnamaldehyde (5.0 g, 37.0 mmol, 1.0 equiv), Br_2 (2.3 mL, 44.4 mmol, 1.2 equiv) in DCM (40 mL) was stirred for 30 min at 0 °C 1 hour at 20 °C after the addition of Et_3N (10.2 mL, 121 mmol, 3.0 equiv) to afford a 1:1 mixture of Z / E isomers as a yellow oil, which was purified on silica gel to give

the both isomers separately (6.1 g, 28.8 mmol, 78 %), *Z* (8 % ethyl acetate / cyclohexane) and *E* (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

Isomer C-86Z : R_f 0.84 (10 % ethyl acetate / cyclohexane). M_p : 38.3 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 9.34 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 124.3, 128.8, 130.9, 131.6, 132.9, 149.2, 187.1 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -CHO]: 182.

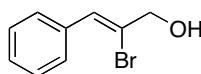
Isomer C-86E R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 126.3, 129.0, 129.7, 130.4, 133.4, 150.5, 184.4 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -CHO]: 182.

C-87Z 2-Bromo-3-phenyl-prop-2-en-1-ol (*Z*)



$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$
Mol. Wt.: 213,07

Prepared according to general procedure **C-PE**. A solution of **C-86Z** (900 mg, 4.3 mmol, 1.0 equiv), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.7 g, 4.7 mmol, 1.1 equiv) and NaBH_4 (185 mg, 4.7 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (10 mL) was stirred at 0 °C and then at 20 °C for 1 hour to afford an oil (800 mg).

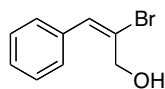
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.43 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 69.7, 125.7, 128.2, 128.6, 128.6, 129.4, 135.3 ppm.

IR (neat) ν 3340, 3025, 2919, 1646, 1090 cm^{-1} .

GC/MS m/z [M^+ -H]: 212.

C-87E 2-Bromo-3-phenyl-prop-2-en-1-ol (*E*)



$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$
Mol. Wt.: 213,07

Prepared according to general procedure **C-PE**. A solution of **C-86E** (900 mg, 4.3 mmol, 1.0

equiv), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.7 g, 4.7 mmol, 1.1 equiv) and NaBH_4 (185 mg, 4.7 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (10 mL) was stirred at 0 °C and then at 20 °C for 1 hour to afford an oil (800 mg).

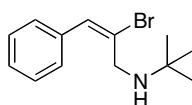
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 4.48 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 64.2, 128.2, 128.4, 128.7, 129.0, 135.4, 135.8 ppm.

IR (neat) ν 3365, 3080, 2929, 1053 cm^{-1} .

GC/MS m/z [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 212.

C-88 (2-Bromo-3-phenyl-allyl)-*tert*-butyl-amine (*E*)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}$
Mol. Wt.: 268,19

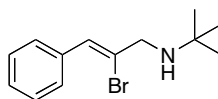
Prepared according to general procedure C-PF. A solution of C-78 (1.0 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (1.1 mL, 10.9 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (561 mg, 4.1 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (743 mg, 2.8 mmol, 75 %). R_f 0.83 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.05 (s, 9H), 3.58 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.28 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H) ppm.

IR (neat) ν 3372, 3021, 2963, 1682, 1445, 1143 cm^{-1} .

GC/MS m/z [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 267.

C-89 (2-Bromo-3-phenyl-allyl)-*tert*-butyl-amine (*Z*)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}$
Mol. Wt.: 268,19

Prepared according to general procedure C-PF. A solution of C-87Z (1.0 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (1.1 mL, 10.9 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (561 mg, 4.1 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

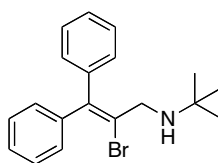
affording the title compound as a colorless oil (743 mg, 2.8 mmol, 75 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.10 (s, 9H), 3.22 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 31.4, 49.2, 57.6, 120.2, 128.5, 126.5, 130.8, 135.7 ppm.

IR (neat) ν 3314, 3057, 2964, 1625, 1031 cm^{-1} .

C-90 (2-Bromo-3,3-diphenyl-allyl)-*tert*-butyl-amine



$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}$
Mol. Wt.: 344,29

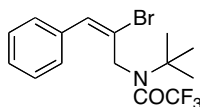
Prepared according to general procedure **C-PF**. A solution of **80** (1.0 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv), *tert*-butylamine (0.85 mL, 8.5 mmol, 3.0 equiv) and K_2CO_3 (425 mg, 4.1 mmol, 1.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a white solid (800 mg, 2.8 mmol, 83 %). Mp : 64.7 °C. R_f 0.85 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.09 (s, 9H), 3.61 (s, 2H), 7.31 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 29.2, 49.5, 50.7, 126.9, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 129.1, 129.3 ppm.

GC/MS m/z [$\text{M}^+ - \text{H}$]: 343.

C-91 *N*-(2-Bromo-3-phenyl-allyl)-*N*-*tert*-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide (*E*)



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 364,20

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-88** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil

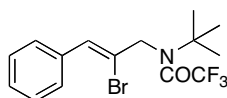
(305 mg, 1.5 mmol, 88 %). R_f 0.84 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.33 (m, 1H) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 69.5 ppm.

GC/MS m/z [M^+ - $t\text{Bu}$, COCF_3]: 224.

C-92 *N*-(2-Bromo-3-phenyl-allyl)-*N*-*tert*-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide (*Z*)



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 364,20

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-89** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.43 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.75 mL, 5.4 mmol, 3.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow solid (305 mg, 1.5 mmol, 88 %). Mp : 46.8 °C. R_f 0.84 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.55 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm.

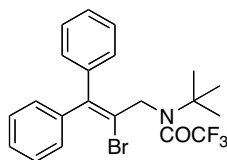
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 28.1, 66.1 ($J = 3.7$ Hz), 61.2, 117.0 ($J = 288.5$ Hz), 122.7, 128.2, 128.7, 128.8, 129.2, 135.0, 158.2 ($J = 34.2$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 69.2 ppm.

IR (neat) ν 3058, 2977, 1650, 1448, 1181 cm^{-1} .

GC/MS m/z [M^+ - 2CH_3]: 334.

C-93 *N*-(2-Bromo-3,3-diphenyl-allyl)-*N*-*tert*-butyl-2,2,2-trifluoro-acetamide



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 440,30

Prepared according to general procedure **C-PG**. A solution of **C-90** (500 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv), pyridine (0.36 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) and TFAA (0.62 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv) in

DCM (10 mL) was stirred overnight at 20 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (613 mg, 1.4 mmol, 93 %). Mp : 106.4 °C. R_f 0.88 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

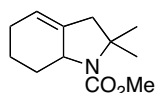
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.42 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H) 7.23 (m, 2H), 7.37 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 27.8, 31.0, 48.5 ($J = 2.9$ Hz), 116.5 ($J = 288.8$ Hz), 124.4, 127.8, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 129.0, 144.3, 158.0 ($J = 34$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 66.4 ppm.

GC/MS m/z [M^+ -Br]: 360.

C-94 2,2-Dimethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$
Mol. Wt.: 209,28

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-57** (100 mg, 0.35 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.8 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (25.7 mg, 0.07 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (157 mg, 0.70 mmol, 2 equiv) and PivOH (11.2 mg, 0.11 mmol, 0.3 equiv) in toluene (1.8 mL) was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (62 mg, 0.29 mmol, 85 %). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

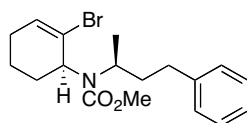
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.96 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.49 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.96 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.49 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.7, 25.1, 26.5, 30.2, 30.4, 48.2, 51.7, 58.3, 120.8, 137.1, 173.9 ppm.

IR (neat) ν 2965, 2866, 1705, 1447, 1140 cm^{-1} .

HRGCMS M/Z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ [M^+] 232.1313, found : 232.1311.

C-97s *N*-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-*N*-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-carboxylic acid methyl ester



$C_{18}H_{24}BrNO_2$
Mol. Wt.: 366,29

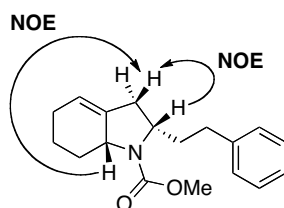
C-46s (500 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) in methyl chloroformate (10 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acétate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (418 mg, 1.5 mmol, 62 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acétate / cyclohexane).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.74 (m, 2H, 1.90 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : 19.6, 27.0, 27.2, 27.3, 29.9, 34.0, 34.1, 36.7, 52.1, 52.3, 58.3, 125.8, 125.9, 128.3, 128.4, 128.6, 141.8, 142.1 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{21}BrF_3NNaO$ [M^+] 388.0888, found : 388.0863.

C-98c 2-Phenethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester



$C_{18}H_{23}NO_2$
Mol. Wt.: 285,38

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-97s** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv), $Pd(OAc)_2$ (6.0 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (19.8 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (122 mg, 0.54 mmol, 2 equiv) and PivOH (8.7 mg, 0.08 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (51 mg, 0.18 mmol, 66 %). R_f 0.80 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

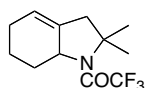
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.93 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.49 (m, 1H),

7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.7, 25.1, 30.2, 33.1, 36.4, 37.4, 52.5, 57.0, 122.1, 126.2, 128.5, 128.6 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$ [$\text{M}^{+\bullet}$] 308,1626, found : 308.1619.

C-100 1-(2,2-Dimethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 247,26

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-58** (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (23.5 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (144 mg, 0.64 mmol, 2 equiv) and PivOH (10.2 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene (1.5 mL) was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (59 mg, 0.24 mmol, 75 %). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

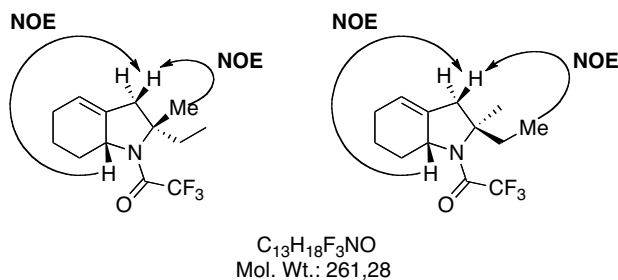
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.22 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.46 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.58 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.2, 24.0, 24.3, 26.3, 30.9, 47.1, 59.1 ($J = 2.5$ Hz), 64.8, 116.4 ($J = 287$ Hz), 121.4, 135.5, 156.5 ($J = 36.2$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 70.6 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}$ [$\text{M}^{+\bullet}$] 270.1082, found : 270.1082.

C-102 1-(2-Ethyl-2-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-62** (100 mg, 0.29 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (6.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), PCy₃.HBF₄ (22.1 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (131 mg, 0.58 mmol, 2 equiv) and PivOH (9.6 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene (1.5 mL) was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording both diastereoisomers as a yellow oil (51 mg, 0.19 mmol, 68 %).

Diastereoisomer C-102c (cis) : R_f 0.81 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.77 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.38 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.49 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 9.7, 20.7, 24.4, 29.7, 31.0, 31.2, 43.7, 59.3, 69.1, 116.8 (J = 27 Hz), 121.5, 136.1, 157.0 (J = 36.2 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.8 ppm.

Diastereoisomer C-102t (trans) : R_f 0.81 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.71 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.53 (m, 1H) ppm.

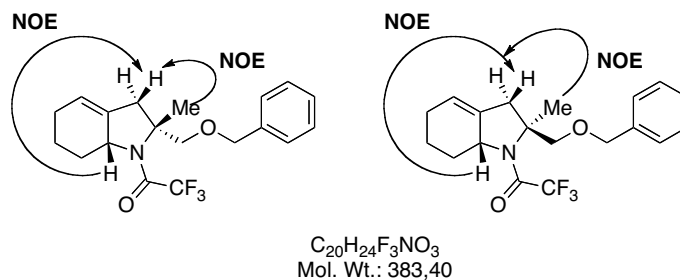
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 8.5, 24.0, 24.2, 29.7, 30.5, 31.4, 42.9, 59.9 (J = 3.1 Hz), 68.6, 116.7 (J = 287 Hz), 128.8, 121.9, 135.9, 157.9 (J = 35.5 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.9 ppm.

IR (neat) ν 2970, 1677, 1428, 1217, 1197 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₃H₁₈F₃NNaO [M⁺] 284.1238, found : 284.1239.

C-103 1-(2-Benzyloxymethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-63** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), PCy₃.HBF₄ (16.9 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (104 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.4 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording both diastereoisomers as a yellow oil (45 mg, 0.11 mmol, 51 %).

Diastereoisomer C-103c (cis) : R_f 0.78 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.10 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.23 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (d, 9.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.40 (m, 1H), 7.23 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.6, 22.6, 24.4, 30.6, 42.7, 59.8, 71.7, 72.5, 73.6, 116.7 (J = 287 Hz), 121.7, 127.8, 128.2, 128.7, 128.8, 135.5, 157.5 (J = 36.9) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.9 ppm.

Diastereoisomer C-103t (trans) : R_f 0.78 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

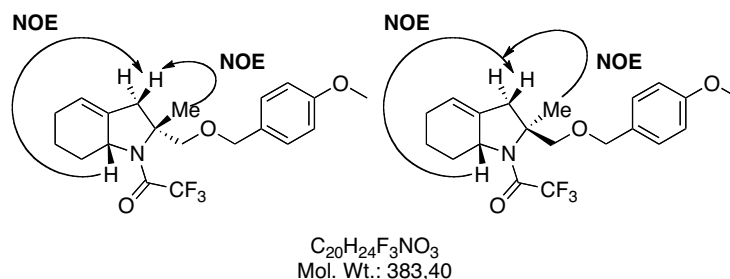
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.18 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (d, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.51 (m, 1H), 7.23 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.7, 21.4, 24.4, 31.3, 42.3, 59.8, 69.9, 72.0, 73.5, 116.8 (J = 287 Hz), 121.9, 127.9, 128.0, 128.3, 128.8, 135.8, 157.5 (J = 36.9) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.8 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₂₂F₃NNaO₂ [M⁺] 376.1500, found : 376.1478.

104 2,2,2-Trifluoro-1-[2-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl]-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-64** (100 mg, 0.21 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), PCy₃·HBF₄ (15.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (94 mg, 0.42 mmol, 2 equiv) and PivOH (6.7 mg, 0.63 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (44 mg, 0.11 mmol, 54 %).

Diastereoisomer C-104c (cis) : R_f 0.70 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.09 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.21 (d, J = 13.2, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.28 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H) 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.6, 22.5, 24.4, 30.7, 42.6, 55.6, 59.8, 71.3, 73.3, 114.0, 116.6 (J = 286 Hz), 121.7, 129.4, 138.0, 157.5 (J = 37.3 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.9 ppm.

Diastereoisomer C-104t (trans) : R_f 0.70 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.14 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.97 (d, 13.9 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.50 (m, 1H) ppm.

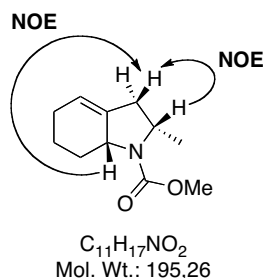
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.6, 21.4, 24.4, 31.3, 42.3, 55.6, 59.8, 71.7, 73.2, 114.0, 116.8 (J = 286 Hz), 121.8, 129.5, 135.5, 157.5 (J = 37.3 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.8 ppm.

IR (neat) ν 3054, 2928, 1676, 1461, 1197 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ [M^{++}] 406.1606, found : 406.1591.

C-105c 2-Methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester



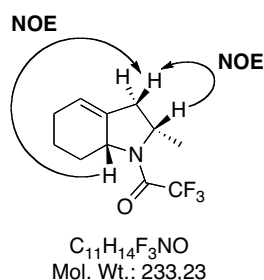
Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-57** (100 mg, 0.36 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.1 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (25.7 mg, 0.07 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (162 mg, 0.72 mmol, 2 equiv) and PivOH (11.5 mg, 0.11 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (28 mg, 0.14 mmol, 40 %). R_f 0.75 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.99 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.56 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.6, 21.6, 24.9, 29.9, 38.4, 52.4, 56.6, 121.6, 135.2, 172.3 ppm.

IR (neat) ν 2930, 2866, 1704, 1443, 1092 cm^{-1} .

C-106c 2,2,2-Trifluoro-1-(2-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-58** (100 mg, 0.32 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (23.5 mg, 0.06 mmol, 0.2

equiv), Rb_2CO_3 (144 mg, 0.64 mmol, 2 equiv) and PivOH (10.2 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (54 mg, 0.24 mmol, 75 %). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

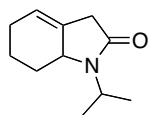
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.69 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.4, 21.9, 24.7, 28.5, 39.3, 53.9 ($J = 2.6$ Hz), 58.4, 116.7 ($J = 286$ Hz), 123.1, 135.0, 156.1 ($J = 36.2$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 69.9 ppm.

IR (neat) ν 2934, 1682, 1440, 1138 cm^{-1} .

C-107 1-Isopropyl-1,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-2-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$
Mol Wt.: 179.26

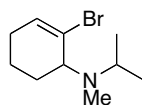
Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-61** (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (17.6 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (113 mg, 0.50 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.5 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (57 mg, 0.17 mmol, 71 %). R_f 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.31 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.53 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.2, 20.6, 22.1, 24.6, 34.1, 37.9, 43.7, 58.1, 121.3, 131.9, 173.4 ppm.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ [M^+] 202.1208, found : 202.1209.

C-108 (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-isopropyl-methyl-amine



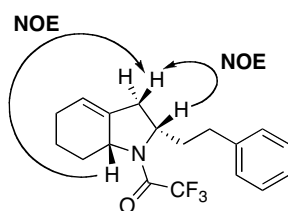
C₁₀H₁₈BrN
Mol. Wt.: 232,16

NaH (605 mg, 25.2 mmol, 6.0 equiv) and MeI (0.57 mL, 4.2 mmol, 1 equiv) was added successively to a solution of **C-39** (500 mg, 4.2 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.8 mmol, 90 %). *R_f* 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) 1.59 (m, H), 1.76 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.92 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.27 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.8, 20.9, 21.7, 26.4, 27.8, 32.2, 51.6, 61.3, 128.5, 133.2 ppm.

(+/-)-109c 2,2,2-Trifluoro-1-(2-phenethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-ethanone



C₁₈H₂₀F₃NO
Mol. Wt.: 323,35

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-66s** (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), PCy₃.HBF₄ (17.6 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (113 mg, 0.50 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.5 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (57 mg, 0.17 mmol, 71 %). *R_f* 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.98 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.35

(d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.59 (m, 3H) 4.09 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm.

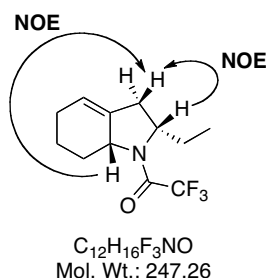
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.6, 25.0, 28.5, 33.4, 36.6, 37.1, 58.3 ($J = 2.8$ Hz), 58.6, 116.6 ($J = 288$ Hz), 123.6, 126.6, 128.6, 128.8, 128.9, 135.1, 140.9, 156.4 ($J = 36.4$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 71.2 ppm.

IR (neat) ν 3027, 2931, 2866, 1681, 1449, 1142 cm^{-1} .

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$ [M^{++}] 324.1575, found : 324.1569.

110c 1-(2-Ethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-65s** (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (22.1 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (135 mg, 0.60 mmol, 2 equiv) and PivOH (9.6 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (55 mg, 0.22 mmol, 74 %). R_f 0.77 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.66 (m, 1H) ppm.

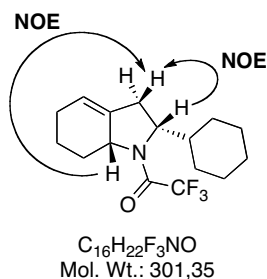
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 11.1, 20.6, 24.9, 28.4, 28.5, 36.0, 58.5, 60.2 ($J = 2.6$ Hz), 61.2, 117.2 ($J = 286$ Hz), 123.3, 135.3, 156.5 ($J = 36.2$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 71.2 ppm.

IR (neat) ν 2968, 1682, 1445, 1138 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}$ [M^{++}] 270.1082, found : 270.1078.

111c 1-(2-Cyclohexyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



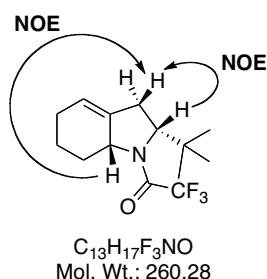
Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-68s** (100 mg, 0.26 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (19.1 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (117 mg, 0.52 mmol, 2 equiv) and PivOH (8.3 mg, 0.08 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (54 mg, 0.18 mmol, 70 %). R_f 0.72 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.92 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.27 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 5.52 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.7, 24.4, 26.5, 29.6, 30.6, 34.3, 41.4, 57.7 (J = 2.6 Hz), 63.9, 116.3 (286 Hz), 122.2, 137.8, 157.6 (J = 35.6 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 70.3 ppm.

C-112c 1-(2-tert-Butyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-69s** (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (6.3 mg, 0.03 mmol, 0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (20.6 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (126 mg, 0.56 mmol, 2 equiv) and PivOH (8.9 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as

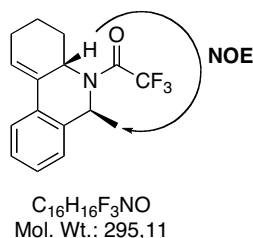
a yellow oil (55 mg, 0.21 mmol, 75 %). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0,88 (s, 9H), 1.46 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.52 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 20.9, 24.6, 27.9, 29.0 ($J = 2.1$ Hz), 33.0, 36.6, 58.7 ($J = 2.8$ Hz), 66.9, 117.3 ($J = 286$ Hz), 121.3, 138.5, 128.7, 128.8, 129.2, 135.0, 159.2 ($J = 35.9$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 69.8 ppm.

C-114 2,2,2-Trifluoro-1-(6-methyl-2,4,4a,6-tetrahydro-3H-phenanthridin-5-yl)-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-71A** (100 mg, 0.26 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (16.9 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (104 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.4 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (61 mg, 0.20 mmol, 81 %). R_f 0.85 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.62 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H) ppm.

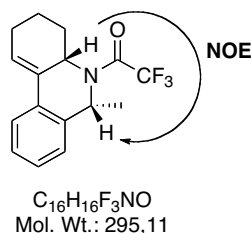
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.8, 20.2, 24.3, 24.7, 51.7, 53.2, 115.4 ($J = 288$ Hz), 122.6, 123.7, 124.8, 124.9, 126.1, 126.4, 129.9, 132.1, 135.5 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 69.8 ppm.

IR (neat) ν 3032, 2938, 1699, 1192 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}$ [M^+] 318,1082, found : 318.1066.

C-115 2,2,2-Trifluoro-1-(6-methyl-2,4,4a,6-tetrahydro-3H-phenanthridin-5-yl)-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-71B** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.2 mg, 0.02 mmol, 0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (16.9 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (104 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.4 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (67 mg, 0.20 mmol, 84 %). Mp : 97.4 °C. R_f 0.83 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

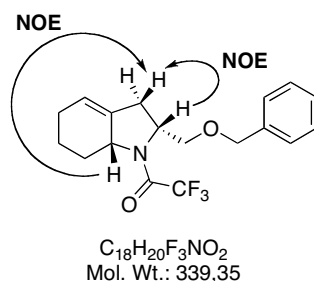
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.96 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 21.7, 23.1, 26.1, 29.0, 54.3, 54.4 (J = 3.7 Hz), 117.2 (J = 286 Hz), 124.9, 125.4, 126.8, 128.1, 128.9, 132.7, 135.0, 137.7, 156.8 (J = 35.4 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 69.1 ppm.

GC/MS m/z [M⁺]: 295.

C-116c 1-(2-Benzyloxymethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-2,2,2-trifluoroethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-72s** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.2 mg, 0.02 mmol, 0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (16.9 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (104 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.4 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in

toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (67 mg, 0.20 mmol, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.86 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 3.16 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.32 (m, 5H) ppm.

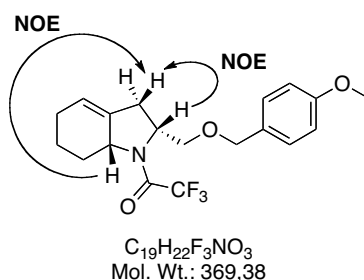
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.4, 24.9, 28.3, 35.3, 57.2 (*J* = 2.2 Hz), 58.9, 70.3, 73.5, 116.6 (*J* = 286 Hz), 123.9, 128.0, 128.2, 128.8, 134.5, 138.1, 156.9 (*J* = 36.2 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 71.2 ppm.

IR (neat) ν 3070, 2927, 1679, 1454, 1197 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₀F₃NNaO₂ [*M*⁺] 362.1344, found : 362.1329.

C-117c 2,2,2-Trifluoro-1-[2-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl]-ethanone



Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-73s** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.1 équiv), PCy₃.HBF₄ (16.4 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (101 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) and PivOH (7.2 mg, 0.07 mmol, 0.3 equiv) in toluene was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (69 mg, 0.19 mmol, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.78 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ppm.

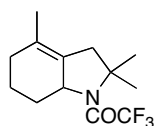
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 20.2, 24.5, 27.9, 35.0, 55.3, 56.8 (*J* = 2.2 Hz), 58.6, 69.6, 72.8, 61.2, 113.8, 116.3 (*J* = 286 Hz), 123.5, 129.3, 129.8, 134.1, 156.5 (*J* = 36.2 Hz), 159.4 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 70.7 ppm.

IR (neat) ν 3053, 2928, 2856, 1676, 1460, 1197 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ [M^{+}] 392.1449, found : 392.1436.

2,2,2-Trifluoro-1-(2,2,4-trimethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-indol-1-yl)-ethanone



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 261,28

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-75** (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (23.5 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb_2CO_3 (144 mg, 0.64 mmol, 2 equiv) and PivOH (10.2 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene (1.5 mL) was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (59 mg, 0.24 mmol, 75 %). R_f 0.79 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 4.34 (m, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H) ppm.

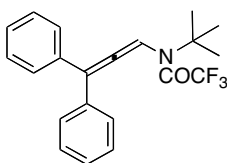
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.2, 20.6, 24.6, 26.3, 29.7, 31.3, 43.9, 59.9, 64.7, 116.4 ($J = 287$ Hz), 127.6, 128.2, 156.5 ($J = 36.2$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 70.5 ppm.

IR (neat) ν 2928, 2867, 1677, 1428, 1150 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NNaO}$ [M^{+}] 284.1238, found : 284.1219.

C-121 *N*-tert-Butyl-*N*-(4,4-diphenyl-buta-2,3-dienyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide



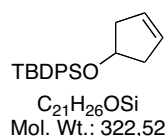
$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 359,38

Prepared according to general procedure **C-PH**. A solution of **C-93** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (7.2 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), PCy₃.HBF₄ (23.5 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), Rb₂CO₃ (144 mg, 0.54 mmol, 2 equiv) and PivOH (10.2 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in toluene (1.5 mL) was stirred 5 min at 20 °C and overnight at 120 °C to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a white solid (43 mg, 0.22 mmol, 77 %). R_f 0.82 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.06 (s, 9H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.33 (m, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 74.8 ppm.

C-125 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4H-cyclopentene

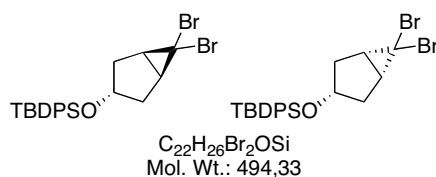


To a solution of **C-128** (2.0 g, 5.7 mmol, 1 equiv) in DCM (20 mL), 1st generation Grubbs' catalyst (48 mg) was added and the resulting mixture was stirred for 5 min at 20 °C. The solvent was removed under reduced pressure to give an oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate - cyclohexane) to afford the product (1.8 g, 5.3 mmol, 93%) as a colorless oil. The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.67 (4 H, dd, J 1.8, 7.8, ArH), 7.45–7.34 (6 H, m, ArH), 5.61 (2 H, s, 1-H, 2-H), 4.57–4.51 (1 H, m, 4-H), 2.47–2.33 (4 H, m, 3-H₂, 5-H₂) and 1.05 (s, 9H), 2.41 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 4H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.1, 26.9, 42.4, 73.5, 127.5, 128.3, 129.5, 134.5, 135.7 ppm.

(+/-)-C-126 *tert*-Butyl-(6,6-dibromo-bicyclo[3.1.0]hex-3-yloxy)-diphenyl-silane



A solution of **C-125** (1.5 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv), TEBAAC (295 mg, 1.3 mmol, 0.3 equiv),

CHBr₃ (0.9 mL, 9.2 mmol, 2 equiv) and powdered NaOH (368 g, 9.2 mmol, 2 equiv) in DCM (0 M). The flask was then fitted with a reflux condenser and the resulting mixture subjected to sonication for 6 h. After this time the cooled reaction mixture was filtered off through celite, and washed with DCM. Solvent was removed under reduced pressure to give an oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate - cyclohexane) to afford the both diastereoisomers (1.8 g, 3.6 mmol, 80 %) as a yellow oil.

IR (neat) ν 3070, 2930, 2857, 1468, 1109 cm⁻¹.

Diastereoisomer C-126t (trans) : R_f 0.95 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.04 (s, 9H), 1.94 (dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 2H), 2.03 (dt, *J* = 15, 4.5 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.61 (m, 4H) ppm.

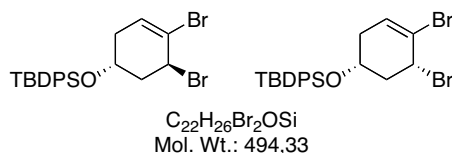
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 19.1, 27.0, 37.8, 39.9, 41.9, 77.3, 129.8, 134.1, 135.7 ppm.

Diastereoisomer C-126c (cis) : R_f 0.95 (10 % ethyl acetate / cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.02 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.61 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 19.2, 26.9, 35.7, 38.0, 45.7, 79.8, 127.7, 134.0, 135.8 ppm.

C-127 tert-Butyl-(4,5-dibromo-cyclohex-3-enyloxy)-diphenyl-silane



Method A (from C-126)

The mixture of diastereoisomers **C-126t** et **C-126c** (1 g, 2.0 mmol, 1 equiv) was heated 30 min at 130 °C affording an oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate / cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (0.9 mg, 1.8 mmol, 90 %). R_f 0.95 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

Method B Metathesis - Cyclopropanation (from C-128)

To a solution of **C-128** (2.0 g, 5.7 mmol, 1 equiv) in DCM (20 mL), 1st generation Grubbs' catalyst (48 mg) was added and the resulting mixture was stirred for 5 - 10 min at 20 °C (verified by NMR analysis). TEBAAC (295 mg, 1.3 mmol, 0.3 equiv), CHBr₃ (1.7 mL, 17.1 mmol, 2 equiv) and powdered NaOH (1.37 g, 34.2 mmol, 6 equiv) were added and the

mixture was stirred to room temperature overnight. The mixture was filtered on Celite and washed with CH₂Cl₂. Organic layers were washed with water and the solvent was removed under vacuum. Then the mixture was heated at 80 °C for 2 h and 130 °C for 1 h to give a black oil, which was purified on silica gel (0 % ethyl acetate - cyclohexane) to afford the both diastereoisomers (2.5 g, 5.1 mmol, 90 %) as a yellow oil.

Diastereoisomer C-127t (trans) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.08 (s, 9H), 2.26 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.96 (dd, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.58-7.65 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 19.2, 27.0, 37.1, 42.2, 52.7, 64.1, 121.8, 127.8, 129.9, 131.9, 133.9, 135.8 ppm.

Diastereoisomer C-127c (cis) :

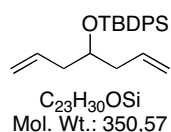
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.08 (s, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.04 (dd, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.62 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 16.3, 19.2, 27.0, 36.6, 43.5, 49.9, 127.7, 127.8, 129.4, 131.2, 135.8 ppm.

IR (neat) ν 3069, 2958, 1632, 1426, 1099 cm⁻¹.

GC/MS *m/z* [M⁺ -HBr]: 414.

C-128 (1-Allyl-but-3-enyloxy)-*tert*-butyl-diphenyl-silane

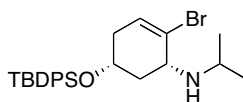


To a suspension of sodium hydride (0.92 g, 23 mmol, 3 equiv) in THF (10 mL), cooled to 0 °C, 1,6-heptadien-4-ol (1 mL, 7.7 mmol, 1 equiv) was added dropwise over 10 min. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 30 min and then *tert*-butyldiphenylchlorosilane (2 mL, 7.9 mmol, 1.05 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 23 °C overnight and then quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted with DCM. The organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was removed to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate / cyclohexane). The title compound was obtained as a yellow oil (2.6 g, 7.4 mmol, 96%). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.08 (s, 9H), 2.21 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.97 (m, 4H), 5.76 (m, 2H), 7.43 (m, 6H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 19.4, 27.0, 40.5, 72.4, 117.1, 127.5, 129.5, 134.3, 134.7, 135.9 ppm.

C-129 [2-Bromo-5-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohex-2-enyl]-isopropyl-amine



$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrNOSi}$
Mol. Wt.: 472,53

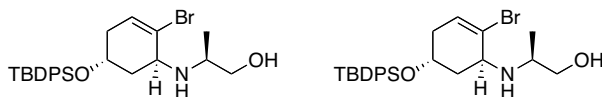
Prepared according to general procedure **C-PF**. A solution of **C-127t** (500 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), isopropylamine (0.5 mL, 6.0 mmol, 6.0 equiv) and K_2CO_3 (151 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in DMF (5 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature and 6 hours at 90 °C. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (10 % Ethyl acetate/cyclohexane) affording the title compound as a yellow oil (420 mg, 0.9 mmol, 89 %). R_f 0.87 (10 % ethyl acetate/cyclohexane).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 2.09 (dd, $J = 17.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 17.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.59 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.88 (dd, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.24-7.31 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.3, 22.3, 24.2, 27.1, 37.2, 38.8, 46.7, 57.0, 64.6, 125.6, 127.7, 128.7, 129.8, 134.3, 135.8 ppm.

IR (neat) ν 3343, 3070, 2959, 1643, 1427, 1168 cm^{-1} .

C-130 2-[2-Bromo-5-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohex-2-enylamino]-propan-1-ol



$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 488,53

Prepared according to general procedure **C-PF**. A solution of **C-127t** (1.0 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv), L-alaninol (0.15 mL, 6.0 mmol, 6.0 equiv) and K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv) in DMF (5 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature and 6 hours at 90 °C.

The crude was purified by preparative thin layer chromatography (20 % Ethyl acetate/cyclohexane) affording the mixture of diastereoisomers as a yellow oil (829 mg, 1.7 mmol, 85 %). R_f 0.65 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

IR (neat) ν 3620, 3431, 3060, 2957, 1512, 1175 cm^{-1} .

Diastereoisomer C-130A :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.65 (m, 4H) ppm.

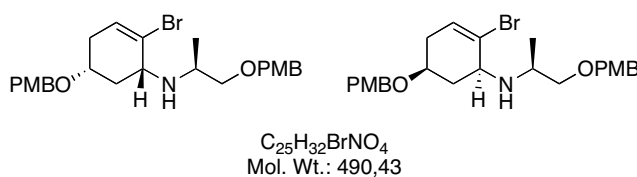
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.9, 17.2, 27.0, 37.2, 39.2, 53.4, 57.0, 64.4, 66.5, 124.4, 129.6 ppm.

Diastereoisomer C-130B :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.91 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.65 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 18.8, 19.3, 27.0, 37.0, 39.2, 52.6, 57.5, 64.6, 64.8, 125.9, 128.4 ppm.

C-131 [2-Bromo-5-(4-methoxy-benzyloxy)-cyclohex-2-enyl]-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-ethyl]-amine



NaH (144 mg, 6.0 mmol, 6.0 equiv) and PMBCl (0.24 mL, 6.0 mmol, 6 equiv) was added successively to a solution of **C-130** (500 mg, 1.0 mmol, 0.1 equiv) in DMF (10 mL). The mixture was stirred overnight and water was slowly added. The mixture was extracted with EtOAc, and organic layers washed with water. The solvent was evaporated under vacuum to afford a crude oil, which was purified on silica gel (10 % ethyl acetate/cyclohexane) affording the title compound as a colorless oil (1.2 g, 3.7 mmol, 93 %). R_f 0.76 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

Diastereoisomer A : R_f 0.65 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

Too large excess of PMBOH and TBDPSOH in the mixture too determinate the spectroscopic data of this diastereoisomer.

Diastereoisomer B : R_f 0.61 (10 % ethyl acetate / cyclohexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.77 (ddd, J = 12.7, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.45 (dt, J = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.47 (m, 2H), 5.97 (dd, J = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 18.0, 34.8, 35.7, 51.8, 55.8, 57.9, 69.9, 70.6, 73.2, 75.5, 114.4, 129.0, 128.9, 129.6, 130.9, 131.1, 159.5 ppm.

Annexes

1. Formation d'indanes

➤ *Vérification de la configuration de l'indane majoritaire cis B-20c*

Interaction entre les protons des groupements méthyles (**H₃**) et du proton en position α benzylique du cycle à 5 chaînons (**H₁**).

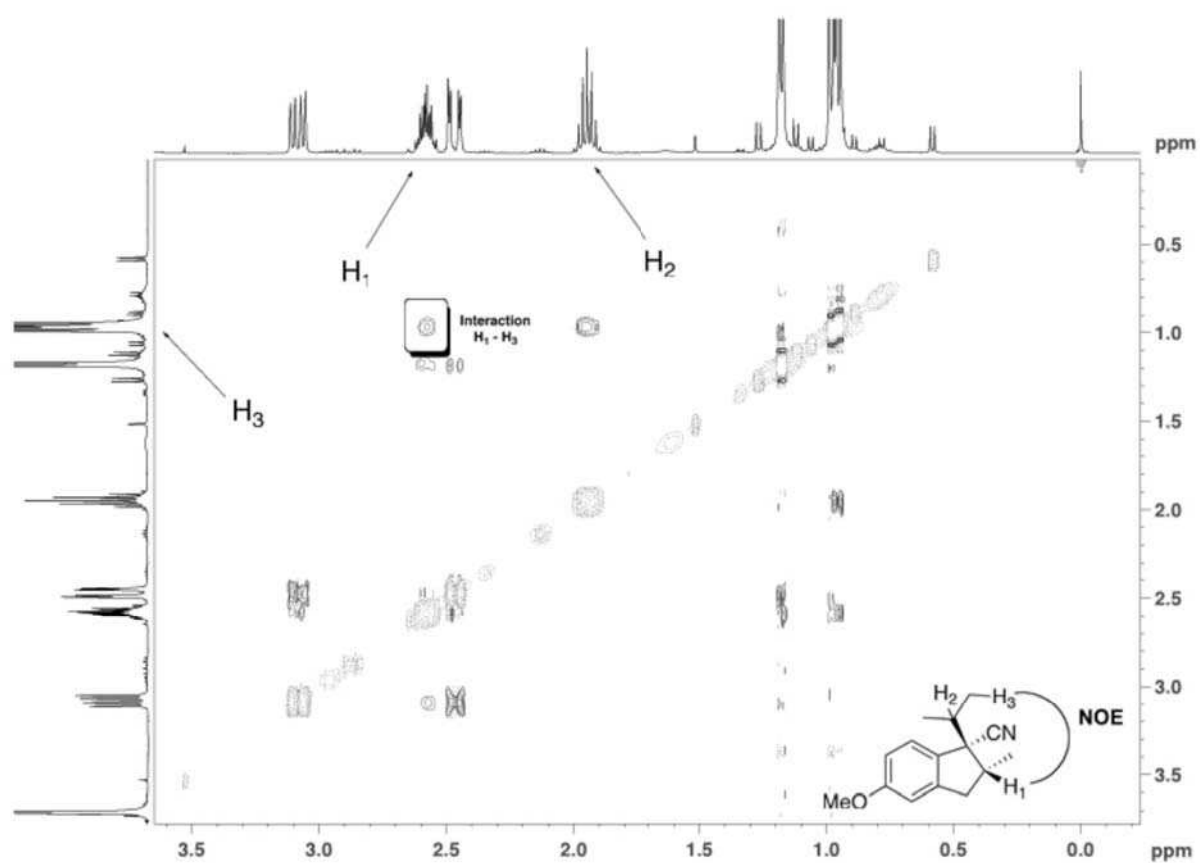


Figure 8 Analyse RMN NOESY du diastéréoisomère B-20c

2. Formation d'hexahydroindoles

➤ Vérification de la configuration *cis* des composés C-109c et C-98c

Détermination des protons H₁ et H₂

Le proton H₁ présente un couplage entre 12 - 14 Hz avec son voisin proche H₂. Couplage faible ou inexistant entre les protons H₁ et H₃.

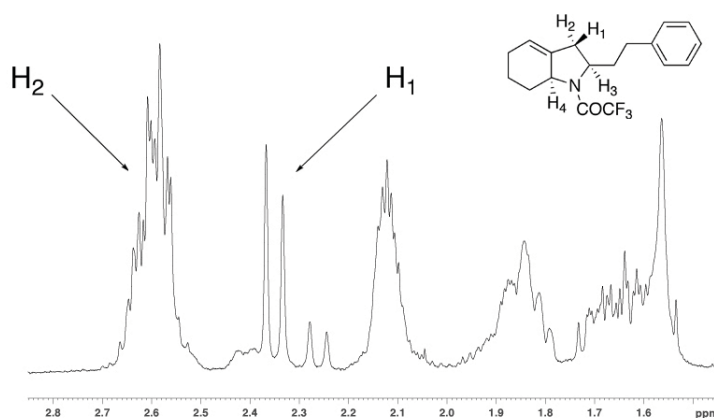
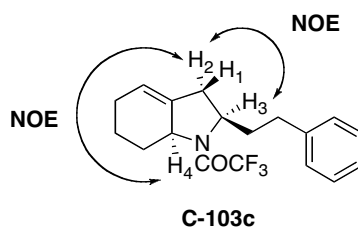


Figure 9 Analyse du spectre RMN ¹H de C-109c



2 étermination des protons H_2 et H_1 par analyse d N HpQC.

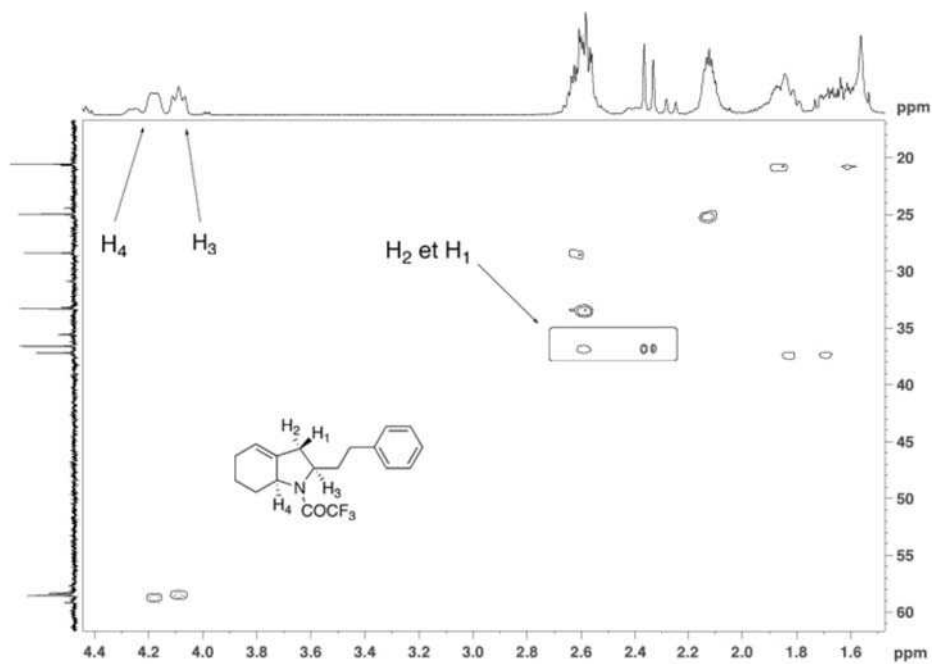


Figure 10 Analyse du spectre RMN HSQC de C-109c

2 étermination de ρ interaction NOE entre ρ s proton H_2 et H_1 .

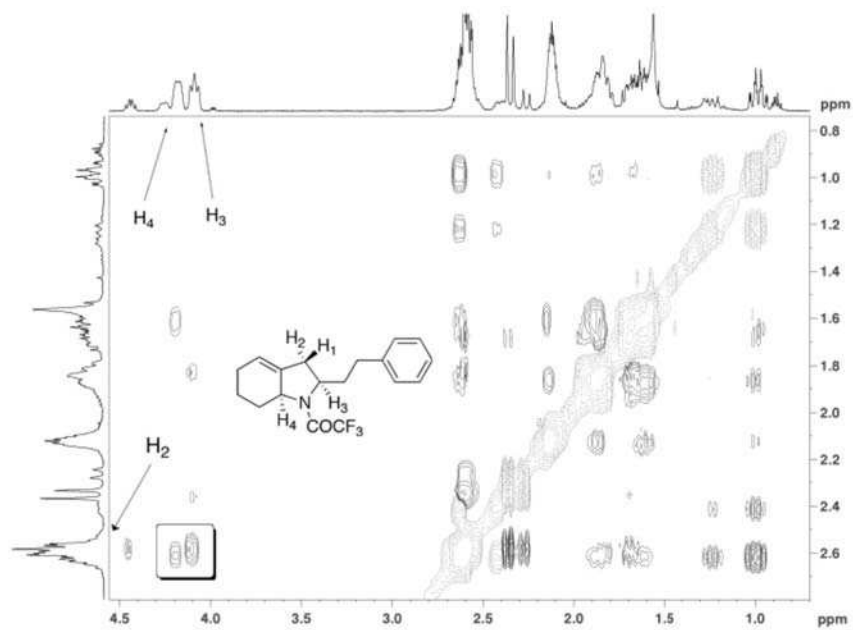


Figure 11 Analyse du spectre RMN NOESY de C-109c

Détermination de la configuration *cis* de son analogue carbamate **C-98c**.

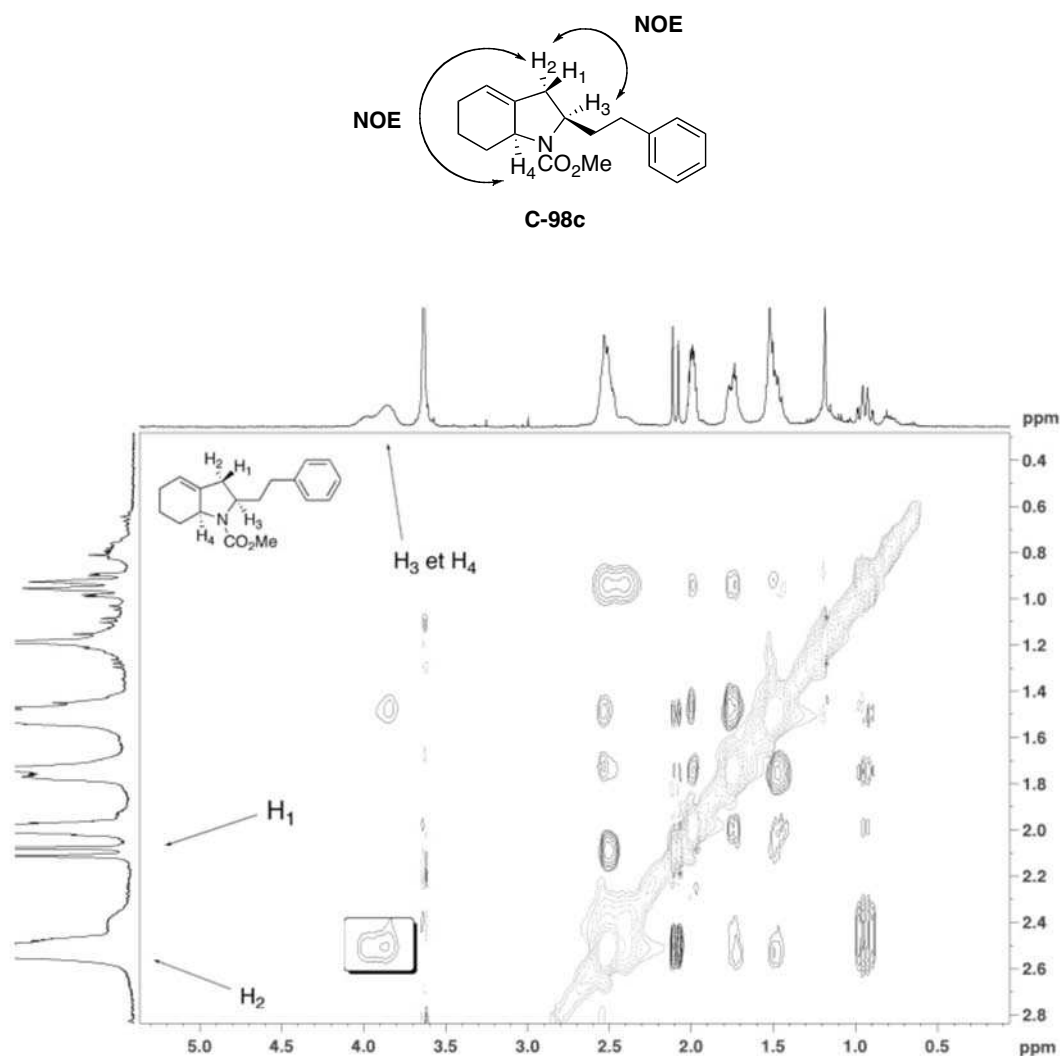


Figure 12 Analyse du spectre RMN NOESY de C-97c

➤ *Vérification de la configuration cis du composé C-103c*

Le proton H₁ présente un couplage entre 12 - 14 Hz avec son voisin proche H₂. Détermination des protons H₁ et H₂ des diastéréoisomères **C-103c** et **C-103t** par RMN HSQC.

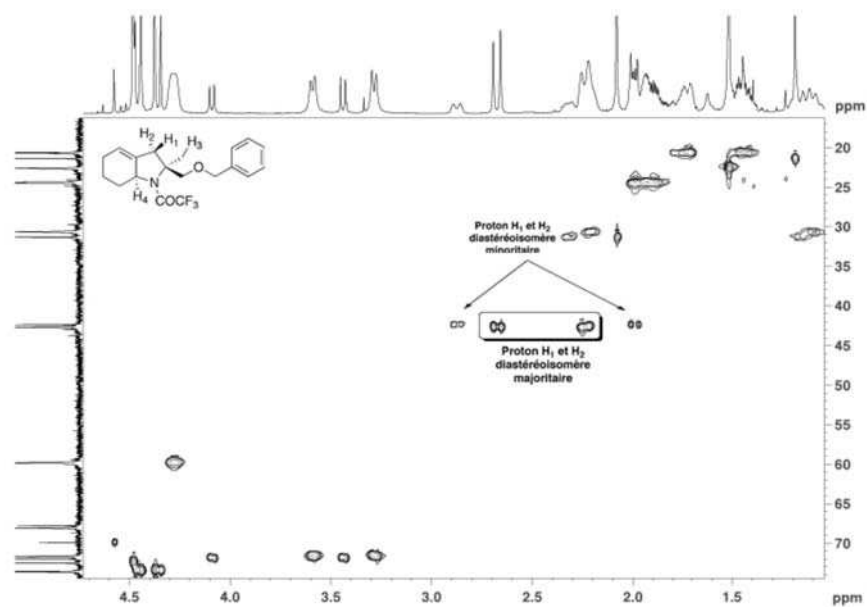


Figure 13 Analyse du spectre RMN HSQC de C-103c (majoritaire) et C-103t (minoritaire)

Interactions NOE entre les protons $H_1 - H_3$, et $H_1 - H_4$.

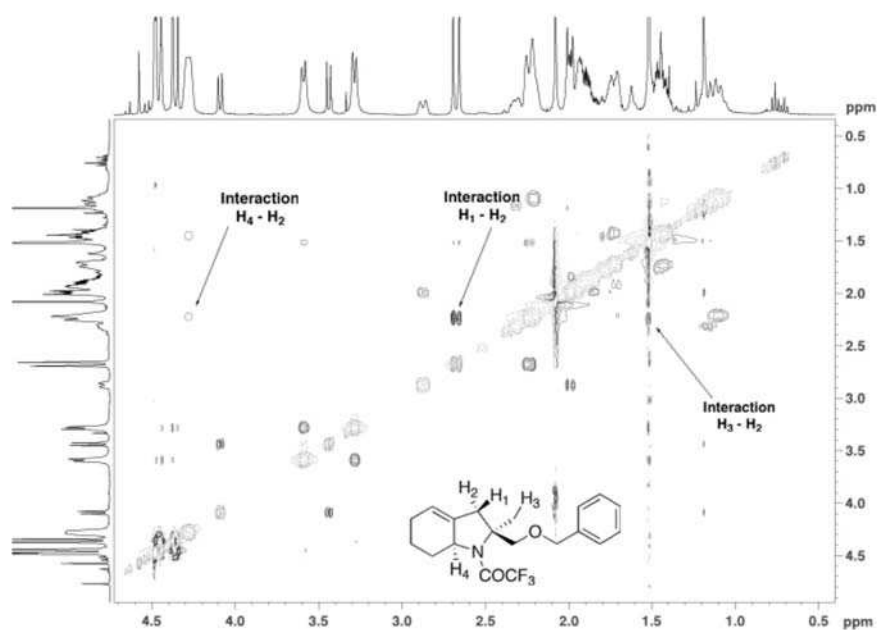
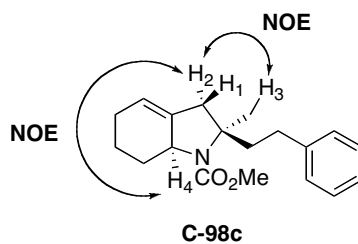


Figure 14 Analyse du spectre RMN NOESY de C-103c et C-103

➤ *Vérification de la configuration du composé isopropyle C-129*

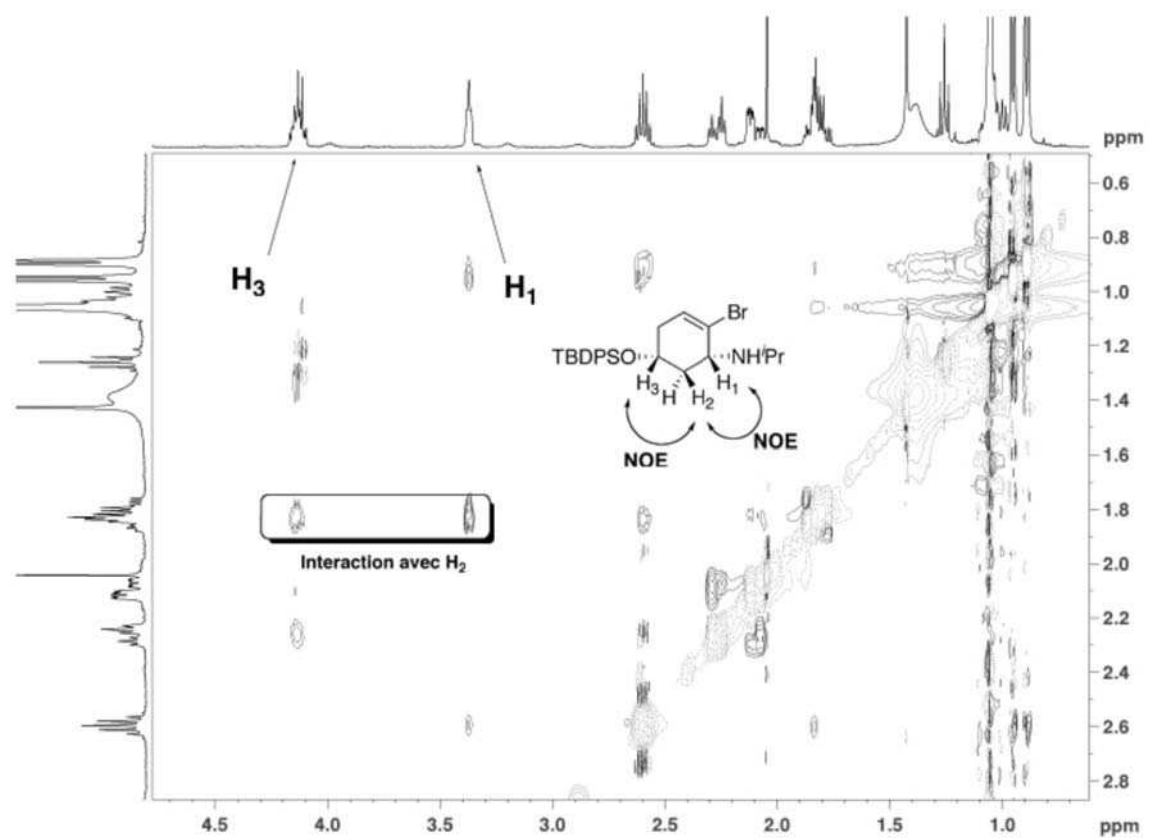


Figure 15 Analyse RMN NOESY du composé C-129

Références bibliographiques

1. Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987–1007.
2. Goldshleger, N. F.; Eskova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim. (Engl. Transl.)* **1972**, *46*, 785 - 786. Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, *37*, 2180–2192.
3. Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.
4. Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.
5. Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.
6. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904.
7. Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379-3394.
8. Cheng, W. C.; Yu, W. Y.; Li, C. K.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6840–6846.
9. Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.
10. Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
11. Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672.
12. Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023-1025. Dyker, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739–742.
13. Dyker, G. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 6426–6428.
14. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
15. Pan, J.; Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647-8651.
16. Catellani, M.; Motti, E.; Ghelli, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2003-2004.
17. Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292. Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060.
18. Dong, C.-G.; Yeung, P.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366.
19. Liron, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943-4946.
20. Kim, H. S.; Gowrisankar, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858–3861.
23. Huang, Q.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7235–7238.

24. Campo, M. A.; Zhang, H.; Yao, T.; Ibdah, A.; McCulla, R. D.; Huang, Q.; Zhao, J.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6298-6307.
25. Ren, H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465. Ren, H.; Li, Z.; Knochel, P. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433.
26. Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571.
27. Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762.
28. Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438-7441.
29. Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.
30. Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692-10705.
31. Baudoin, O.; Herrbach, A.; Gueritte, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 5914-5918.
32. Hitce, J.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799.
33. Moloy, K. G.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7696-7710. Allen, D. W.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51.
34. Hitce, J.; Baudoin, O. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2054-2060.
35. Mehta, G.; Kotha, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 625-659. Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.
36. (a) Chaumontet, M.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774-1776. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182.
37. Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.
38. Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.
39. Mariet, N.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5789-5791.
40. Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 1118-1126. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A. Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820. Balcells, D. Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823. Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315-1345.
41. (a) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067. (b) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886. (c) Lafrance, M. Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.
42. González, J. J.; García, N.; Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1286-1291. Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2993-2996.
43. Mota, A. J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-7182.

44. Delpech, F.; Sabo-Etienne, S.; Donnadiou, B.; Chaudret, B. *Organometallics* **1998**, *17*, 4926-4928.
45. Clot, E.; Eisenstein, O.; Dubé, T.; Faller, J.; W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 575-580. Bailey, N. A.; Jenkins, J. M.; Mason, R.; Shaw, B. L. *Chem. Commun. (London)* **1965**, 237.
46. Brookhart, M.; Green, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395-408.
47. Häller, L. J. L.; Page, M. J.; Macgregor, S. A.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4604-4605.
48. Davi, M. *Résultats en cours de publication*
49. Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.
50. Travaux effectués par Caroline Toppan du centre commun de RMN (CCRMN)
51. Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606-7607.
52. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.
53. Thèse de Cathleen Pierre.
54. Ohkawa, S.; Fukatsu, K.; Miki, S.; Hashimoto, T.; Sakamoto, J.; Doi, T.; Nagai, Y.; Aono, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 559-573.
56. Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043-14053.
57. Rousseaux S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10707 - 10716.
58. Kunz R. K.; MacMillan D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241. Roca-Lopez D.; Merino P.; Sayago F. J.; Cativiela C.; Herrera R. P. *Synlett* **2011**, 249-253.
59. Sagayo, F. J.; Laborda P.; Calaza M. I.; Jiménez A. I.; Cativiela C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011-2028.
60. K. Ersmark, J. R. Del Valle, S. Hanessian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1202-1223.
61. He, G.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192-5196.
62. Thèse d'Alice Renaudat
63. Delvin, F. J.; Stephens, P. J.; Besse, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2980.
64. K.-M.; Park, I.-H. *Synthesis* **2004**, 2641-2644.
65. Baird, M. S. Lindsay, D. G.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1173.
66. Banwell, M. G. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 669-680.
67. Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5034-5040.

68. Marvell, E. N. *Thermal Electrocyclic Reactions*; Academic Press: New York, **1980**.
69. Hausser, J. W.; Pinkowski, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6981–6984.
70. Cristol, S. J.; Sequeira, R. M.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4007–4008.
71. Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J. P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081–2082.
72. Korneva, S. K.; Menchikov, L. G.; Koltun, E. S.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **1985**, *5*, 135.
73. Mori, M.; Okita, M.; Chiba, K.; Kayo, I.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 375–385.
74. Comins, D. L.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6711–6714.
75. Anderson, J. C.; Lindsay, D. G.; Reese, C. B. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2091–2096.
76. Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Synlett*, **2008**, 2249–2252.
77. Feng, Y.; Wang, Y.; Landgraf, B.; Liu, S.; Chen, G. *Org. Lett.* **2011**, *12*, 3414–3417.
79. Wipf, P.; Methot, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213–4216.
80. Ghosh, A. K.; Gemma, S.; Takayama, J.; Baldrige, A.; Leshchenko-Yashchuk, S.; Miller, H. B.; Wang, Y.-F.; Kovalevsky, A. Y.; Koh, Y.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3703.
81. Banwell, M. G.; Ma, X.; Taylor, R. M.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4959 - 4961.
82. Jih-Meng Tang,† Sabyasachi J. -M.; Bhunia,† Shariar Md. Abu S.; Sohel, S. M. A.; ,† Ming-Yuan Lin, M. -Y.;† Hsin-Yi Liao, H. -S.;‡ Swarup Datta, S.;† Arindam Das, A.;† and Rai-Shung Liu, R. -S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15677 - 15683.
83. Tsang, D. S.; Yang, S.; Alphonse, F. -A.; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 886–894.
84. Banks, J; Mel, D. V., Frost, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2863–2866.
85. Denmark, S. E.; Klix, R. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4043–4060.

SYNTHÈSES DE CARBOCYCLES ET D'HÉTÉROCYCLES A CINQ CHAÎNONS PAR ACTIVATION DE LIAISONS C(sp³)-H NON ACTIVÉES

Résumé

La fonctionnalisation de liaisons C-H réputées peu réactives ouvre de nouvelles perspectives en synthèse organique. La catalyse par un métal de transition comme le palladium représente une solution particulièrement efficace à ce problème. Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans ce contexte. Dans un premier temps, la réaction étudiée, catalysée par le palladium, a visé à étendre une méthodologie mise au point au laboratoire pour la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles à cinq chaînons par activation intramoléculaire de liaisons C(sp³)-H à partir de chlorures d'aryles. Ces derniers sont en effet plus disponibles et moins onéreux que les bromures d'aryle correspondants. Des études d'optimisation ont été effectuées pour la mise au point d'une réaction diastéroselective et régiosélective. Plusieurs substrats ont été synthétisés pour être ensuite placés dans les conditions optimales de la réaction d'activation C(sp³)-H, et ont conduit à une grande diversité de cycles à cinq chaînons fusionnés.

Dans un deuxième temps, nos travaux ont consisté à étendre l'activation C(sp³)-H pallado-catalysée à des précurseurs non aromatiques cycliques ou acycliques. Pour des raisons d'accessibilité, nos études se sont alors portées sur la préparation de bromures vinyliques azotés pouvant conduire après activation C-H à des motifs hexahydroindoles ou pyrrolidines. De nouvelles conditions d'activation C-H ont alors été trouvées pour cette famille de substrats, et ont conduit aux hétérocycles cibles de manière diastéroselective et régiosélective. Après extension de la réaction à divers précurseurs, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un intermédiaire poly-fonctionnalisé permettant d'accéder aux aéruginosines, famille de produits naturels bioactifs.

Mots-clefs :

Fonctionnalisation C-H, activation C-H, indanes, indolines, catalyse organométallique, chloroarènes, formation de liaisons C-C, palladium, bromoalcènes, hexahydroindoles, aéruginosines.

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex