



HAL
open science

**Synthèse de composés β 2,3-hydroxy- et aminocarboxylés
par réactions domino et multicomposants
métallo-catalysées**

Jérôme Paul

► **To cite this version:**

Jérôme Paul. Synthèse de composés β 2,3-hydroxy- et aminocarboxylés par réactions domino et multicomposants métallo-catalysées. Matériaux. Université Paris-Est, 2017. Français. NNT : 2017PESC1167 . tel-01789699

HAL Id: tel-01789699

<https://theses.hal.science/tel-01789699v1>

Submitted on 11 May 2018

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° Attribué par la bibliothèque

ÉCOLE DOCTORALE UNIVERSITÉ PARIS-EST
Sciences, Ingénierie et Environnement



LLLLLLLLLLLLL

UNIVERSITÉ
— PARIS-EST

*Equipe Electrochimie et Synthèse Organique
Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est*

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris-Est Créteil
Spécialité : Chimie Organique

Par

Jérôme PAUL

Synthèse de composés $\beta^{2,3}$ -hydroxy- et aminocarboxylés par réactions domino et multicomposants métallo-catalysées

Soutenue le 13 Novembre 2017 devant le Jury composé de :

Corinne Gosmini	DR Ecole Polytechnique	Rapporteur
Alejandro Perez Luna	DR Université Pierre et Marie Curie	Rapporteur
Emmanuelle Schulz	DR Université Paris Sud	Présidente
Jieping Zhu	Pr Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne	Examineur
Marc Presset	MCF Université Paris-Est Créteil	Co-Encadrant
Eric Léonel	Pr Université Paris-Est Créteil	Co-Directeur
Erwan Le Gall	Pr Université Paris-Est Créteil	Directeur de Thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués au sein du laboratoire « Electrochimie et Synthèse Organique » (ESO), une des six équipes de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (ICMPE). Je tiens à remercier le Dr Michel Latroche, directeur de l'Institut, pour son accueil.

Ce travail a été mené sous la direction du Professeur Erwan Le Gall que je tiens à remercier particulièrement pour m'avoir accordé sa confiance, mais également pour son aide tout au long de ce projet passionnant.

Je remercie également le Professeur Eric Léonel de m'avoir légué sa hotte et pour tous ses conseils pertinents.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Dr Corinne Gosmini, Directrice de recherche à l'Ecole Polytechnique et au Dr Alejandro Perez Luna, Directeur de recherche à l'Université Pierre et Marie Curie, pour m'avoir fait l'honneur de rapporter ce travail.

J'adresse également mes remerciements au Dr Emmanuelle Schulz, Directrice de recherche à l'Université Paris Sud, et au Pr Jieping Zhu, Professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, qui ont accepté d'examiner et de juger ce travail.

Je tiens à remercier le Dr Géraldine Masson pour m'avoir accueilli pendant un trop court séjour au sein de son laboratoire et pour avoir partagé avec moi ses connaissances.

Je tiens à remercier grandement Marc Passet qui m'a soutenu, accompagné, épaulé pendant ces trois ans, il n'y a pas de mot pour te dire merci pour tous ce que tu as fais. Merci pour l'apport culturel tant sur la chimie que sur les vieilles chansons et pour la formation d'un duo de chanteur du labo 208 irrésistible.

Je remercie Thierry Martens, pour son aide et le partage de son expérience, particulièrement au cours d'une après-midi d'analyses de canard pour l'études voltamétriques.

Un grand merci à Stéphane Sengmany qui m'a fait découvrir la chimie organique, pour son soutien, son aide et ses nombreuses défaites au badminton et au président. Un jour peut-être tu arriveras à mon niveau ou je te donnerais des cours.

Je remercie également Christophe Pichon pour avoir été capable de me supporter pendant mes moments de folie et surtout d'être plus fou que moi :). Merci également pour ton aide et ton écoute à des moments de ma vie d'étudiant où je me dirigeai vers le côté obscur.

Je tiens également à adresser mes sincères remerciements aux autres membres de l'équipe ESO (Michael, Isabelle, Patrice, Anthony, Sylvie...) : grâce à vous, j'ai pu me sentir comme dans une seconde famille.

Je remercie Gladys Bernari pour son aide lors de mes différents problèmes de boîte mail, sa «gentillesse» envers moi mais ne t'inquiète pas tu as une petite place dans mon cœur même si Dominique prend la majeure partie.

Merci au futur Docteur Priscilla (hé!!! non je ne t'ai pas oubliée), pour toutes ces années passées ensemble, je pourrais en écrire une page, mais tu risques d'avoir les chevilles qui gonflent. Je rigole!!!. Beaucoup de choses à dire mais tu le sais déjà, donc, je te dis simplement merci d'être là.

Merci à tous les stagiaires qui ont marqué ces trois années de thèse : Walid (pour son feu de l'au delà), Coralie (pour ses histoires), Bishoy (mon khôya pour ta rapidité), Alicia (mon grand amour qui ne voulait pas de moi), Myriam (petite par la taille mais grande par le cœur), Nicolas (pour la vidéo toi même tu sais), Nisanthan (pour le cligneur d'yeux le plus rapide de l'ouest), Samy (l'éternel tchatteur), Lisa et Mathilde (Team Valenton forever mais faudrait penser à me payer le gasoil), Sephora (pour avoir été mon souffre douleur) et tous les autres.

Merci à Ghada et Tania, je vous souhaite le meilleur pour vos débuts de thèses, mais je n'ai aucun doute avec cette belle équipe.

Et pour finir un énorme merci à ma famille car sans eux, jamais, je n'en serais arrivé là. Il est dit que l'on ne choisit pas sa famille mais, pour ma part, même si je ne l'ai pas choisie, je suis tombé sur la meilleure.

Résumé

La mise au point de réactions multicomposants métallo-catalysées permet de contribuer au développement d'une chimie plus éco-compatible. En effet, l'association des réactions multicomposants avec la catalyse, par la limitation du nombre d'étapes réactionnelles et de l'utilisation de réactifs non toxiques, permet d'augmenter l'éco-compatibilité d'un procédé.

L'application de ces principes a permis la synthèse cobalto-catalysée de dérivés $\beta^{2,3}$ -hydroxy- et $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylés, composés d'intérêt croissant en chimie médicinale, à partir d'halogénures, d'accepteurs de Michael et d'aldéhydes ou d'imines.

Dans un premier temps, les conditions réactionnelles ont été optimisées puis l'étendue de la réaction a été étudiée afin de démontrer son caractère général. De plus, des études stéréochimiques et mécanistiques ont été réalisées par l'utilisation d'auxiliaires ou de catalyseurs chiraux de la réaction. La valorisation des composés synthétisés a également été entreprise par l'intermédiaire de réactions de post-condensation visant en particulier la synthèse d'hétérocycles. Enfin, la réaction multicomposants développée au cours de ce travail a contribué à l'établissement de nouvelles réactivités, permettant ainsi de développer l'utilisation du cobalt en synthèse organique.

Mots clés : Catalyse organométallique, Cobalt, Réactions multicomposants, $\beta^{2,3}$ -hydroxycarboxylé, $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylé.

Abstract

The elaboration of metallo-catalyzed multicomponent reactions contributes to the development of a greener chemistry. Indeed, the association of multicomponent reactions with catalysis, through the limitation of the number of reaction steps and the use of toxic reagents, allows to increase the eco-compatibility of a process.

The application of these principles has enabled the cobalt-catalyzed synthesis of $\beta^{2,3}$ -hydroxy- et $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylated derivatives, compounds of increasing interest in medicinal chemistry, starting from halogenated derivatives, Michael acceptors and aldehydes or imines.

In a first part, the reaction conditions have been optimized and the scope of the reaction has then been studied to demonstrate its generality. Moreover, stereochemical and mechanistical studies have been realized by the use of chiral auxiliaries or catalysts in the reaction. The valorization of the prepared compounds has also been undertaken in post-condensation reactions in particular for the synthesis of heterocycles. The multicomponents reaction developed during this work has finally been extended to the elaboration of new reactivities, thus contributing to spread the use of cobalt in organic chemistry.

Keywords: Organometallic catalysis, Cobalt, Multicomponent Reactions, $\beta^{2,3}$ -hydroxycarboxylated compound, $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylated compound.

Sommaire

Liste des abréviations.....	A
Introduction générale.....	1
Chapitre 1. Les composés carboxylés $\beta^{2,3}$-fonctionnalisés	5
1.1 Applications des $\beta^{2,3}$-hydroxyesters et de leurs dérivés	5
1.2 Applications des $\beta^{2,3}$-aminoesters et leurs dérivés	7
1.3 Synthèses stéréosélectives de composés carboxylés $\beta^{2,3}$-fonctionnalisés	10
1.3.1 Homologations d' α -amino acides	10
1.3.2 Réarrangement de Curtius	12
1.3.3 Additions d'aza-Michael d'amines chirales sur des esters α,β -insaturés	13
1.3.4 Méthodes par réduction stéréosélective	15
1.3.4.1 Hydrogénations de cétones	15
1.3.4.2 Hydrogénations de composés aromatiques.....	17
1.3.4.3 Réductions d'alcènes.....	18
1.3.5 Additions sur des aldéhydes ou des imines	22
1.3.5.1 Réactions de Reformatsky.....	22
1.3.5.2 Additions d'énolates sur des imines ou aldéhydes	24
1.3.6 Réactions initiées par une addition 1,4	32
1.3.6.1 Réactions domino faisant intervenir une réaction de Mannich	33
1.3.6.2 Réactions domino faisant intervenir une réaction d'aldolisation	35
Chapitre 2. Généralisation de la 3CR pour la synthèse de composés carboxylés $\beta^{2,3}$-fonctionnalisés	39
2.1 Contexte bibliographique : couplages réducteurs catalysés au cobalt	39
2.1.1 Réactions de couplage croisé.....	40
2.1.1.1 Réactions de couplage croisé sp^2 - sp^2	42
2.1.1.2 Réactions de couplage croisé sp^2 - sp^3	43
2.1.1.3 Réactions de couplage croisé sp^3 - sp^3	45
2.1.2 Réactions d'additions.....	45
2.1.2.1 Sur des alcènes activés	45
2.1.2.2 Sur des alcynes	47
2.1.2.3 Couplage alcène-alcyne.....	48
2.1.3 Réactions de cyclisation	51
2.1.3.1 Réactions de cycloaddition [2+2+2]	51
2.1.3.2 Autres cyclisations.....	53
2.1.4 Les Réactions multicomposants.....	54
2.1.5 Objectifs	57
2.2 3CR sans ligand	58
2.2.1 Conditions préalablement établies	58
2.2.1.1 Analyse de ces conditions.....	58
2.2.1.2 Etendue de la réaction	60
2.2.2 Détermination de nouvelles conditions	64
2.2.3 Optimisation.....	66
2.2.4 Etendue de la réaction	73
2.3 3CR avec ligand	82
2.3.1 Optimisation de la réaction	82
2.3.2 Etude de l'étendue de la réaction	86
2.3.3 Utilisation d'organozinciques	89
Chapitre 3. Etudes stéréochimique et mécanistique	97
3.1 Etude de la stéréosélectivité de la 3CR	97
3.1.1 Epimérisation	99
3.1.2 Substrats chiraux.....	100
3.1.2.1 Dérivés halogénés chiraux.....	100

3.1.2.2	Accepteur de Michael chiral	101
3.1.2.3	Electrophile chiral	102
3.1.3	Utilisation de catalyseurs chiraux	103
3.1.3.1	Ligand chiral sur le catalyseur	103
3.1.3.2	Co-catalyse par des acides de Lewis chiraux	103
3.2	Etude mécanistique de la 3CR	113
3.2.1	Tests préliminaires	113
3.2.2	Mécanisme proposé	115
3.2.3	Stéréosélectivité de la réaction	118
Chapitre 4.	Extensions de la 3CR	123
4.1	Réactions de post-condensation	123
4.1.1	Hydroamination	125
4.1.2	Iodoamination	127
4.2	Réaction de Barbier catalysée au cobalt	128
4.2.1	Optimisation de la réaction	129
4.2.2	Etendue de la réaction	131
4.3	Réaction d'annélation catalysée au cobalt	135
4.3.1	Réactions d'annélation avec des électrophiles oxygénés	136
4.3.2	Réactions d'annélation avec des électrophiles azotés	141
Conclusions	151
Perspectives	155
Experimental Section	159
General informations	159
1) Substrates	160
1.1)	Electrophiles	160
1.1.1)	Imines	160
1.1.2)	Ligands	167
1.1.3)	Aldehydes	169
1.2)	Michael acceptors	171
1.3)	Brominated compounds	173
2) 3CRs	175
2.1)	Original conditions	175
2.2)	Gosmini's condition	178
2.3)	Optimized conditions	179
2.4)	Ligated cobalt species	203
2.5)	Preformed organozinc reagents	206
2.6)	Chiral co-catalysis	211
3) Mechanistic studies	216
4) Post-condensation reactions	217
4.1)	Deprotection	217
4.2)	Hydroamination	218
4.3)	Iodoamination/Iodoetherification	219
5) Barbier reactions	221
6) Annulation reactions	230
6.1)	Annulation reactions with oxygenated electrophiles	230
6.2)	Annulation reactions with nitrogenated electrophiles	234
6.3)	Annulation reactions by 3CR	240

Liste des abbréviations

- 3CR = Réaction à 3 composants
- AL = Acide de Lewis
- Alk = Alkyl
- Ar = Aryl
- BCDMH = 1-bromo-3-chloro-5,5-dimethylhydantoïne
- BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
- BINOL = 1,1'-bi-2-naphthol
- BiPy = 2,2'-bipyridine
- Bn = Benzyl
- Boc = *tert*-butoxycarbonyl
- cat = catalyseur
- COD = Cycloocta-1,5-diène

- Cp = Cyclopentadiényle
- CPME = Cyclopentyl Méthyl Ether
- Cy = Cyclohexyl
- DEPT = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- DMAP = 4-DiMéthylAminoPyridine
- DMF = *N,N*-diméthylformamide
- DMSO = Diméthylsulfoxyde
- do = degrés d'oxydation
- DPPA = Diphenylphosphoryl azide
- dppb = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane
- dppe = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
- dppp = 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
- e.e. = excès énantiomérique
- éq = equiv = équivalent
- FID = Flame Ionization Detector
- Fmoc = Fluorénylméthoxycarbonyl
- GC = CPG = Chromatographie en Phase Gazeuse
- GEA = EWG = Groupe électro-attracteur
- GF = FG = Groupe fonctionnel
- GP = PG = Groupe protecteur
- h = heure
- HMDS = Hexaméthylidisilazane
- HMPA = Hexaméthylphosphoramide
- HRMS = High Resolution Mass Spectrometry
- IBX = Acide 2-iodoxybenzoïque
- IR = Infra-rouge
- j = jour
- L = Ligand
- LDA = Lithium Diisopropyle Amidure
- M = Métal
- *m* = *méta*
- min = minute

- mp = melting point
- μ w = micro-onde
- MW = Molecular Weight
- n.d. = non déterminé
- NOESY = Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
- *o* = *ortho*

- *p* = *para*
- P/Ei = Produit sur étalon interne
- PCC = Chlorochromate de pyridinium
- PE = Petroleum ether
- Phen = 1,10-phénanthroline
- PinBH = 4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane
- PMB = *p*-méthoxybenzyl
- PMP = *p*-méthoxyphényl
- pmp = 1,2,2,6,6-pentaméthylpiperidine
- Py = Pyridine

- PyBox = Pyridine Bisoxazoline
- RBF = Round-Bottom Flask
- r.d. = d.r = rapport diastéréoisomérique
- Rdt = Rendement
- Réd = Réducteur
- R_f = Ratio front
- RMC = MCR = Réaction MultiComposants
- RMN = NMR = Résonance Magnétique Nucléaire
- TA = rt = Température ambiante
- TBAB = Tétrabutylammonium bromide
- TEA = Triéthylamine
- TEMPO = (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
- TFA = Trifluoroacetic acid
- TFE = 2,2,2-trifluoroéthanol
- THF = Tétrahydrofurane
- TMEDA = Tétraméthyléthylènediamine
- TNF- α = Tumor necrosis factor-alpha
- Ts = Tosyl
- UV = Ultra-violet
- w/w = rapport massique
- xs = excès

A

Introduction générale

Le concept de "chimie verte" ("green chemistry") a été développé aux États-Unis au début des années 1990 dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. En 1991, l'agence américaine pour la protection de l'environnement lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante : "La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses".

Dans cette définition, le terme "dangereuses" est pris au sens large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérogène, mutagène...) ou plus global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...). En 1998, cette définition a été convertie en douze principes par les chimistes américains Anastas et Warner, qui ont ainsi contribué à faire naître et à populariser ce concept (Figure 1).

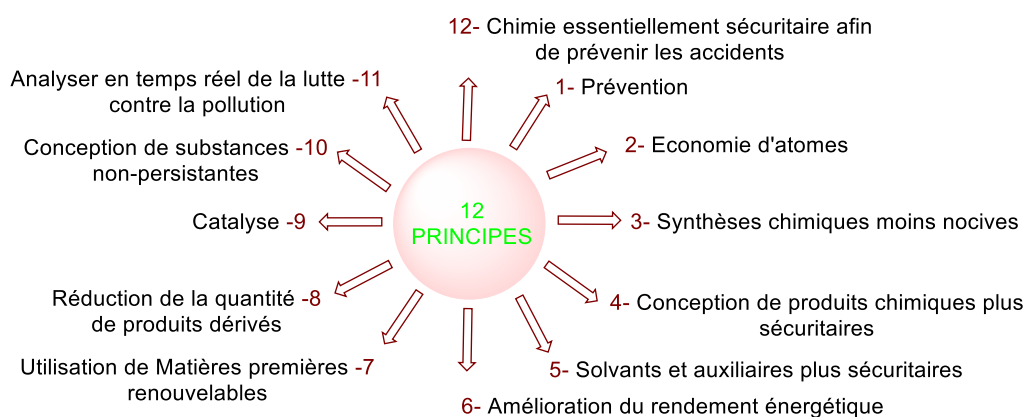


Figure 1 : Les douze principes de la chimie verte.

Ces dernières décennies, de nouvelles méthodes de synthèse organique ont été développées afin de s'inscrire dans cette démarche de mise en place d'une chimie plus éco-compatible et plus sûre. Parmi ces méthodes, les réactions multicomposants (RMCs) constituent une réponse particulièrement attractive car elles permettent de réduire les déchets (critère 1), présentent une forte économie d'atomes (critère 2) et permettent de limiter l'utilisation de solvant (critère 5), et de groupes protecteurs (critère 8). D'autre part, l'association de la catalyse (principe à part entière) et des réactions multicomposants a permis de développer des réactivités originales.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons unifié ces deux approches afin de développer de nouvelles méthodes de synthèse plus vertes, associant à la fois la catalyse métallique au cobalt et les réactions multicomposants à base d'espèces organométalliques. Ces recherches se sont particulièrement focalisées sur un système multicomposants associant un

pro-nucléophile aromatique ou vinylique, un accepteur de Michael et un électrophile insaturé azoté ou carboné afin de réaliser la synthèse de composés $\beta^{2,3}$ -hydroxy- et $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylés.

Ainsi, dans un premier chapitre bibliographique, nous avons abordé les principales voies de synthèse et les applications de ces composés $\beta^{2,3}$ -hydroxy- et $\beta^{2,3}$ -aminocarboxylés.

Dans un second chapitre, nous nous sommes intéressés au développement d'une réaction multicomposants, catalysée par le cobalt, qui permet la synthèse efficace de ces classes de composés. Nous avons tout d'abord démarré l'étude méthodologique par la mise en place de la réaction en évaluant l'influence de différents paramètres réactionnels. Nous avons ensuite évalué l'étendue de la réaction lorsque de simples sels de cobalt sont utilisés comme catalyseur. Nous avons enfin poursuivi le développement d'une version optimisée de la réaction, employant cette fois-ci un cobalt ligandé dans le processus.

Dans un troisième chapitre, nous avons approfondi nos connaissances de la réaction par une étude de sa stéréosélectivité et proposé des mécanismes réactionnels compatibles avec les différentes observations effectuées.

Enfin, dans un quatrième chapitre, nous avons tenté dans un premier temps de valoriser les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés obtenus par la mise en place de post-condensations visant en particulier la préparation d'hétérocycles azotés ou oxygénés. Nous avons aussi profité des observations réalisées au cours de nos études afin d'étendre les systèmes réactionnels, soit à la préparation optimisée de divers composés par réaction de Barbier, soit à la mise en place de versions intramoléculaires ou dérivées des réactions multicomposants précédemment développées.

Ces travaux ont fait l'objet de deux publications (une communication et une revue), une autre communication a été soumise et deux autres sont en cours de rédaction.

Chapitre 1
Les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés

Chapitre 1. Les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés

Au cours des dernières années, la synthèse stéréosélective de composés carboxylés β -fonctionnalisés a connu un intérêt grandissant au sein de la communauté scientifique en raison de leurs propriétés biologiques importantes. Ils sont présents dans différents produits naturels et peuvent servir de précurseurs de β -lactames ou β -lactones ayant une forte importance dans le domaine biologique. Trois grandes familles de composés carboxylés β -fonctionnalisés peuvent être répertoriées en fonction du positionnement α et/ou β des substituants (Figure 2).

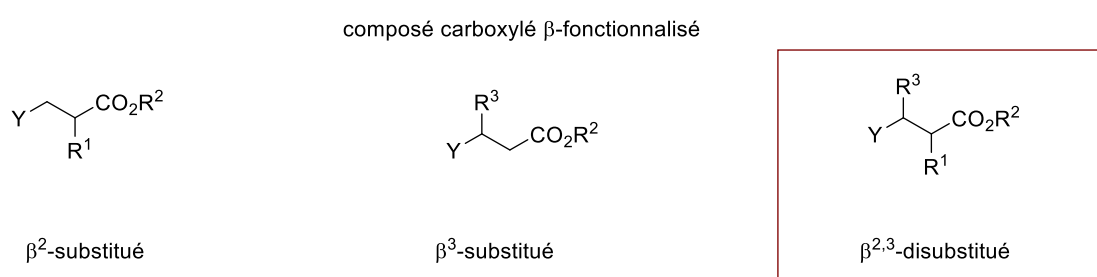


Figure 2 : Familles de composés carboxylés β -fonctionnalisés ($Y=N,O$).

Au cours de ces travaux de thèse, seul la synthèse de composés carboxylés β -fonctionnalisés α,β -disubstitués (composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés) a été étudiée. Les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés possèdent des activités biologiques très diverses allant du simple agent exfoliant à des agents antitumoraux et peuvent avoir un moyen d'action direct (molécule active) ou indirect (moyen de vectorisation de molécules actives).

1.1 Applications des $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters et de leurs dérivés

Concernant les $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters, leur utilisation dans le domaine biologique n'a pas été très développée mais leurs dérivés présentent des applications diverses.

Les β -hydroxyacides intéressent depuis peu l'industrie cosmétique par leur capacité d'agent exfoliant et « hydratant » pour la peau. Les principaux agents exfoliants utilisés jusqu'à présent étaient les α -hydroxy acides, mais il s'avère que les composés β -hydroxylés présentent un risque d'irritation moins élevé que les composés α -hydroxylés.¹

¹ a) www.news-medical.net/news/2008/02/06/2/French.aspx. b) www.dermatopia.com/best-bha-exfoliants/.

Mais les molécules les plus étudiées de cette famille sont toujours les β -lactones. Les β -lactones naturelles sont synthétisées comme moyen de défense par des bactéries ou par des micro-organismes marins. Leur première utilisation a été en tant qu'anti-microbien. En effet, il a été montré que plusieurs β -lactones sont des inhibiteurs d'enzymes et, plus particulièrement, des homoserines transacétylases qui sont à l'origine de la formation de méthionine indispensable à la croissance bactérienne. En bloquant le site actif de l'enzyme, les β -lactones tels que l'Ebelactone A (Figure 3) empêchent ainsi leur croissance.²

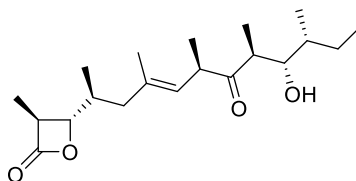


Figure 3: Structure de l'Ebelactone A

Un autre champ d'application des β -lactones concerne leur action anti-tumorale. En effet une cellule tumorale doit activer l'enzyme acide gras synthase à un niveau très élevé pour pouvoir se développer. L'un des mécanismes d'action contre le développement de ces cellules serait donc l'inhibition de cette enzyme afin d'entraîner l'apoptose de la cellule. Dans ce but, il a été trouvé que la molécule baptisée Orlistat (Figure 4) contenant une β -lactone permet l'inhibition de cette enzyme par la formation d'une acyl enzyme.³

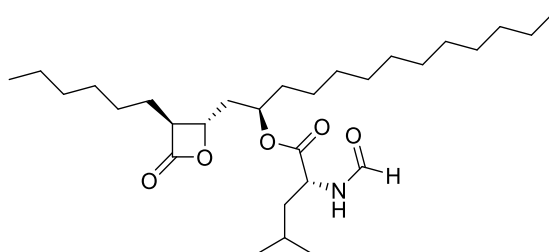


Figure 4: Structure de l'Orlistat.

Pour le traitement de cancer, plusieurs stratégies ont été étudiées visant soit le cycle cellulaire avec les microtubules ou les topoisomérases mais également les histones, les protéines kinases et les protéasomes, dont le rôle est d'éliminer les protéines reconnues comme étant dysfonctionnelles. Lors d'un cancer, l'accumulation de protéines peut provoquer l'apoptose cellulaire. Des traitements thérapeutiques visent à bloquer leur activité. Un exemple est le cas du Salinosporamide A (Figure 5) qui permet d'inhiber la sous unité 20S du protéasome responsable de l'élimination des protéines qui lui confère une

² G. De Pasquale, I. Nazi, P. Harrison, G. Wright, *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 483-487.

³ C. W. Pemble IV, L. C. Johnson, S. J. Kridel, W. T. Lowther, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2007**, *14*, 704-709.

activité anti-cancéreuse. La présence du chlore est cruciale car son remplacement par un proton ou un méthyle rend le processus réversible, et entraîne une perte de l'inhibition.⁴

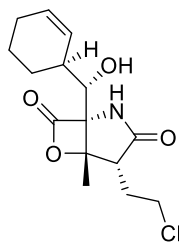


Figure 5: Structure de la Salinosporamide A.

1.2 Applications des $\beta^{2,3}$ -aminoesters et leurs dérivés

Les $\beta^{2,3}$ -aminoesters sont des molécules ayant suscité un grand intérêt au cours des vingt dernières années. Ce motif est présent dans de nombreuses molécules ayant une activité biologique, telles que la cocaïne et le paclitaxel (Figure 6).

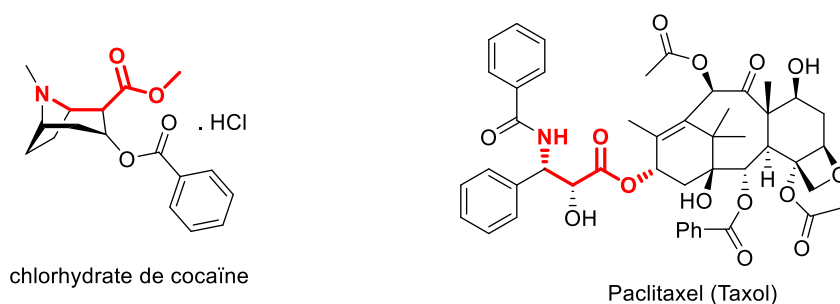


Figure 6: Structures du chlorhydrate de cocaïne et du Paclitaxel.

La cocaïne est issue de la plante de coca et a été mise en évidence par Friedrich Gaedcke en 1855.⁵ A petites doses, elle a des effets positifs car elle rend euphorique, augmente la sensibilité sensorielle et diminue les sensations de faim et de sommeil. Mais, utilisée en trop grande quantité, elle provoque un état de délire paranoïaque et cause une tachycardie.

Le paclitaxel fut isolé en 1971 par Wani de l'if du Pacifique (*Taxus Brevifolia*).⁶ Son activité antitumorale a été démontrée par Schiff en 1979.⁷ L'action du taxol au sein des

⁴ T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9346-9367.

⁵ F. Gaedcke, *Arch. Pharm.* **1855**, 132, 141-150.

⁶ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.

⁷ P. Schiff, J. Fant, S. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665-667.

cellules tumorales est d'inhiber la dépolymérisation des microtubulines ce qui stabilise les tubulines bloquant ainsi la division cellulaire et entraînant la mort de la cellule.⁸

Les $\beta^{2,3}$ -aminoesters sont également de bons monomères pour former des poly($\beta^{2,3}$ -aminoester), qui peuvent être utilisés comme moyen de vectorisation de médicaments. Ce sont des entités non virales (ayant une toxicité faible) et surtout biodégradables qui confèrent au polymère la capacité d'être dégradé au sein de l'organisme permettant ainsi de libérer le principe actif.⁹

Les $\beta^{2,3}$ -aminoacides peuvent être soit sous forme cyclique ou soit sous forme ouverte. L'unité structurale β -aminoacide cyclique est présente notamment dans la Cispentacine, l'Icofungipen et de l'Oryzoxymycine (Figure 7). Ces derniers ont démontré des activités antibactérienne ou antibiotique.¹⁰

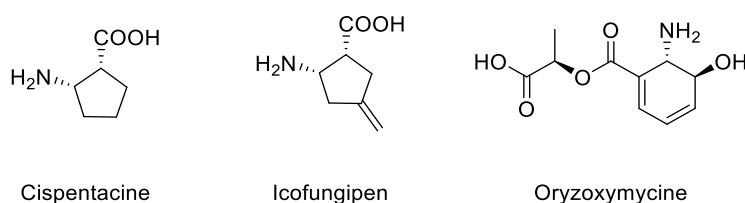


Figure 7: Structures de la Cispentacine, de l'Icofungipen et de l'Oryzoxymycine.

Les β -aminoacides non cycliques et cycliques ont été très étudiés pour la formation de β -peptides. Les β -peptides sont constitués par un enchaînement plus ou moins grand de β -aminoacides formant ainsi des entités appelées peptides ou protéines qui ont des rôles bien définis dans certaines maladies.¹¹ Par exemple, le β -amyloïde joue un rôle dans le mécanisme de la maladie d'Alzheimer.¹² D'autres β -peptides peuvent avoir une activité biologique,¹³ comme la dospatine qui a les mêmes propriétés que le paclitaxel mais une toxicité trop importante pour être utilisée.^{10a} Il existe également la kulokekahilide 1 (Figure 8) qui est un

⁸ a) E. Rowinsky, L. Cazenave, R. Donehower, *J. Natl. Cancer. Inst.* **1990**, *82*, 1247-1259. b) E. Rowinsky, R. Donehower, *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1004-1014.

⁹ A. Mozhi, I. Ahmad, C. Okeke, C. Li, X. Liang, *RCS Adv.* **2017**, *7*, 12886-12896.

¹⁰ a) L. Kiss, F. Fülöp, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116-1169. b) E. Forro, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 2875-2880. c) *Amino Acids*; (Eds: A. B. Hughes), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

¹¹ a) *Enantioselective Synthesis of β -amino acids*; (Eds: E. Juaristi, V. Soloshonok V), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. b) R. Ponsinet, G. Chassaing, J. Vaissermann, S. Lavielle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 83-90. c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15. d) S. Gellman, *Acc. Chem. Rev.* **1998**, *31*, 173-180.

¹² P. Murphy, H. Levine, *J. Alzheimers. Dis.* **2010**, *19*, 311-323.

¹³ L. Kiss, M. Cherepanova, F. Fülöp, *Tetrahedron* **2015**, 1-54.

depsipeptide possédant une activité antitumorale mais une cytotoxicité trop importante vis-à-vis des cellules saines.¹⁴

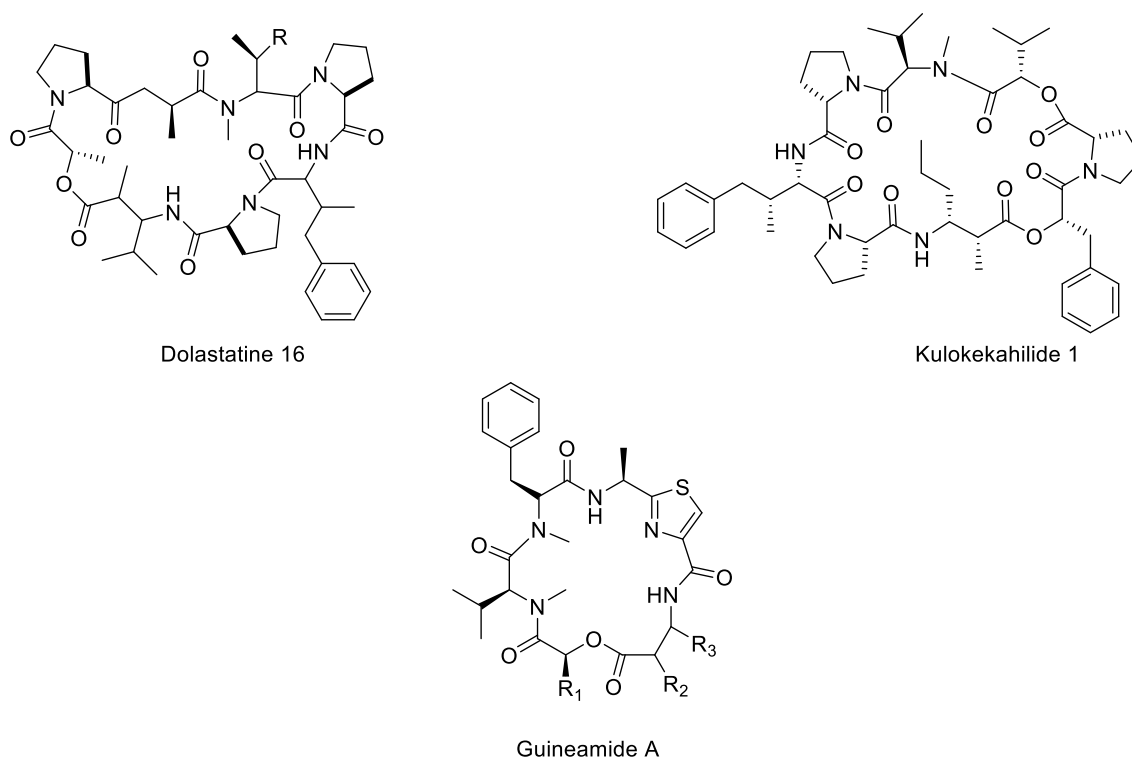


Figure 8: Structures de β -peptides ayant une activité biologique.

Les β -aminoacides, sous forme cyclique, sont appelés β -lactames. Ils sont très importants car de nombreux dérivés sont des antibactériens. Ainsi les pénicillines et les céphalosporines font partie des antibiotiques couramment utilisés. Un type de pénicilline a été découvert par Fleming en 1929,¹⁵ et les céphalosporines par Abraham en 1967 (Figure 9).¹⁶ D'autres pénicillines ont depuis été développées.¹⁷

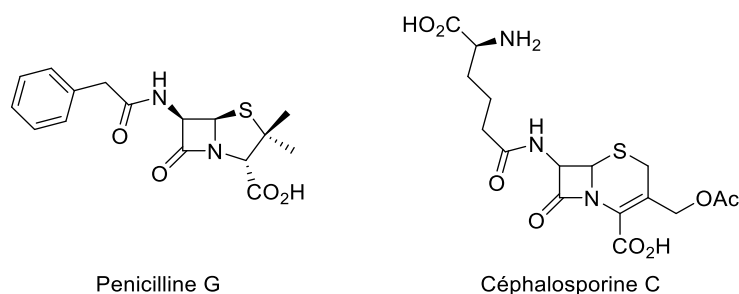


Figure 9: Structures d'antibiotiques contenant un noyau β -lactame.

¹⁴ Y. Nakao, W. Yoshida, Y. Takada, J. Kimura, L. Yang, S. Moobery, P. Sheuer, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1332-1340.

¹⁵ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236.

¹⁶ E. P. Abraham, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, 21, 231-248.

¹⁷ J. Klein, M. Finland, *N. Engl. J. Med.* **1963**, 269, 1019-1025.

Le mécanisme d'action de ces antibactériens a été étudié par Asano en 1992. Le noyau β -lactame rentre en interaction avec une transpeptidase, une enzyme responsable de la formation de la paroi des bactéries lors de la phase de multiplication. Ainsi la création de l'acyl enzyme entraîne l'inhibition de cette enzyme et la destruction de la bactérie (Schéma 1).¹⁸

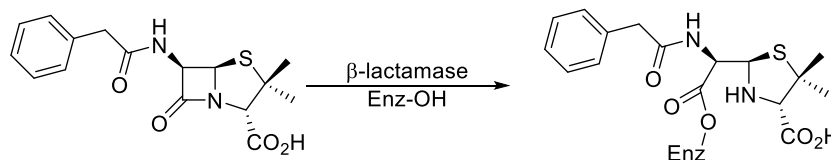


Schéma 1: Mécanisme d'action de la pénicilline.

Ainsi les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés et leurs dérivés ont un intérêt important en chimie médicinale. Ils sont moins abondants naturellement que les composés α -carboxylés, et leur synthèse stéréosélective a ainsi suscité de nombreuses études durant les 20 dernières années.

1.3 Synthèses stéréosélectives de composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés

Il existe différentes méthodes d'accès aux dérivés $\beta^{2,3}$ -difonctionnalisés β -carboxylés. En particulier, les synthèses asymétriques de $\beta^{2,3}$ -aminoacides ont été récemment compilées.¹³

1.3.1 Homologations d' α -amino acides

L'homologation des α -amino acides la plus utilisée est la réaction d'Arndt-Eistert découverte en 1927.¹⁹ Son succès s'explique par le fait qu'elle est facile à mettre en œuvre, peu onéreuse et applicable aux α -amino acides naturels énantiomériquement purs. Cette séquence réactionnelle commence par l'activation de l'acide carboxylique en chlorure d'acyle qui a une réactivité plus importante, afin d'ajouter le diazométhane par addition-élimination. Puis la thermolyse ou la photolyse permet par réarrangement de Wolff²⁰ d'obtenir un cétène qui par réaction avec un nucléophile adapté conduit au β -aminoacide ou au β -aminoester (Schéma 2).

¹⁸ Y. Asano, Y. Kato, A. Yamada, K. Kondo, *Biochemistry* **1992**, *31*, 2316-2328.

¹⁹ F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1364-1370.

²⁰ W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256.

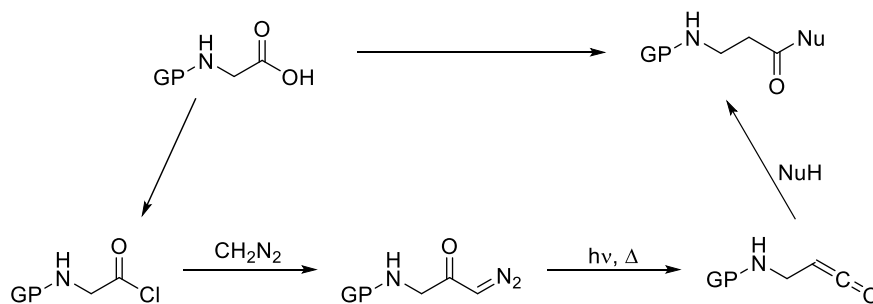
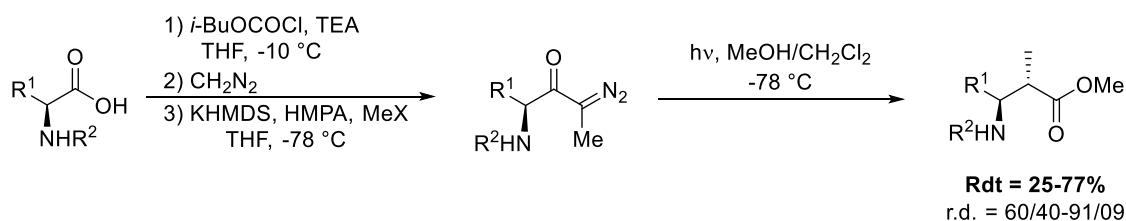


Schéma 2: Réaction d'Arndt-Eistert.

Yang a ainsi reporté la synthèse de β -aminoesters $\beta^{2,3}$ -dialkylés en ajoutant une étape d'alkylation juste avant le réarrangement de Wolff. La stéréosélectivité de la réaction s'explique par la gêne stérique des groupes R^1 et R^2 lors de la tautomérisation du cétène hémiacétal. Il y a également un effet de la température puisqu'une meilleure stéréosélectivité est obtenue à basse température (Schéma 3).²¹


 Schéma 3 : Réaction d'Arndt-Eistert pour la synthèse de β -aminoesters $\beta^{2,3}$ -dialkylés.

Plus récemment Clift a reporté une nouvelle méthode d'homologation d' α -aminoacides catalysée par la quinone (**cat1**, Schéma 4).²²

La première étape est donc la condensation de l' α -aminoacide sur le catalyseur. Ensuite dans les conditions de réaction, une décarboxylation oxydative se réalise formant ainsi une imine accrochée au catalyseur. Une amine primaire protégée est ensuite utilisée pour libérer le catalyseur et former l'imine libre. Enfin, l'énolate silylé va s'ajouter sur l'imine réalisant ainsi une réaction type Mukaiyama-Mannich pour obtenir le $\beta^{2,3}$ -aminoester. Cependant cette réaction n'a pas encore été développée de façon stéréosélective.

²¹ H. Yang, K. Foster, C. R. J. Stephenson, W. Brown, E. Roberts, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2177-2179.

²² B. Haugeberg, J. Phan, X. Liu, T. O'Connor, M. Clift, *Chem. Comm.* **2017**, 53, 3062-3065.

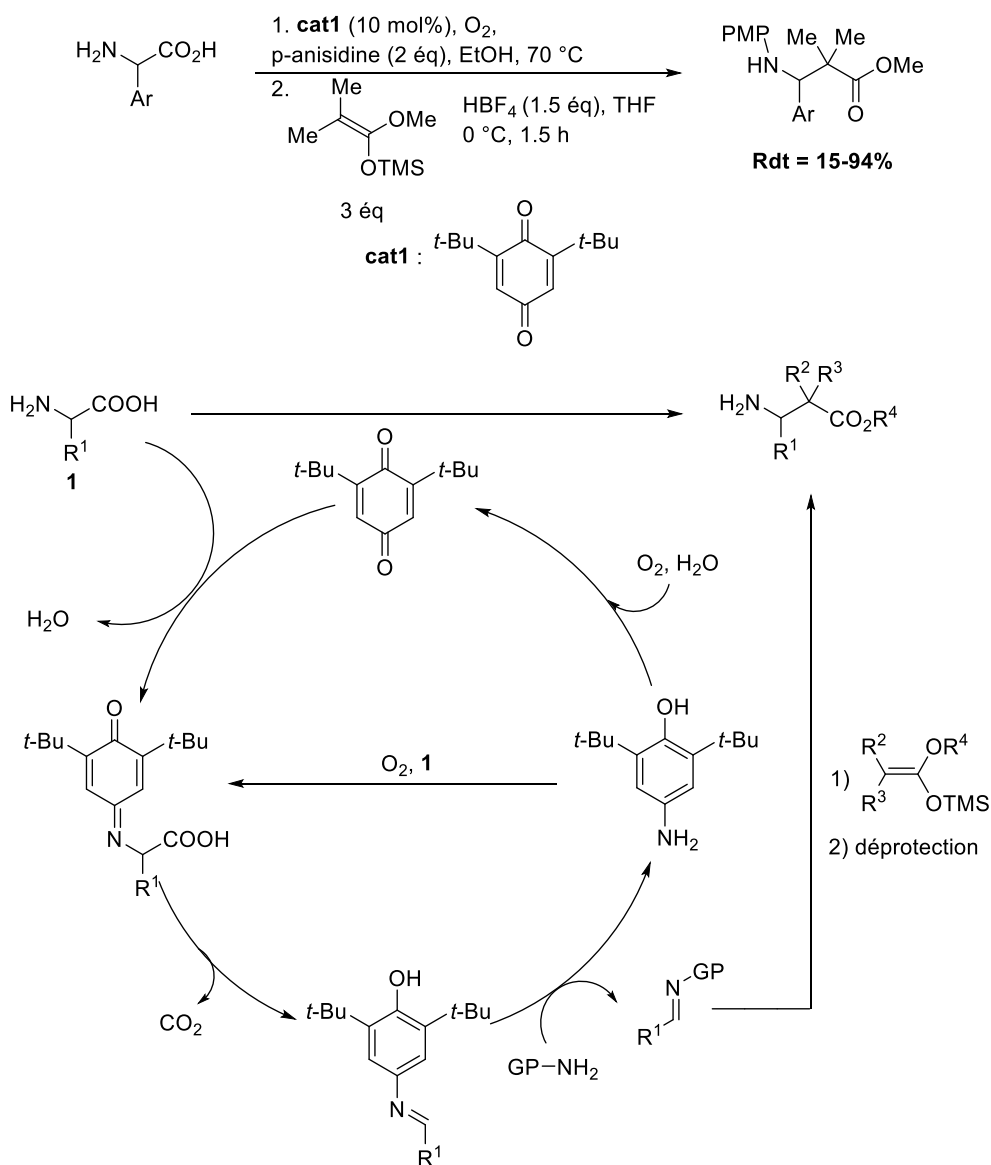


Schéma 4 : Réaction d'homologation catalysée par une quinone et son mécanisme réactionnel.

1.3.2 Réarrangement de Curtius

Théodor Curtius a découvert en 1890 que lorsqu'on chauffe un azoture d'acyle, il se réarrange en isocyanate (Schéma 5).²³

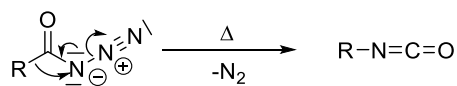


Schéma 5 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Curtius.

²³ T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 3023-3033.

Ces isocyanates peuvent être utilisés dans la synthèse de β -aminoesters. Evans est le premier à avoir utilisé ce réarrangement pour la synthèse de β^3 -aminoesters.²⁴ Puis Verdine l'a appliqué dans la synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters en partant de γ -carboxyesters issue d'une réaction de Mukaiyama-aldol asymétrique. Après le réarrangement de Curtius, l'intermédiaire oxazolidinone est obtenu et son hydrolyse aboutit au produit désiré. La stéréosélectivité est déterminée lors de la réaction de Mukaiyama-aldol qui selon le catalyseur permet d'obtenir le composé *syn* ou le composé *anti*, puis par la suite, la stéréochimie est conservée pendant les différentes étapes (Schéma 6).²⁵

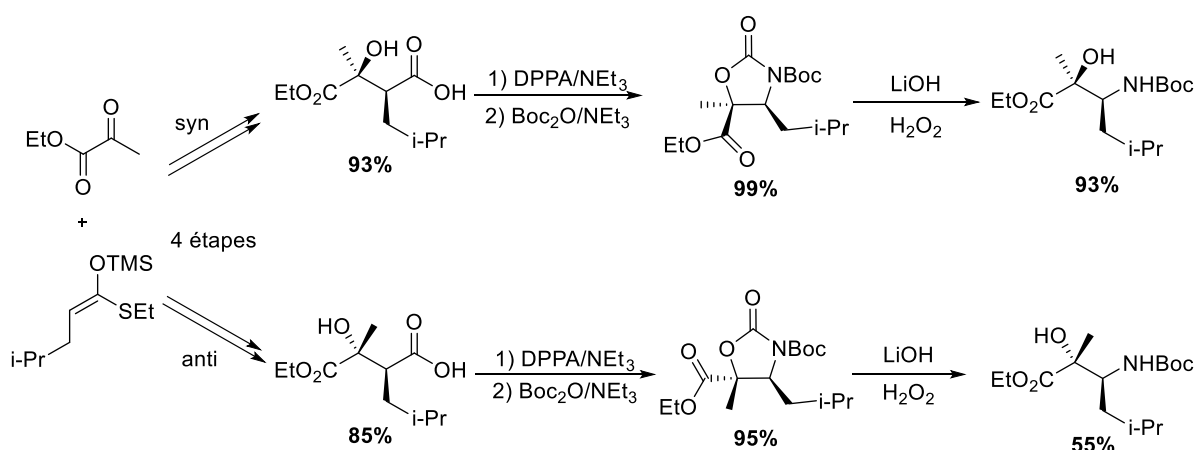


Schéma 6 : Synthèse de α -hydroxy $\beta^{2,3}$ -amino esters via un réarrangement de Curtius.

1.3.3 Additions d'aza-Michael d'amines chirales sur des esters α,β -insaturés

En 1887, Arthur Michael décrit l'addition 1,4 sur des composés carbonyles α,β -insaturés appelés par la suite des accepteurs de Michael.²⁶ L'utilisation d'amines nucléophiles est appelée réaction d'aza-Michael (Schéma 7).

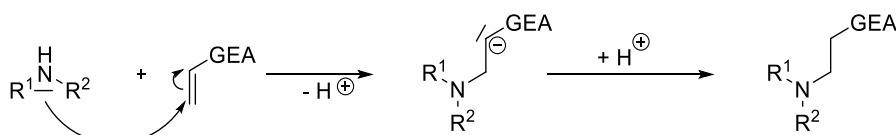


Schéma 7 : Réaction d'aza-Michael.

²⁴ D. A. Evans, L. D. Wu, J. J. M. Wiener, J. S. Johnson, D. H. B. Ripin, J. S. J. Tedrow, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6411-6417.

²⁵ R. Roers, G. L. Verdine, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3563-3565.

²⁶ A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 349-356.

Ainsi l'utilisation de cette réaction peut conduire à des β -aminoesters si l'accepteur de Michael possède comme groupe attracteur un ester. Dans la littérature, de nombreuses réactions d'Aza-Michael ont été décrites et l'utilisation d'amidures de lithium chiraux a permis la synthèse asymétrique de β -aminoesters. Cette approche de synthèse des β -aminoesters a été récemment compilée.²⁷

Jahn a récemment utilisé la réaction entre un amidure généré par action du *n*-BuLi sur un dérivé de la phényléthylamine pour conduire à des $\beta^{2,3}$ -aminoesters avec de faibles rendements et des diastéréosélectivités correctes (Schéma 8).²⁸

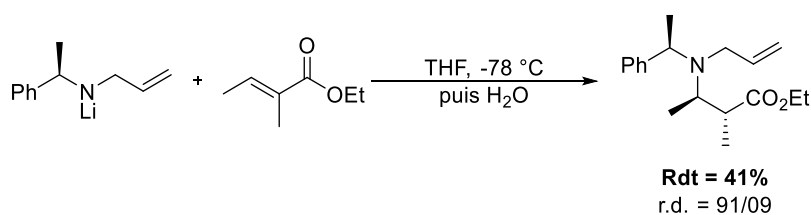


Schéma 8 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -amino esters par addition d'aza-Michael d'un amidure de lithium.

Un autre type d'amine chirale a été introduite par Ozeki.²⁹ Sa réaction avec un composé carbonylé α,β -insaturé permet l'obtention de $\beta^{2,3}$ -aminoesters avec d'excellents rendements mais également de bonnes stéréosélectivités (Schéma 9).

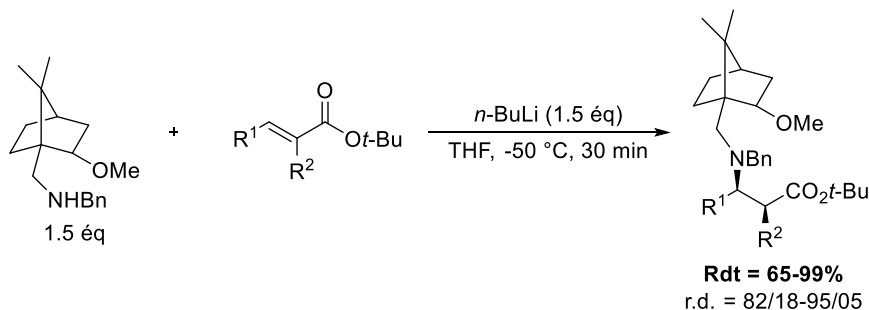


Schéma 9 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -amino esters par addition d'aza-Michael.

Il est décrit que la diastéréosélectivité viendrait également d'un état de transition cyclique qui favoriserait l'acrylate *s-cis*. Le lithium complexé à l'atome d'azote va se lier également au méthoxy porté par l'amine et à l'oxygène de la cétone du composé α,β -insaturé, figeant ainsi la structure et cette complexation perdurant après l'addition 1,4. Ainsi lors de la protonation de l'énolate une seule face sera disponible permettant d'aboutir au composé *syn* (Schéma 10).

²⁷ S. G. Davies, A. M. Fletcher, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asym.* **2012**, 23, 1111-1153.

²⁸ S. Kafka, R. Pohl, I. Cisarova, R. Mackman, G. Bahador, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3862-3871.

²⁹ M. Ozeki, H. Egawa, T. Takano, H. Mizutani, N. Yasuda, K. Arimitsu, T. Kajimoto, S. Hosoi, H. Iwasaki, N. Kojima, M. Node, M. Yamashita, *Tetrahedron* **2017**, 73, 2014-2021.

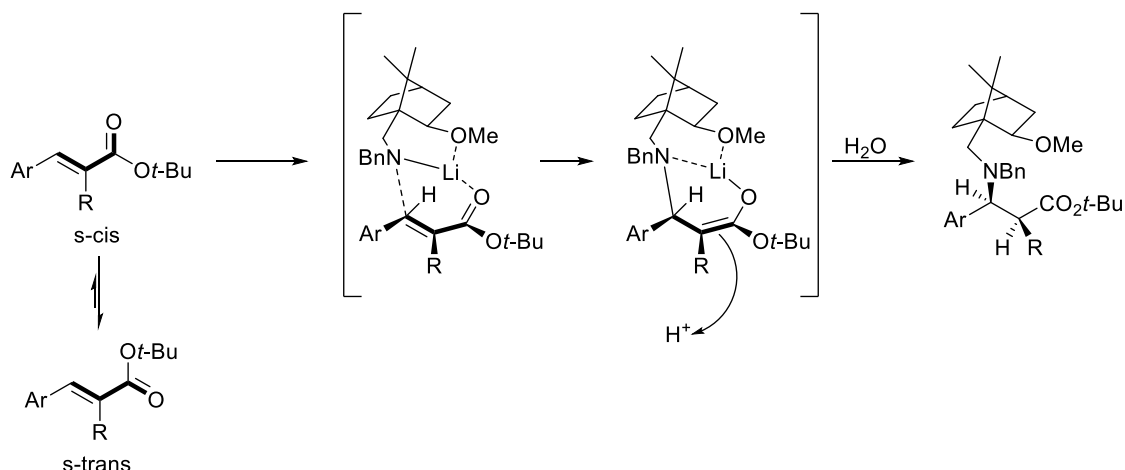


Schéma 10 : Mécanisme expliquant la formation du composé syn.

1.3.4 Méthodes par réduction stéréosélective

1.3.4.1 Hydrogénations de cétones

En 1989, Noyori a réalisé la réduction de β -cétosters α -substitué par catalyse au ruthénium avec un ligand phosphoré, le BINAP.³⁰ Cette réaction lui valut le prix Nobel en 2001. Par la suite de nombreuses études sur la réduction de cétones ont été réalisées avec des catalyseurs et des ligands différents.

Dans le cas de la synthèse de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters, peu de développements ont été décrits depuis les travaux de Noyori. Hu a récemment décrit l'hydrogénation de β -cétosters α -alkylé par un complexe d'iridium et un ligand dérivé du ferrocène (**L1**, Schéma 11). Ainsi les $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters sont obtenus avec d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités.³¹

³⁰ R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

³¹ C. J. Hou, X. P. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5592-5595.

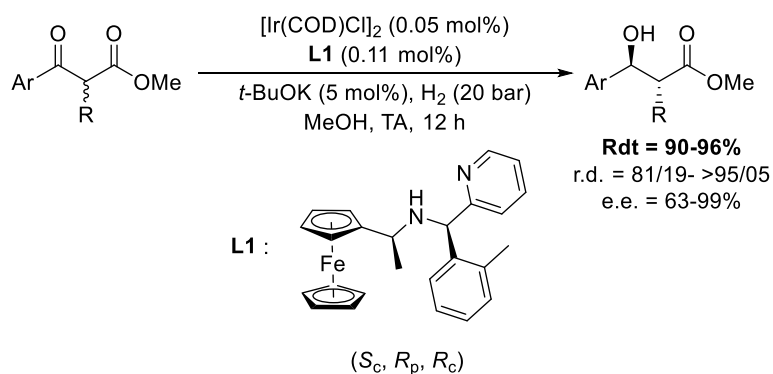


Schéma 11 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters à partir de β -cétoesters par hydrogénation énantiosélective catalysée à l'iridium.

Phansavath a mis au point des conditions utilisant une autre source d'hydrogène,³² le formiate d'ammonium, par une catalyse au ruthénium. Différents catalyseurs ont été étudiés et le complexe **cat2** (Schéma 12) donne les meilleurs résultats en termes de rendement et stéréosélectivité. La nature du solvant ainsi que la source d'hydrogène ont été étudiés et le meilleur compromis est l'utilisation de formiate d'ammonium dans l'acétonitrile.

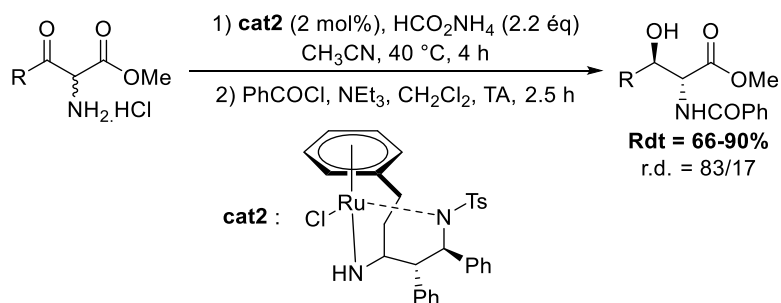


Schéma 12 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters par réduction de β -cétoesters par un complexe de ruthénium.

La stéréosélectivité de la réaction est expliquée par une résolution cinétique dynamique et le passage par l'état de transition suivant (Figure 10):

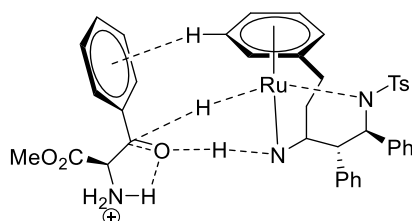


Figure 10: Etat de transition expliquant la stéréosélectivité de la réaction.

³² P. G. Echeverria, J. Cornil, C. Féraud, A. Guérinot, J. Cossy, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 56815-56819.

Du point de vue du contrôle de la diastéréosélectivité, la formation préférentielle du composé *anti* par rapport au composé *syn* pourrait s'expliquer par la création d'une liaison hydrogène entre le NH et le groupe carbonyle. Pour le contrôle de l'énantiosélectivité, c'est l'interaction entre l'arène du complexe de ruthénium et le groupement phényle sur le dérivé carbonyle qui stabilise l'intermédiaire et permet d'avoir une excellente énantiosélectivité.

Plus récemment, Chen a développé une méthode de réduction des α -amino- β -cétosters en utilisant comme solvant l'eau et le formiate de sodium comme source d'hydrogène. Pour que la réaction se réalise, il utilise un catalyseur à transfert de phase, le Tween 20 et obtient de bons rendements avec un bon contrôle de la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 13).³³

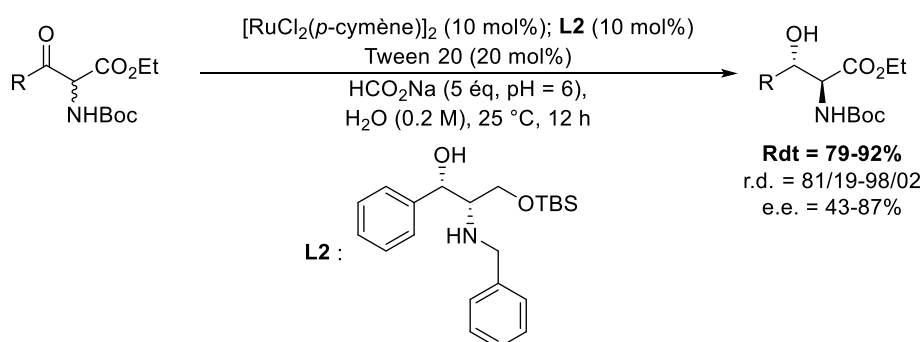


Schéma 13 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters par hydrogénation catalysée au ruthénium dans l'eau.

1.3.4.2 Hydrogénations de composés aromatiques

L'hydrogénation de composés aromatiques permet d'obtenir le composé saturé cyclique correspondant. L'application de cette méthode sur des 2-hydroxybenzoate pour former des $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters cycliques a été étudiée par Solladié-Cavallo.³⁴ L'hydrogénation est catalysée par le ruthénium supporté sur alumine. La conversion est totale et le contrôle de la diastéréosélectivité est moyen, ce qui peut être dû à l'absence de ligand chiral qui ne discrimine pas les diastéréoisomères (Schéma 14).

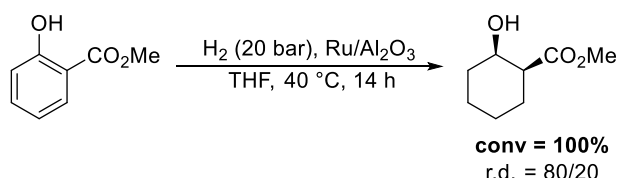


Schéma 14 : Hydrogénation totale d'un composé aromatique pour obtenir un $\beta^{2,3}$ -hydroxyester cyclique.

³³ X. Wang, L. Xu, F. Xiong, Y. Wu, F. Chen, *RSC Adv.* **2016**, 6, 37701-37709.

³⁴ A. Solladié-Cavallo, A. Barama, E. Choucair, H. Norouzi-Arasi, M. Schmitt, F. Garin, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 273, 92-98.

Cette méthode a ensuite été appliquée sur des quinoléines par Zhou.³⁵ La réaction est catalysée par un complexe d'iridium, avec comme ligand, une biphosphine à chiralité axiale. Le 1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne (BCDMH) est un additif améliorant les capacités de l'iridium. Ainsi le produit a pu être obtenu avec de bons rendements, des diastéréosélectivités excellentes et de bons excès énantiomériques (Schéma 15).

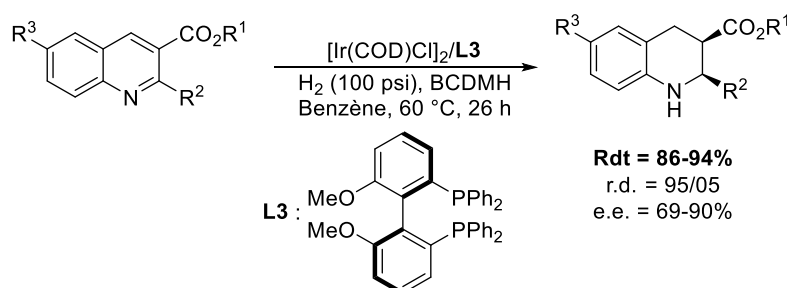


Schéma 15 : Hydrogénation partielle d'une quinoléine permettant la synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters cycliques.

1.3.4.3 Réductions d'alcènes

La réduction d'alcènes peut être stéréocontrôlée de deux manières en apportant : la chiralité par le substrat ou par le catalyseur.

1.3.4.3.1 Chiralité portée par les substrats

Les premiers travaux sur la stéréosélectivité de l'hydrogénation de substrats chiraux ont été réalisés par Lhommet en 1992,³⁶ et approfondi par Palmieri.³⁷ Les énamines utilisées portent un groupe chiral sur l'atome d'azote et le réducteur est $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Depuis de nombreuses recherches ont été effectuées dans ce domaine. Lhommet utilise cette réduction dans la synthèse de la Déoxocassine en partant d'un énaminoester bicyclique. Ainsi l'obtention du $\beta^{2,3}$ -aminoester cyclique est réalisée avec la formation d'un diastéréoisomère *syn* majoritaire et un excellent rendement (Schéma 16).³⁸

³⁵ Z. P. Chen, Z. S. Ye, M. W. Chen, Y. G. Zhou, *Synthesis* **2013**, 45, 3239-3244.

³⁶ G. Haviari, J. P. Célérier, H. Petit, G. Lhommet, D. Gardette, J. C. Gramain, *Tetrahedron* **1992**, 33, 4311-4312.

³⁷ C. Cimarelli, G. Palmieri, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5557-5563.

³⁸ R. Noël, C. Vanucci-Bacqué, M. C. Fargeau-Bellassoued, G. Lhommet, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 476-486.

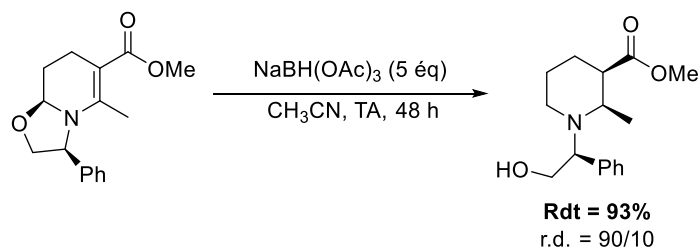


Schéma 16 : Formation d'un $\beta^{2,3}$ -aminoester par réduction au $\text{NaBH}_3(\text{OAc})_3$ à partir d'un énaminoester bicyclique.

Ott s'est également servi de cette méthode pour la synthèse de composés ayant une activité d'inhibiteur de l'enzyme TNF- α . Ainsi la présence du groupe chiral et l'utilisation de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a permis la synthèse du composé désiré avec un rendement faible et une diastéréosélectivité moyenne pour le composé *syn* (Schéma 17).³⁹

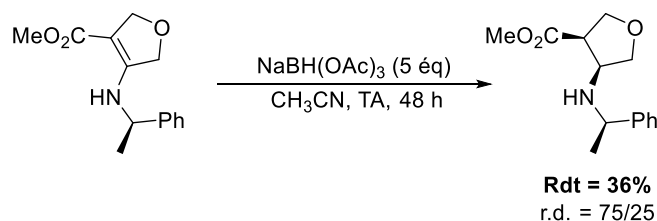


Schéma 17 : Utilisation d'une amine secondaire chirale et de $\text{NaBH}_3(\text{OAc})$ pour synthétiser un $\beta^{2,3}$ -amino ester.

La chiralité peut également être portée par un cycle. Schneider a étudié l'hydrogénation d'une dihydroquinoléine chirale. Pour réaliser cette hydrogénation, le catalyseur de Crabtree (**cat3**, Schéma 18) est utilisé et le produit réduit est obtenu avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.⁴⁰

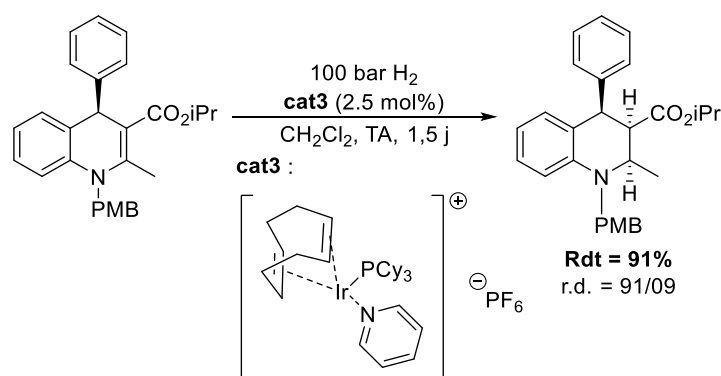


Schéma 18 : Hydrogénation d'une dihydroquinoléine possédant un groupe chiral en α de l'alcène.

³⁹ G. R. Ott, N. Asakawa, Z. Lu, R. Q. Liu, M. B. Covington, K. Vaddi, M. Qian, R. C. Newton, D. D. Christ, J. M. Traskos, C. P. Decicco, J. J. W. Duan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 694-699.

⁴⁰ T. Hodík, C. Schneider, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3706-3716.

1.3.4.3.2 Chiralité portée par les catalyseurs

La réduction asymétrique de β -énamoester peut également être induite par des catalyseurs chiraux tels que des complexes de rhodium, de ruthénium ou encore d'iridium. De nombreux travaux sur l'hydrogénation de β^2 -aminoesters ou de β -aminoesters ont été effectués et décrits dans différentes revues.⁴¹

Pour la préparation de $\beta^{2,3}$ -aminoesters acycliques, d'autres conditions ont été reportées par Zhang. Il décrit l'hydrogénation de β -énamoesters par utilisation d'un complexe de ruthénium (Ru^{II}) et de (*S*)-Tunaphos (**L4**, Schéma 19). La conversion est de 100% et l'énantiosélectivité de la réaction est de 72%.⁴²

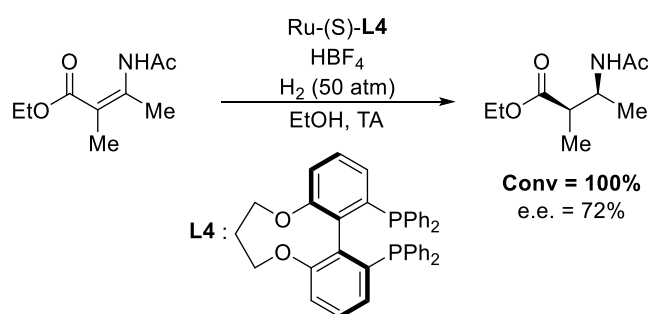


Schéma 19 : Hydrogénation d'un β -énamoester par un complexe au ruthénium.

L'hydrogénation de $\beta^{2,3}$ -énamoesters acycliques a également été explorée par Robinson. Cette fois-ci l'hydrogénation se fait par un complexe de Rh^{I} avec comme ligand chiral, la DuPHOS (**L5**, Schéma 20). Les rendements sont excellents et l'excès énantiomérique est modéré. La présence du groupe β -méthyle de l'énamide impliquerait une gêne stérique vis-à-vis du ligand du catalyseur.⁴³

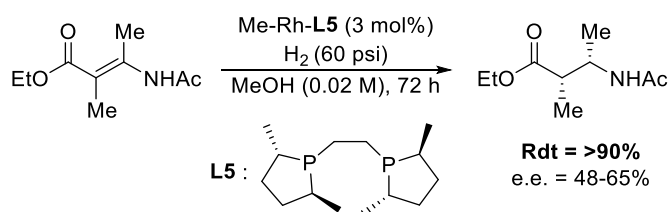


Schéma 20 : Hydrogénation d'un β -énamoester par un complexe de rhodium.

Pour la préparation de $\beta^{2,3}$ -aminoesters cycliques, d'autres conditions ont été décrites par Zhou. La réduction est réalisée à partir du *N*-sulfonyl énaminoester en utilisant un

⁴¹ a) C. Bruneau, J. L. Renaud, T. Jerphagnon, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 532-544. b) J. H. Xie, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4126-4139.

⁴² W. Tang, S. Wu, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9570-9571.

⁴³ J. Elaridi, A. Thaqi, A. Prosser, W. Jackson, A. J. Robinson, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 1309-1319.

complexe de Pd^{II} avec comme ligand le DuanPhos (**L6**, Schéma 21) et comme additif l'acide trifluoroacétique. Les β -aminoesters correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques.⁴⁴

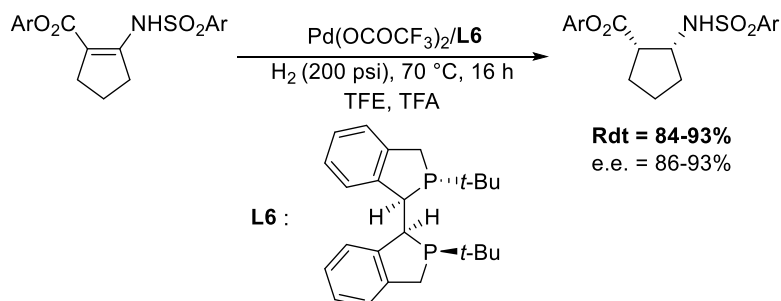


Schéma 21 : Hydrogénation d'un β -énamoesters catalysé par un complexe au palladium.

Une autre méthode d'obtention des produits de réduction des β -énamoesters est l'utilisation d'une hydrosilylation suivie d'une hydrolyse. La réaction est réalisée à partir du trichlorosilane et d'un organocatalyseur chiral et la protolyse est faite avec du K₂CO₃ dans le méthanol. Cette méthode a permis de synthétiser les produits désirés avec de bons rendements et une stéréosélectivité plus ou moins bonne en fonction des groupements utilisés (Schéma 22).⁴⁵

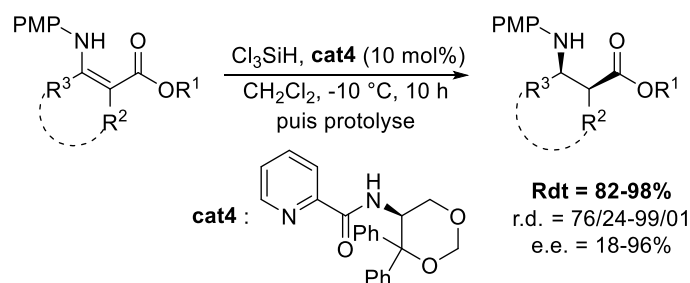


Schéma 22 : Hydrosilylation d'un β -énamoester.

Enfin l'hydrogénation d' α -(hydroxyméthyl) acrylates a également été décrite par Holz qui utilise le dihydrogène en présence d'un complexe de rhodium comportant un ligand bisphospholane (**L7**, Schéma 23). Dans une première approche la réaction peut se réaliser avec une conversion totale mais ceci entraîne une stéréosélectivité très faible. Après un suivi réactionnel, il s'avère qu'à 50% de conversion la réaction a été sélective vis-à-vis de l'énantiomère (*S*) du substrat. Ainsi sur le substrat de départ, il est observé une excellente diastéréosélectivité ainsi qu'une excellente énantiosélectivité sur le carbone asymétrique

⁴⁴ C. B. Yu, K. Gao, Q. A. Chen, M. W. Chen, Y. G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2560-2563.

⁴⁵ X. Chen, X. Y. Hu, C. Shu, Y. H. Zhang, Y. S. Zheng, Y. Jiang, W. C. Yuan, B. Liu, X. M. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3089-3093.

nouvellement créé.⁴⁶ De plus l'énantiomère n'ayant pas réagi au cours de la réaction, peut être réduit par la même méthode mais en utilisant un autre ligand (**L8**) qui réduit particulièrement les substrats de configuration (*R*).

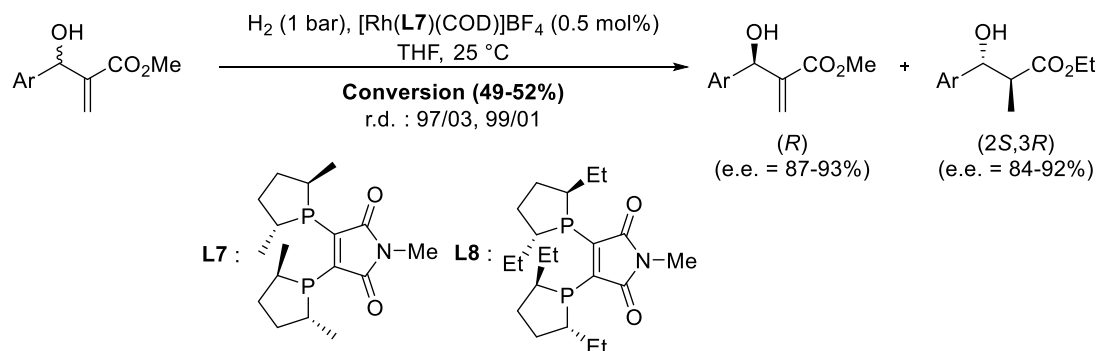


Schéma 23 : Hydrogénation de produit de Baylis-Hillman par un complexe au rhodium.

1.3.5 Additions sur des aldéhydes ou des imines

1.3.5.1 Réactions de Reformatsky

Cette réaction découverte par Sergey Reformatsky met en jeu un ester α -halogéné et un aldéhyde en présence de zinc métallique (Schéma 24).⁴⁷

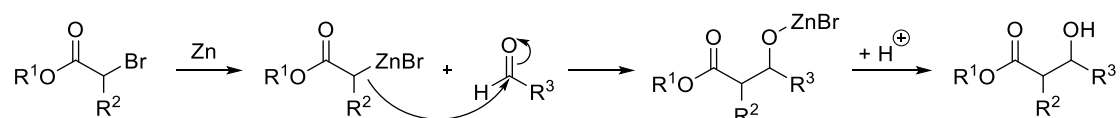


Schéma 24 : Mécanisme de la réaction de Reformatsky.

L'intermédiaire réactionnel est un organozincique appelé réactif de Reformatsky, qui a la particularité d'être moins réactif qu'un énolate de lithium ou de magnésium limitant ainsi l'addition nucléophile sur l'ester.

Cette réaction peut également impliquer l'utilisation d'imines comme électrophiles. Cette réaction a été principalement utilisée pour préparer des β^2 -aminoesters, de manière asymétrique ou non.⁴⁸ Son application pour la synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters ou $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters n'a été que récemment étudiée.

⁴⁶ J. Holz, B. Schäffner, O. Zayas, A. Spannenberg, A. Börner, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2533-2543.

⁴⁷ S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1211.

⁴⁸ Recent Advances in Organozinc Reagents; (Eds: T. Hirose, K. Kodama), Elsevier Ltd. **2014**.

Nair a étudié la réaction de Reformatsky entre un bromoester et un aldéhyde ou une cétone catalysée par un complexe de zirconium jouant le rôle d'un acide de Lewis. Elle offre de bons rendements mais l'effet du complexe de zirconium est limité car les rapports diastéréoisomériques sont faibles (Schéma 25).⁴⁹

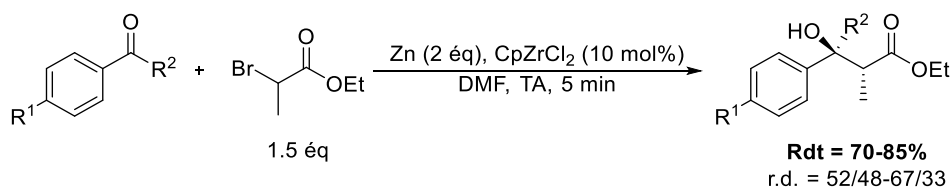


Schéma 25 : Réaction de Reformatsky catalysée au zirconium.

Wu a également étudié une réaction de type Reformatsky pour synthétiser des $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters à l'aide de l'indium métallique au lieu du zinc comme réducteur et sans solvant. Les rendements obtenus sont excellents mais la diastéréosélectivité reste faible (Schéma 26).⁵⁰

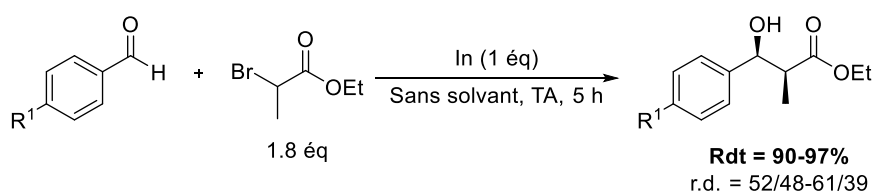


Schéma 26 : Réaction de type-Reformatsky utilisant de l'indium.

La formation asymétrique de $\beta^{2,3}$ -aminoesters par la réaction de Reformatsky a été étudiée par Staas en utilisant un sulfinamide d'Ellman et le 2-bromo-2,2-difluoroacétate d'éthyle à l'aide de zinc. La diastéréosélectivité est expliquée par un état de transition dans lequel le positionnement du groupement R en position équatoriale diminue la gêne stérique et favorise l'attaque de la face *Si* donnant le stéréoisomère (*R*) majoritaire (Schéma 27).⁵¹

⁴⁹ M. Chouhan, R. Sharma, V. A. Nair, *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 470-475.

⁵⁰ X. Chen, C. Zhang, H. Wu, X. Yu, W. Su, J. Chenga, *Synthesis* **2007**, 3233-3239.

⁵¹ D. D. Staas, K. L. Savage, C. F. Homnick, N. N. Tsou, R. G. Ball, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276-8279.

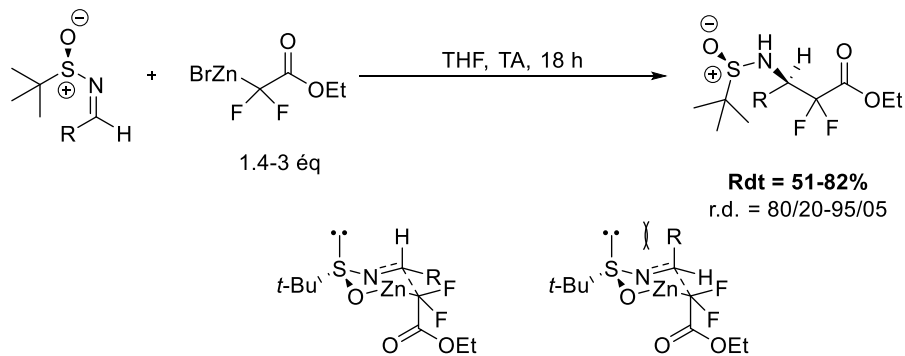


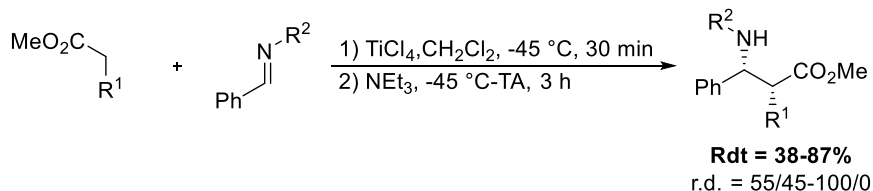
Schéma 27 : Réaction de Reformatsky utilisant un sulfinamide d'Ellman.

1.3.5.2 Additions d'énolates sur des imines ou aldéhydes

1.3.5.2.1 Réactions de type Mannich

Les réactions de type Mannich à 2 composants sont les réactions où un énolate s'additionne sur une imine préformée. Il peut y avoir deux possibilités : soit la réaction est dite directe, c'est-à-dire utilisant un composé énolesable qui formera l'énolate *in situ* ; soit la réaction est dite indirecte (réaction de Mukaiyama-Mannich), c'est-à-dire utilisant un énolate préformé, en général silylé. Par la suite, seules les réactions directes seront considérées.

Les réactions directes type Mannich permettant d'aboutir aux $\beta^{2,3}$ -aminoesters de manière stéréosélective ont été très étudiées. Periasamy a étudié la réaction entre un ester énolesable et une imine. Pour les esters aliphatiques, la réaction est réalisée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ et pour le 2-phénylacétate de méthyle, la réaction a lieu à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, en présence d'une base et d'un acide de Lewis qui est un complexe de titane. Les produits sont obtenus avec des rendements assez variés selon le groupe utilisé et les mêmes observations sont faites pour la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 28).⁵²

Schéma 28 : Réaction de type Mannich directe utilisant TiCl_4 comme acide de Lewis.

La stéréosélectivité de la réaction est expliquée par la formation d'un état de transition de type Zimmermann-Traxler qui implique la coordination de l'oxygène de l'énolate et de l'azote de l'imine avec le titane. Ainsi en présence de l'énolate (*E*) aucune gêne stérique n'est

⁵² M. Periasamy, S. Suresh, S. S. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5521-5524.

envisagée ce qui favorise la formation du composé *cis*. Par contre lorsque la conformation de l'énolate est (*Z*), il y a une gêne stérique entre les groupes R^1 et R^2 limitant ainsi la formation du composé *anti* (Schéma 29).

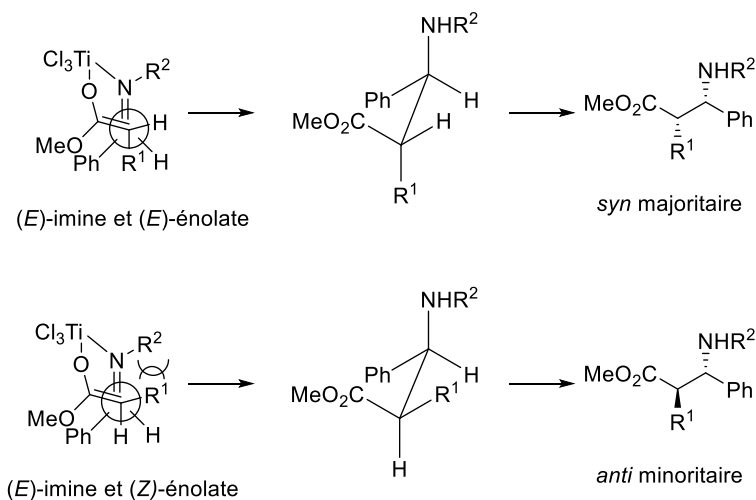


Schéma 29 : Explication de la formation majoritaire du composé *syn*.

Penso a également étudié l'influence du tétrachlorure de titane dans le cas d'imines riches en électrons, dérivées de la benzylamine. Les rendements obtenus sont bons mais la stéréosélectivité est très variable (Schéma 30).⁵³

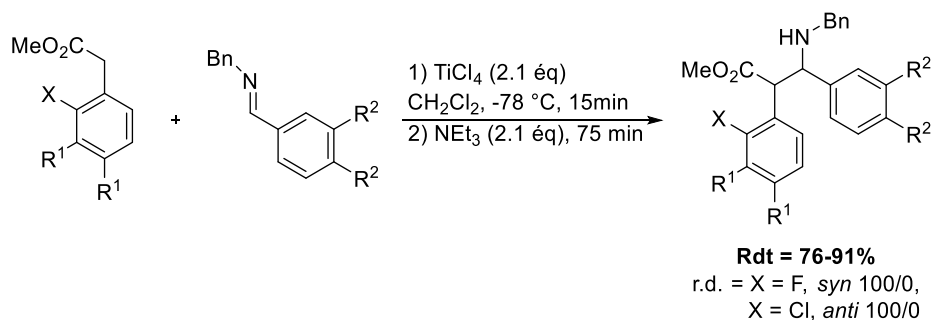


Schéma 30 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters par réaction de type Mannich directe avec TiCl_4 .

L'halogène X va jouer le plus grand rôle dans cette réaction. Selon l'halogène choisi, une complexation de ce dernier se fera ou non, dirigeant ainsi l'attaque de l'énolate sur une des faces de l'imine.

D'autres acides de Lewis peuvent être utilisés, Wasa utilise un bore comme acide de Lewis pour synthétiser des $\beta^{2,3}$ -aminoesters à partir d'une imine tosylée et d'un acétate

⁵³ A. Bonetti, F. Clerici, F. Foschi, D. Nava, S. Pellegrino, M. Penso, R. Soave, M. L. Gelmi, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3203-3209.

d'alkyle. D'excellents rendements sont obtenus et la stéréosélectivité reste correcte dans le cas des $\beta^{2,3}$ -aminoesters. L'utilisation d'un co-catalyseur permet dans la plupart des cas d'améliorer le rendement de la réaction (Schéma 31).⁵⁴

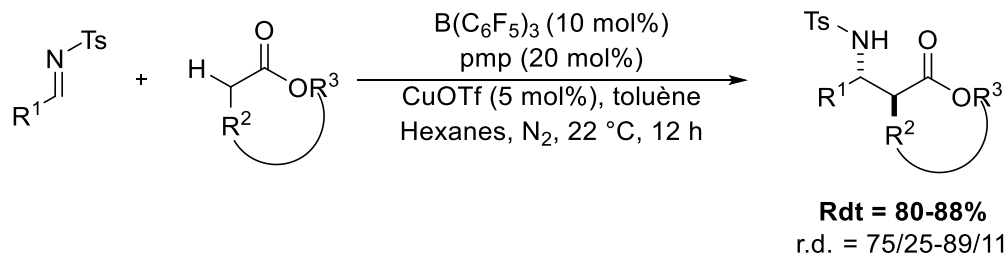


Schéma 31 : Réaction de type Mannich directe avec l'utilisation d'un acide de Lewis à base de bore.

Pour la synthèse de composés $\beta^{2,3}$ -aminoesters, Sodeoka est parti de dérivé 1,3-dicarbonylés et d'une imine, protégée, en présence d'un complexe de palladium et de BINAP (**cat5**, Schéma 32) servant d'acide de Lewis chiral. La réaction a été étudiée avec des substrats linéaires ou cycliques. Les rendements sont bons et les stéréosélectivités excellentes (Schéma 32).⁵⁵

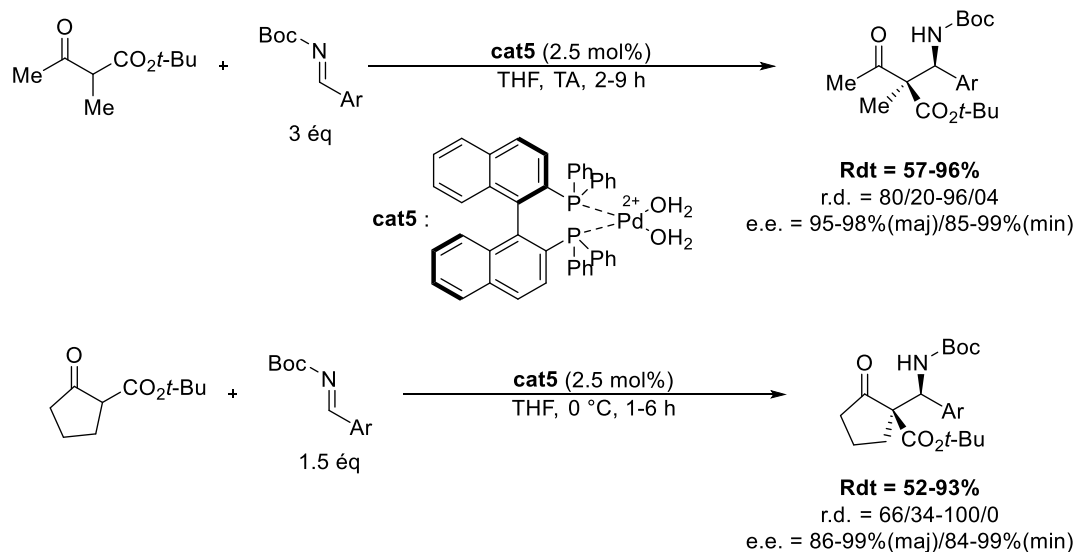


Schéma 32 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters à partir d'un dérivé 1,3-dicarbonylé linéaire ou cyclique.

La stéréosélectivité de la réaction peut se justifier par la formation d'un complexe entre le composé 1,3-dicarbonylé et le palladium lors de la formation de l'énolate. Une fois ce complexe formé, l'énolate aura sa structure figée et l'attaque de l'imine se fera par l'énolate (Z) soit sur la face *Si* ou la face *Ré*. Cependant lorsque l'on se place dans le cas de l'attaque de

⁵⁴ J. Z. Chan, W. Yao, B. T. Hastings, C. K. Lok, M. Wasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13877-13881.

⁵⁵ Y. Hamashima, N. Sasamoto, N. Umabayashi, M. Sodeoka, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1443-1455.

la face *Ré* il y a une gêne stérique entre le groupe R^3 et l'oxygène de l'énolate limitant ainsi la formation du composé *anti* (Schéma 33).

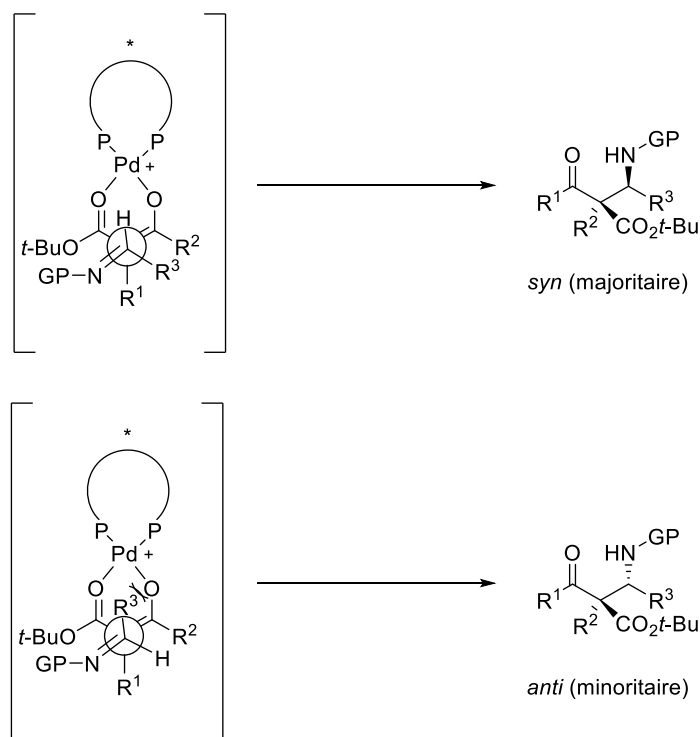


Schéma 33 : Schéma expliquant la formation du composé *syn* majoritaire.

Dans ce même domaine d'utilisation d'acides de Lewis chiraux, Shibasaki a testé un complexe bi-nucléaire de nickel (**cat6**, Schéma 34) permettant la catalyse d'une réaction de type Mannich entre un nitroacétate et une imine portant le groupe Boc. Les rendements de la réaction sont excellents et il y a un contrôle correct de la diastéréosélectivité et un excellent contrôle de l'énantiosélectivité.⁵⁶

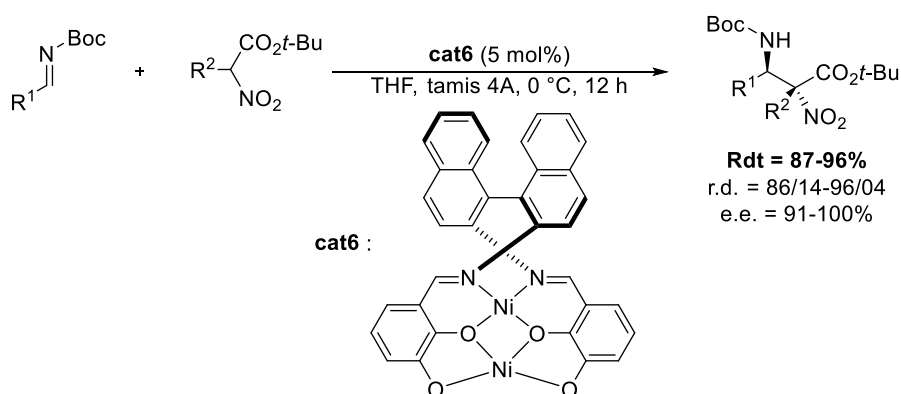


Schéma 34 : Réaction de type Mannich directe par un complexe dinucléaire de Ni.

⁵⁶ Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170-2171.

Au cours de cette étude, il a été noté que l'ajout de tamis moléculaire comme source de proton permettait d'augmenter le rendement et de diminuer la durée de la réaction sans effet sur la stéréosélectivité de la réaction.

Comme mentionné plus haut, la chiralité peut également être apportée par le substrat. Li a utilisé une imine d'Ellman comme substrat chiral avec des α -fluoroacétates, en présence d'une base (LHMDS). Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 35).⁵⁷

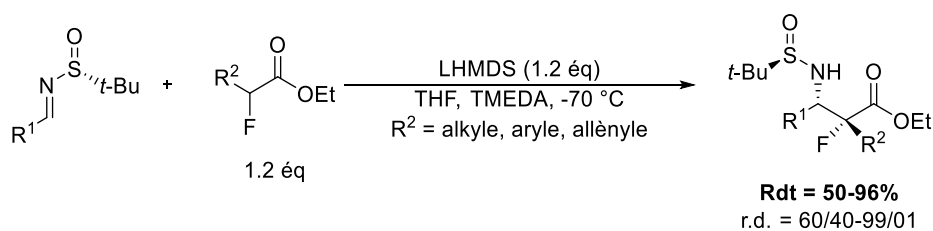


Schéma 35 : Synthèse de $\beta^{2,3}$ -aminoesters utilisant l'imine d'Ellman.

La stéréosélectivité de la réaction est expliquée sur le schéma ci-dessous. En effet, lorsque R^2 est un groupe alkyle, la stéréosélectivité serait régie par un état de transition ouvert tandis que lorsque R^2 est un groupe aryle ou allényle, la stéréosélectivité serait induite par un état de transition cyclique type Zimmerman-Traxler (Schéma 36).

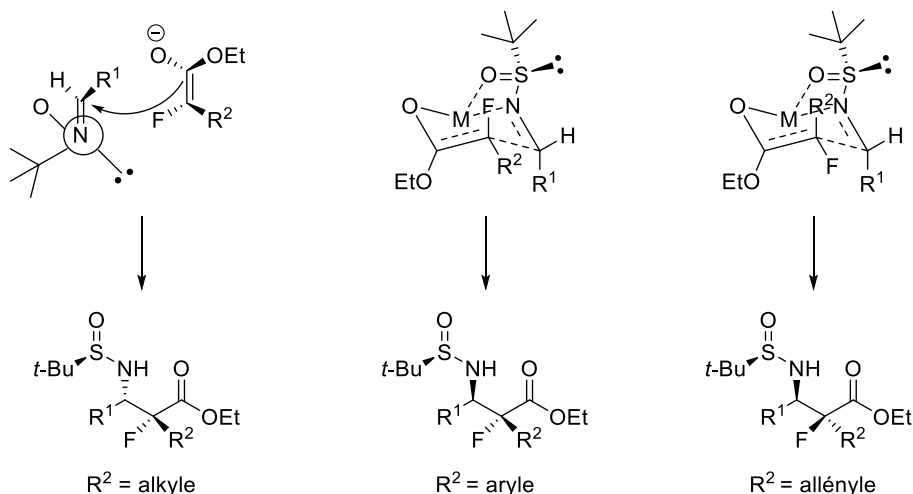


Schéma 36 : Schéma des différents états de transition préférentiels.

⁵⁷ X. Li, Y. Li, H. Shang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6457-6462.

1.3.5.2.2 Réactions d'aldolisation

L'aldolisation est une réaction importante de formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique. Elle implique l'addition nucléophile d'un énolate sur un aldéhyde (ou une cétone), pour former un composé β -hydroxycarboxylé (aldol ou cétol), en milieu acide ou basique. Le premier exemple de cette réaction, l'autocondensation de l'acétone en milieu acide donnant l'oxyde de mésityle, a été reporté par Kane.⁵⁸ La condensation d'un aldéhyde aromatique avec un aldéhyde ou une cétone aliphatique, premier exemple d'une condensation aldolique en milieu basique, a été rapportée par Schmidt,⁵⁹ Claisen et Claparède.⁶⁰ Enfin, Charles Adolphe Wurtz en 1872 a été le premier à reconnaître la présence simultanée des fonctions aldéhyde et alcool, résultant de l'auto-condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide (Schéma 37), et la réaction a adoptée par la suite le nom du produit formé (aldol).⁶¹



Schéma 37 : Réaction d'aldolisation.

L'un des problèmes de cette réaction est la possibilité d'auto-condensation du composé énolisable sur lui-même. Teruaki Mukaiyama a découvert un moyen de limiter l'auto-condensation et de favoriser l'aldolisation croisée,⁶² par l'utilisation d'un éther d'énol silylé sur des cétones ou aldéhydes en présence d'un acide de Lewis (Schéma 38).

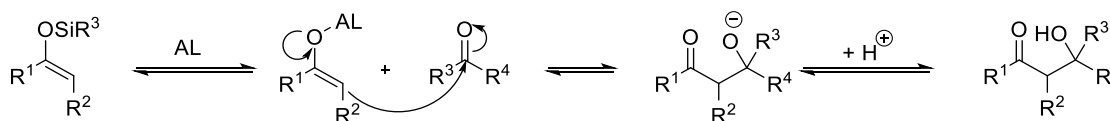


Schéma 38 : Réaction de Mukaiyama-aldol.

Les réactions de Mukaiyama-aldol et d'aldolisation ont connu de très grandes avancées et ont fait l'objet de nombreuses revues.⁶³ Des réactions d'aldol utilisant des

⁵⁸ R. Kane, *J. Prakt. Chem.* **1838**, 15, 129.

⁵⁹ J. G. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 2342.

⁶⁰ L. Claisen, A. Claparède, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 349.

⁶¹ C. A. Wurtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 326.

⁶² T. Mukaiyama, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011-1014.

⁶³ a) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600-1632. b) Modern Aldol Reactions; (Eds: Rainer Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. c) Aldol Reactions; (Eds: Rainer Mahrwald), Springer **2009**.

nucléophiles organométalliques tel que des organozinciques ont été développées.⁶⁴ Comme pour les réactions de type Mannich, les réactions de Mukaiyama-aldol ne seront pas développées ici et seules les réactions d'aldolisation directes seront présentées.

Takemoto a reporté l'étude d'une réaction d'aldolisation par décarboxylation, précédemment établie par Rouden,⁶⁵ avec des acides maloniques semi-ester α -amino-substitués. Pour réaliser la réaction d'aldolisation décarboxylante, le substrat est utilisé en présence d'un aldéhyde aromatique avec un organocatalyseur chiral (**cat7**, Schéma 39) pour obtenir le $\beta^{2,3}$ -hydroxyester avec de bons rendements, une bonne diastéréosélectivité et énantiosélectivité.⁶⁶

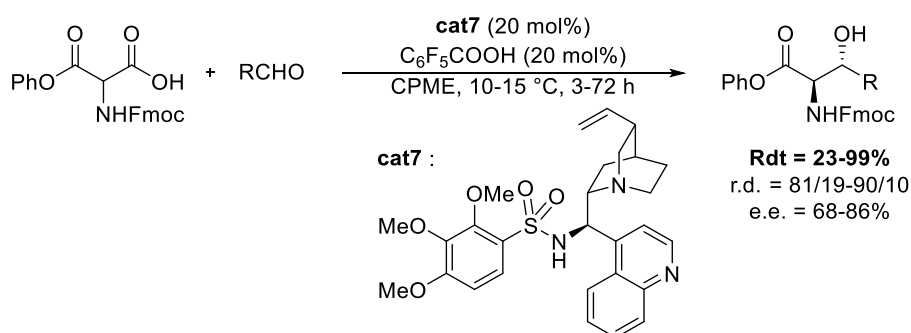


Schéma 39 : Réaction d'aldolisation décarboxylante.

Dans ce même domaine de l'organocatalyse, Szöllosi a reporté l'utilisation de la (L)-Proline comme catalyseur. Ainsi, elle catalyse la réaction entre un β -cétoester α -substitué et l'acétone via une énamine, formant ainsi le produit avec une conversion correcte mais une diastéréosélectivité très faible et une énantiosélectivité très variable (Schéma 40).⁶⁷

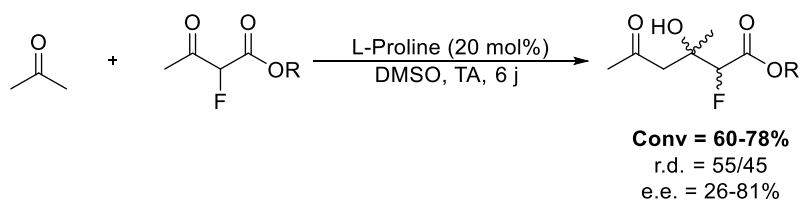


Schéma 40 : Réaction d'aldolisation catalysée par la (L)-Proline.

⁶⁴ a) A. P. Thankachan, S. Asha, K. S. Sindhua, G. Anilkumar, *RSC Adv.* **2015**, 5, 62179-62193. b) L. Pu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1523-1535.

⁶⁵ a) Y. Singjunla, J. Baudoux, J. Rouden, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5770-5773. b) J. Baudoux, P. Lefebvre, R. Legay, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Green Chem.* **2010**, 12, 252-259.

⁶⁶ T. March, A. Murata, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Synlett* **2017**, 28, 1295-1299.

⁶⁷ G. London, G. Szöllosi, M. Bartok, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 267, 98-101.

L'utilisation d'acides de Lewis métalliques a été notamment décrite par Shibasaki. Il a étudié la réaction d'aldolisation pour synthétiser des α -alkylidène- β -hydroxyesters de façon asymétrique en utilisant un acide de Lewis chiral dérivé du baryum et du BINOL (**L9**, Schéma 41). Les produits sont ainsi obtenus avec de bons rendements et avec une excellente énantiosélectivité.⁶⁸

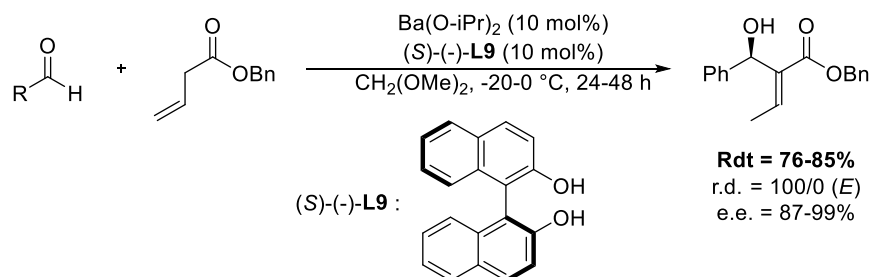


Schéma 41 : Réaction d'aldolisation utilisant un acide de Lewis.

L'utilisation d'acides de Lewis chiraux a aussi été développée pour la synthèse de composés trifluorométhylés. En se fondant sur des travaux de Corey⁶⁹ et d'Abiko,⁷⁰ Ramachandran a étudié l'aldolisation d'un composé trifluorométhylé avec un aldéhyde catalysé par un acide de Lewis boré. Les rendements obtenus sont convenables et la diastéréosélectivité est excellente avec l'utilisation d'un acrylate très encombré. Cette stéréosélectivité s'explique par l'utilisation du bore qui permet de favoriser la formation de l'énolate (Z), et par l'utilisation d'un ester de *tert*-butyle qui permet de créer une gêne stérique et d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 42).⁷¹

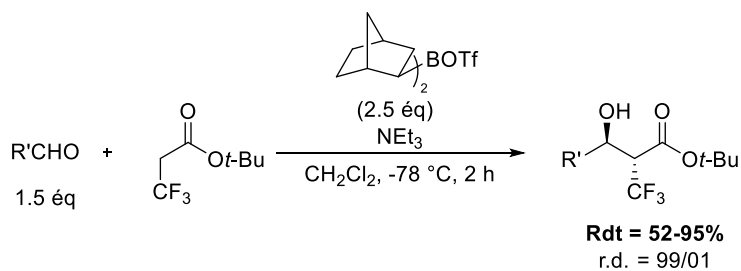


Schéma 42 : Réaction d'aldolisation utilisant un substrat trifluorométhylé.

Enfin, la réaction d'aldolisation directe a connu de grands progrès grâce aux travaux de Trost. En utilisant un acide de Lewis formé *in situ* par le diéthylzinc et le Pro-Phénol (**L10**,

⁶⁸ A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10842-10843.

⁶⁹ E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976-4977.

⁷⁰ a) A. Abiko, J.-F. Liu, S. J. Masamune, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591. b) A. Abiko, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395. c) T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256. d) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.

⁷¹ P. V. Ramachandran, G. Parthasarathy, P. D. Gagare, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4474-4477.

Schéma 43), Trost a pu mettre au point un nouveau type de catalyseur di-nucléaire pour la formation de β -hydroxycétones. Le diéthylzinc sert à la fois de base pour la formation de l'énolate et d'acide de Lewis. Cette réaction a été étendue à la formation de β -hydroxy- α -aminoesters avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités.⁷²

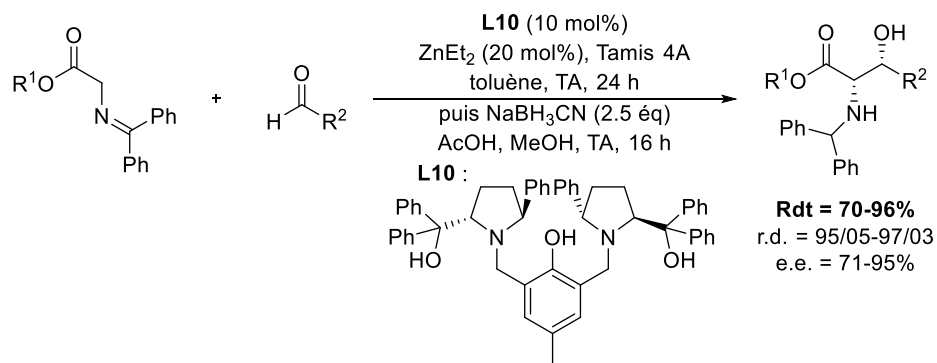


Schéma 43 : Synthèse de β -hydroxy- α -aminoester à partir d'un complexe zinc/Pro-Phénol.

L'explication de la stéréosélectivité est présentée sur l'état de transition ci-dessous. En effet l'énolate va venir se coordonner aux deux atomes de zinc du complexe en adoptant une configuration (Z). L'aldéhyde va également se lier à l'acide de Lewis présentant sa face *Si* conduisant à la formation du stéréoisomère majoritaire (Figure 11).

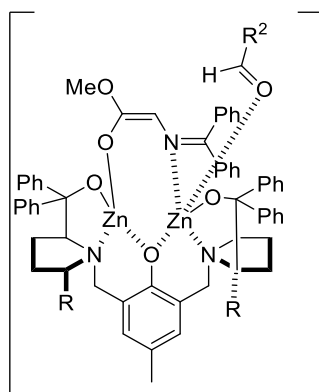


Figure 11: Etat de transition expliquant la stéréosélectivité de la réaction de Trost.

1.3.6 Réactions initiées par une addition 1,4

Les réactions domino (ou en cascade) sont des réactions durant lesquelles une réaction s'effectue sur les fonctions introduites par la réaction précédente. C'est une réaction

⁷² a) B. M. Trost, F. Miede, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3016-3019. b) B. M. Trost, M. J. Bartlett, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 688-701.

qui s'effectue en un seul pot (« one pot ») et sans ajout d'autre réactif au cours de la réaction.⁷³

1.3.6.1 Réactions domino faisant intervenir une réaction de Mannich

Les réactions domino addition 1,4/Mannich ont permis de synthétiser de nombreux $\beta^{2,3}$ -aminoesters à partir d'un dérivé carbonylé α,β -insaturé.

Shibasaki a étudié les réactions domino hydrocupration/Mannich. Cette technique permet de synthétiser des $\beta^{2,3}$ -aminoesters à partir d'une imine, d'un accepteur de Michael substitué et d'une source d'hydrure par catalyse au cuivre. Cette réaction a permis d'obtenir d'excellents rendements et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 44).⁷⁴

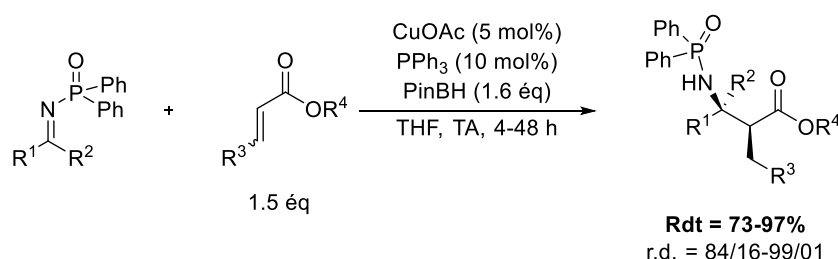


Schéma 44 : Réaction domino hydrocupration/Mannich.

Ce groupe a également pu contrôler l'énantiosélectivité en jouant sur la nature du ligand du catalyseur. En utilisant la DIFLUORPHOS (**L11**, Schéma 45) quelques exemples ont pu être décrits avec de bons rendements et de très bons excès dia- et énantiomériques.

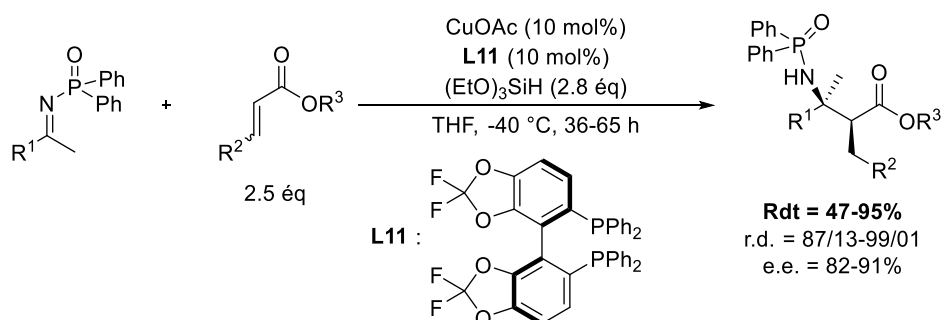


Schéma 45 : Réaction énantiosélective par utilisation d'un ligand chiral.

Wang a reporté une réaction de type Mannich à trois composants faisant intervenir un organoboré, un composé diazo et une imine portant un groupe carbamate comme groupe protecteur, sans catalyseur. La réaction aboutit à la formation d'un β -aminoester avec un

⁷³ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

⁷⁴ Y. Du, L. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16146-16147.

excellent rendement et une excellente diastéréosélectivité. La diastéréosélectivité s'explique par la formation de l'énolate de configuration (*E*) lors de la substitution du groupe diazo par un groupe phényle et énolisation de la fonction carbonyle. Puis, lors de la réaction de Mannich, un état de transition de type Zimmerman-Traxler permet d'obtenir la formation du β -aminoester de configuration relative *anti* (Schéma 46).⁷⁵

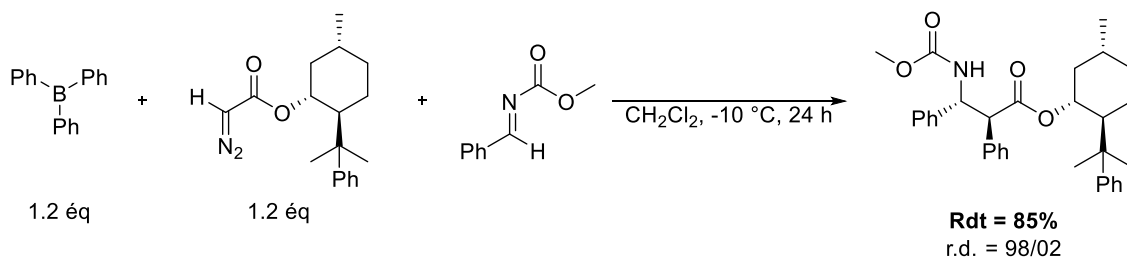


Schéma 46 : Réaction multicomposants impliquant une réaction de type Mannich.

Une autre méthode faisant appel à une réaction de carboméallation a été étudiée par Grigg. La réaction entre une sulfinylimine d'Ellman, un allénoate et un iodobenzène est catalysée par un système Pd/In. Le processus se déroule tout d'abord par l'addition oxydante du palladium sur le dérivé halogéné formant ainsi l'organopalladium. Ce dernier va réagir avec l'allénoate dans une addition 1,4 puis après il va y avoir transmétallation entre le palladium et l'indium. L'espèce qui en résulte va ainsi réagir avec la sulfinylimine pour donner le produit attendu. La présence de CuI est indispensable car son absence entraîne une diminution du rendement. Son rôle serait soit de promouvoir la formation de InI permettant de faciliter le transfert de l'indium de la phase solide à la solution ; soit de conduire à la formation d'espèces allyle cuivre (Schéma 47). C'est durant la réaction de Mannich que la stéréosélectivité est contrôlée par un état de transition cyclique (Zimmerman-Traxler).⁷⁶

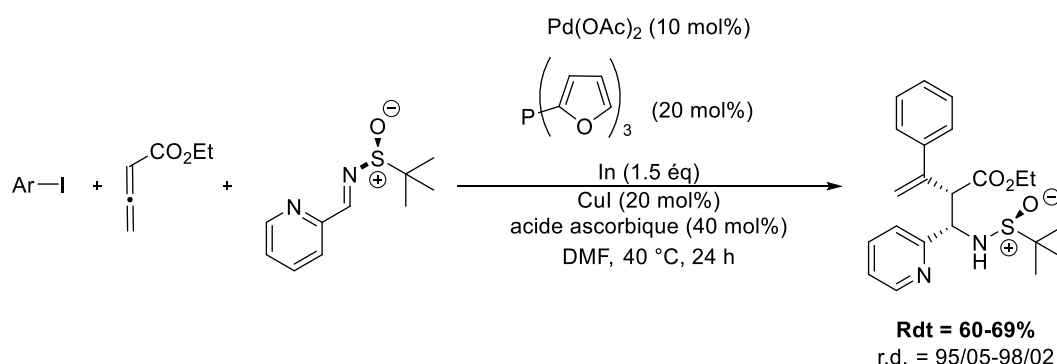


Schéma 47 : Réaction multicomposants par addition 1,4/Mannich.

⁷⁵ Y. Luan, J. Yu, X. Zhang, S. E. Schaus, G. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4694-4698.

⁷⁶ R. Grigg, J. Blacker, C. Kilner, S. McCaffrey, V. Savic, V. Sridharan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8177-8181.

1.3.6.2 Réactions domino faisant intervenir une réaction d'aldolisation

Des réactions domino impliquant une aldolisation ont également été développées pour la synthèse de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters.

Yu a utilisé une réaction de Heck durant laquelle une isomérisation suivie d'une réaction d'aldolisation conduit à des $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters cycliques. La réaction utilise un aldéhyde aromatique *ortho*-halogéné et un adduit de Baylis-Hillman avec une catalyse par un complexe de palladium donnant le produit désiré avec des rendements moyens et une faible diastéréosélectivité (Schéma 48).⁷⁷

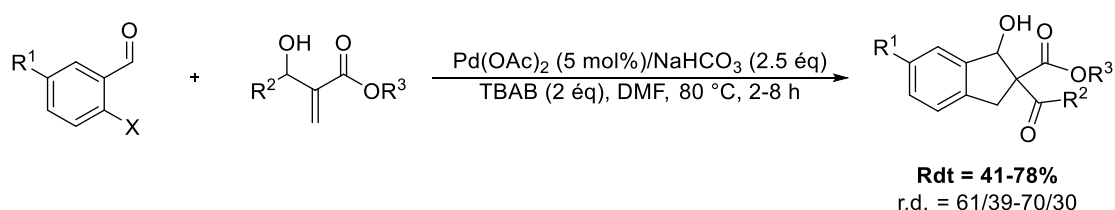


Schéma 48 : Réaction domino Heck/aldolisation.

Dans la continuation des travaux de Noyori⁷⁸ et de Feringa,⁷⁹ Hoveyda a développé l'utilisation de lactones insaturées dans des réactions multicomposants par addition 1,4/aldolisation. Leur réaction avec un dialkylzinc et le benzaldéhyde catalysée par un complexe de cuivre et d'un ligand imino-phosphoré chiral (**L12**, Schéma 49) permet l'obtention de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters. Le stéréocontrôle du carbone au pied de l'alcool est cependant difficile et, pour pallier à cela, Hoveyda oxyde la fonction alcool en cétone pour supprimer le centre asymétrique obtenant ainsi les produits avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité.⁸⁰

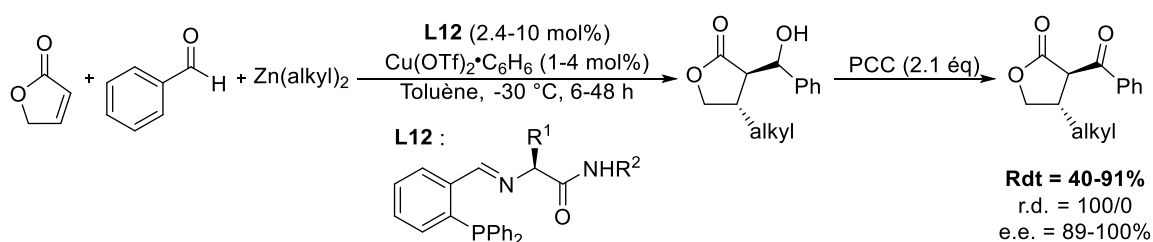


Schéma 49 : Réaction multicomposants par addition 1,4/aldolisation.

⁷⁷ S. Tu, L. Xu, C. Yu, *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2662-2671.

⁷⁸ M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141-5144.

⁷⁹ B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *23*, 2620-2623.

⁸⁰ M. K. Brown, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5306-5310.

Dans le même type de réactions, Montgomery a introduit la génération *in situ* d'un organométallique. La réaction entre un iodobenzène, un acrylate et un aldéhyde est catalysée par le nickel en présence de diméthylzinc. Ici le diméthylzinc aura deux rôles, permettant la formation d'un organozinc et jouant le rôle d'acide de Lewis pour la formation préférentielle de l'énolate (Z). Les produits sont obtenus avec des bons rendements et une assez bonne diastéréosélectivité (Schéma 50).⁸¹

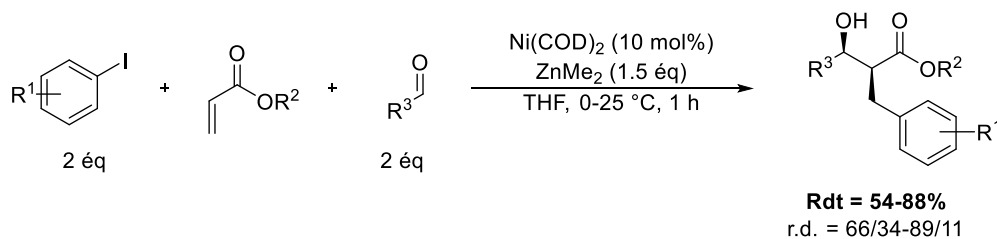


Schéma 50 : Réaction multicomposants par métallation/addition 1,4/aldolisation.

L'étude bibliographique de la formation des composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés montre que de nombreuses approches sont possibles. Néanmoins, il n'existe pas de méthode générale et modulable permettant une maîtrise de la stéréosélectivité, sauf pour les réactions de réduction où un bon contrôle de la stéréosélectivité est observé.

Ainsi l'objectif de ces travaux est de développer une nouvelle réaction multicomposants pour la synthèse stéréosélective de ces composés.

⁸¹ K. Subburaj, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11210-11211.

Chapitre 2
Généralisation de la 3CR pour la synthèse de composés
carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés

Chapitre 2. Généralisation de la 3CR pour la synthèse de composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés

2.1 Contexte bibliographique : couplages réducteurs catalysés au cobalt

Durant les trente dernières années, les réactions impliquant la catalyse par un métal de transition se sont révélées extrêmement importantes en chimie organique. Cependant, la plupart de ces réactions sont réalisées avec des métaux nobles qui sont généralement toxiques, coûteux et peu abondants. Pour répondre à cette problématique, l'utilisation de métaux de transition de la première ligne du tableau périodique a connu un développement important. En particulier, de nombreuses recherches ont été faites sur l'utilisation de cobalt comme catalyseur grâce aux nombreux avantages qu'il apporte :⁸²

- Faible coût et toxicité
- Forte affinité pour les liaisons π
- Grande tolérance fonctionnelle
- Cinétiques lentes de β -H élimination

De manière importante, Gosmini a décrit en 2003 la synthèse d'organozinciques catalysée au cobalt, par voie chimique. En ce qui concerne le mécanisme, la première étape est l'activation du réducteur (Zn) par un acide. Une fois activé, le zinc réduit le Co^{II} en Co^{I} qui est l'espèce active du système catalytique. Par la suite, le Co^{I} va être impliqué dans une étape d'addition oxydante sur le dérivé halogéné formant le complexe de cobalt trivalent ($\text{ArCo}^{\text{III}}\text{Br}_2$). Ce dernier va être à nouveau réduit par le zinc aboutissant au complexe de cobalt divalent ($\text{ArCo}^{\text{II}}\text{Br}$) qui va pouvoir transmétaller avec les sels de zinc (ZnBr_2) permettant d'obtenir l'organozincique et de libérer le Co^{II} qui est réduit pour continuer le cycle catalytique (Schéma 51).⁸³

⁸² a) G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462. b) C. E. I. Knappe, S. Grupe, D. Gärtner, M. Corpet, C. Gosmini, A. J. Von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6828-6842. c) P. Gandeepan, C.-H Cheng, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1194-1206. d) H. Pellisier, H. Clavier, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462.

⁸³ H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870.

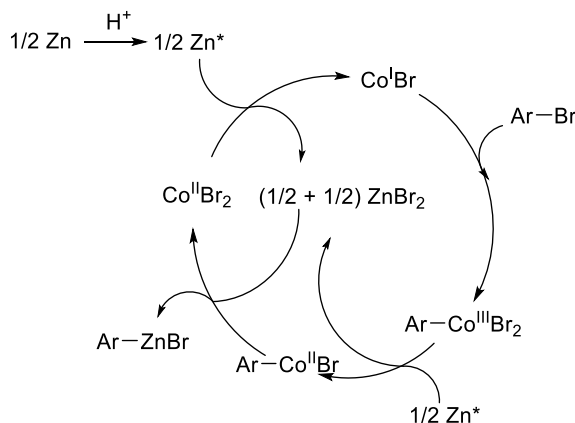
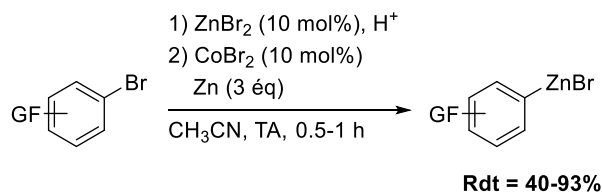


Schéma 51 : Formation d'organozinciques par catalyse au cobalt.

Grâce aux avantages du cobalt et à la possibilité de formation d'organométalliques à partir de dérivés halogénés, de nombreuses réactions de couplages réducteurs ont pu être réalisées.

2.1.1 Réactions de couplage croisé

Les réactions de couplage (homocouplage ou couplage croisé) sont des réactions très importantes en chimie organique car elles permettent la formation de liaisons C-C. La catalyse au cobalt a permis de grandes avancées dans l'utilisation de réactifs de Grignard ou d'organozinciques en couplages sp^2 - sp^2 , sp^2 - sp^3 ou alors sp^3 - sp^3 .^{82a,b} Un couplage croisé est une réaction entre une espèce nucléophile (généralement une espèce organométallique, R-M) et une espèce électrophile (dérivé halogéné), le plus souvent catalysé par un sel métallique. Ce type de couplage commence par une addition oxydante du catalyseur sur l'espèce électrophile. Ensuite, une transmétallation va être réalisée entre les deux espèces organométalliques. Pour finir, une élimination réductrice permet la régénération du catalyseur et la formation du produit. En revanche, un couplage croisé réducteur est la mise en jeu de deux espèces électrophiles tels que des dérivés halogénés dans un processus catalytique impliquant une étape de réduction. Ce couplage commence également une addition oxydante aboutissant à la formation d'un organométallique. Ce dernier va être réduit en présence d'un métal réducteur afin de pouvoir réaliser une autre addition oxydante avec l'autre dérivé halogéné. Enfin, une élimination réductrice va permettre de régénérer le catalyseur et de former le produit (Schéma 52).

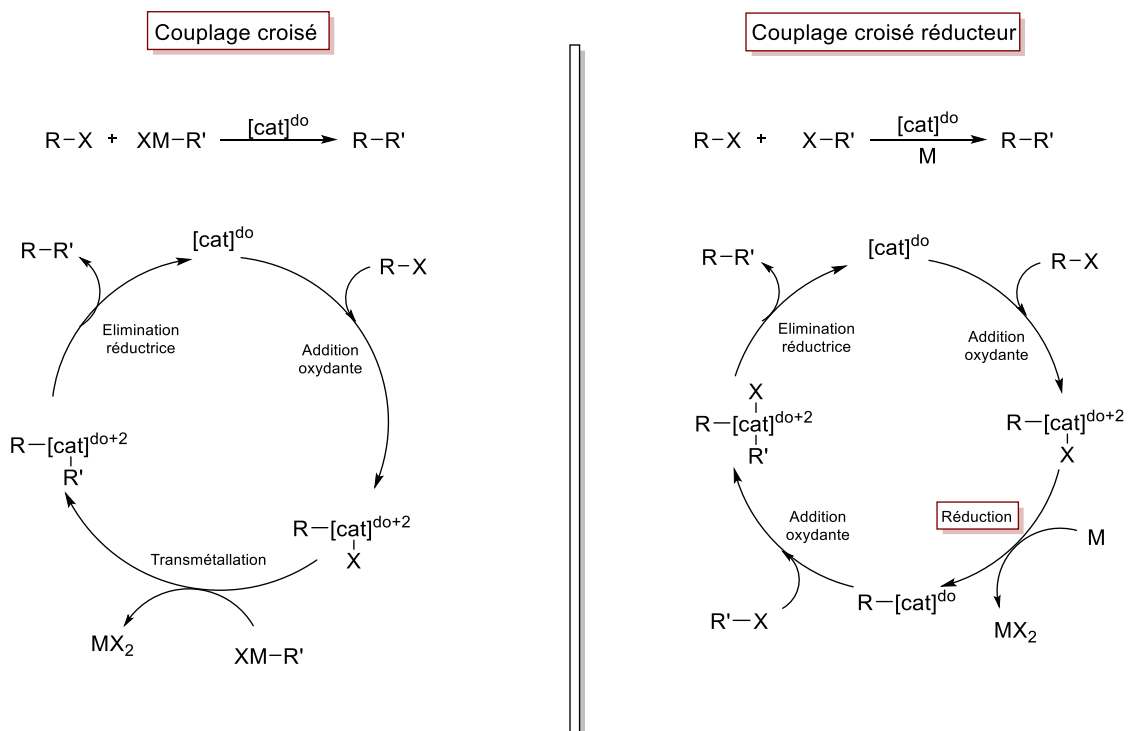


Schéma 52 : Couplage croisé et couplage croisé réducteur ($do = \text{degrés d'oxydation}$).

Les travaux du groupe du Dr Gosmini sur le couplage croisé réducteur catalysé au cobalt ont permis de mettre au point de nombreuses méthodes de formation de liaisons C-C. Le mécanisme général est présenté dans le schéma suivant (Schéma 53).

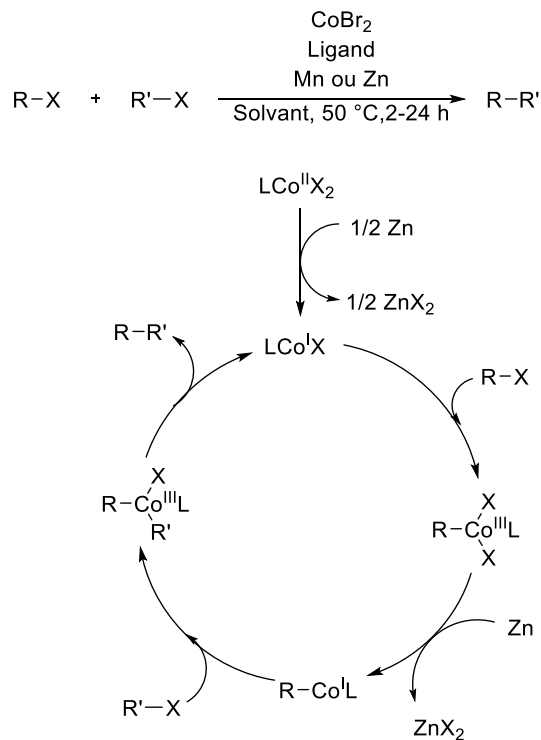


Schéma 53 : Mécanisme général de la réaction de couplage croisé réducteur catalysée au Co.

La réaction est catalysée par un Co^I et l'utilisation d'un complexe de cobalt avec un ligand permet d'activer des halogénures à faible réactivité. De plus l'utilisation de manganèse ou de zinc comme réducteur et le choix du solvant dépend beaucoup de la réactivité des substrats. La présence d'additif tel que le TFA sert à activer le réducteur mais d'autres additifs tels que le chlorure d'allyle permettent de limiter la formation du produit de réduction (R-H). Enfin pour les composés chlorés, la présence d'un co-solvant tel que la pyridine est nécessaire pour réaliser la réaction car elle stabilise l'espèce Co^I formée au cours de la réaction.

2.1.1.1 Réactions de couplage croisé sp^2 - sp^2

Dans ce type de réaction, la formation de liaisons aryle-aryle a été reportée par Gosmini en utilisant une catalyse au cobalt et du manganèse comme réducteur. La présence de la pyridine améliore les rendements qui s'explique par une stabilisation du Co^I . L'ajout du ligand permet de diminuer le temps de réaction. Le couplage croisé a pu être réalisé avec de bons rendements (Schéma 54).⁸⁴

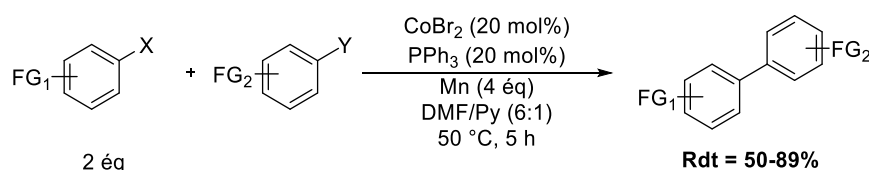


Schéma 54 : Réaction de couplage croisé sp^2 - sp^2 .

La réaction parasite qui limite le rendement et l'utilisation de certains substrats est l'homocouplage d'aromatique activé.⁸⁵ La formation préférentielle du produit de couplage croisé par rapport au produit d'homocouplage est réalisée par une forte électrophilie du deuxième halogénure d'aryle. De plus, des halogénures hétéroaromatiques azotés ont pu être employés efficacement dans la réaction, sauf ceux possédant l'halogène proche de l'hétéroatome, qui donnent des rendements plus faibles. En effet, l'hétéroatome dans cette position jouerait le rôle de ligand au cobalt et favoriserait la réduction du Co^I en Co^0 ce qui entraînerait la désactivation du catalyseur.

Le couplage aryle-vinyle a été étudié à partir d'acétates de vinyle et d'halogénures d'aryle. En outre, la température joue un rôle important dans la réaction car à température ambiante le temps de réaction est allongé et la montée en température (80 °C) favorise les réactions parasites. Ainsi avec les dérivés bromés, la réaction a pu être effectuée avec des

⁸⁴ M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089-2092.

⁸⁵ A. Moncomble, P. Le Floch, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770-4774.

rendements variables (16-82%) et des rendements faibles sont observés avec les dérivés bromés substitués en *ortho* à cause de la gêne stérique (Schéma 55). En revanche, les dérivés iodés ne fonctionnent pas à cause de leur trop grande électrophilie et les dérivés chlorés ne marchent qu'avec un groupement activant (27-76%).⁸⁶

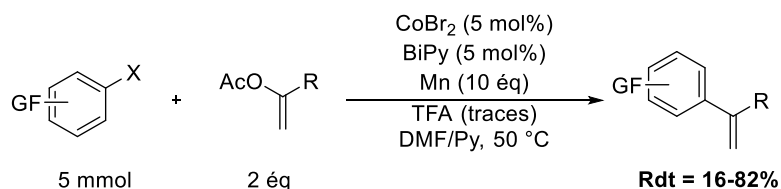


Schéma 55 : Vinylation catalysée au cobalt à partir d'acétates de vinyle.

Plus récemment, Gosmini a réalisé la synthèse de stilbènes en partant de bromobenzènes substitués et d'halogénures de styrène. En modifiant quelques paramètres tels que le solvant, le ligand et sans ajout d'acide, les stilbènes ont pu être synthétisés avec de bons rendements. Par contre, l'ajout goutte à goutte de l'halogénure de styrène a été nécessaire pour limiter sa dimérisation au cours de la réaction (Schéma 56).⁸⁷

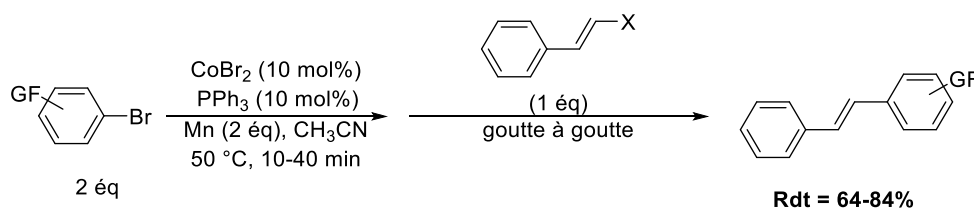


Schéma 56 : Synthèse de stilbènes par réaction de couplage croisé catalysée par un complexe de cobalt.

2.1.1.2 Réactions de couplage croisé sp^2 - sp^3

Les premiers travaux sur le couplage croisé sp^2 - sp^3 catalysé par du cobalt ont été réalisés par Cahiez. La source de cobalt utilisée est du $Co^{II}(acac)_2$ ou $Co^{III}(acac)_3$ permettant le couplage d'un organozincique aliphatique avec un dérivé halogéné vinylique. Les produits sont obtenus avec des rendements convenables et une totale rétention de la configuration de l'alcène.⁸⁸

Gosmini s'est également intéressée à l'utilisation de bromures d'alkyle dans des réactions de couplage mais en générant l'espèce organométallique *in situ*. Par rapport aux conditions vues précédemment, l'activation de composés alkyles peu réactifs demande

⁸⁶ M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 989-992.

⁸⁷ A. Moncomble, P. Le Floch, A. Lledos, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5056-5062.

⁸⁸ H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6163-6166.

l'utilisation d'un ligand phosphine. En effet, l'utilisation de ligands traditionnels tels que la triphénylphosphine et la 2,2'-bipyridine pour ces réactions entraîne la formation des produits de dimérisation et de β -élimination. De plus, ce ligand n'est pas nécessaire dans le cas de composés alkyles réactifs (benzyles ou allyles). Ainsi, ces conditions permettent d'obtenir le produit de couplage avec des rendements corrects mais un temps de réaction plus long. (Schéma 57).⁸⁹

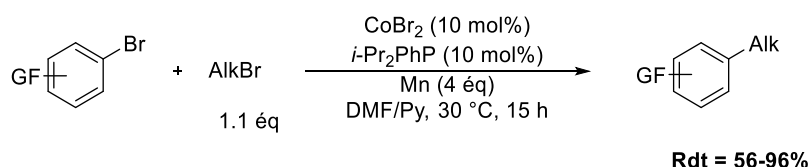


Schéma 57 : Réaction de couplage à partir d'un bromure d'aryle et d'un bromure d'alkyle.

L'utilisation de composés allyliques dans des réactions de couplage croisé a également été étudiée. La réaction est effectuée à partir d'un acétate d'allyle et d'un halogénure d'aryle. Deux méthodes ont été testées mettant en jeu soit un bromobenzène diversement substitué soit un chlorobenzène diversement substitué. Pour les dérivés bromés, l'ajout initial de bromobenzène permet la limitation de la réduction de l'aryle activant le système. Pour les dérivés chlorés, l'ajout de FeBr_2 permet de stabiliser de l'espèce aryle-cobalt, observée lors d'une étude électrochimique (Schéma 58).⁹⁰

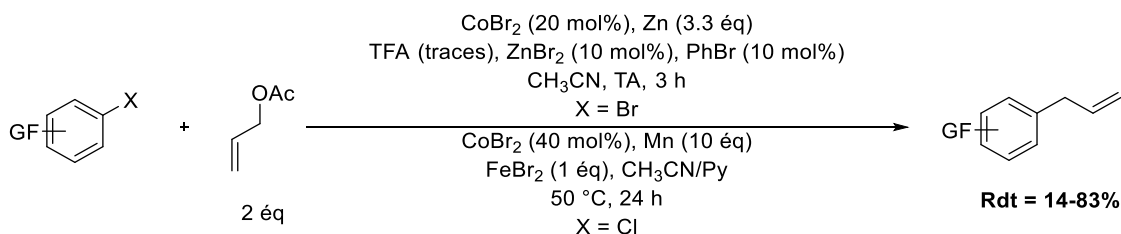


Schéma 58 : Réaction de couplage croisé utilisant un acétate d'allyle.

Enfin, Gosmini a pu mettre en évidence l'utilisation de composés benzyliques dans des réactions de couplage croisé avec une catalyse au cobalt. Les chlorures de benzyle présentent une plus faible réactivité que les bromures d'aryle (Schéma 59). L'utilisation des chlorures de benzyle substitués en α est également possible avec des rendements un peu plus faibles dans les conditions de Barbier (60-75%). Pour les chlorures d'aryle, l'ajout de pyridine et une

⁸⁹ M. Amatore, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5848-5852.

⁹⁰ P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043-1045.

addition goutte à goutte du chlorure de benzyle sont nécessaires pour réaliser la réaction dans des rendements corrects (55-83%).⁹¹

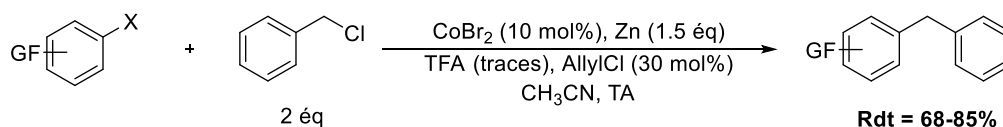


Schéma 59 : Réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et un chlorure de benzyle.

2.1.1.3 Réactions de couplage croisé sp^3-sp^3

Les couplages croisés sp^3-sp^3 à partir d'une catalyse au cobalt sont très limités. Seule Gosmini a réussi à coupler des halogénures d'alkyle à des acétates ou carbonates allyliques. La quantité de cobalt a été fixée à 10 mol% car une plus grande quantité de cobalt favorise la dimérisation de l'alkyle. La température est importante car il faut se mettre à reflux de l'acétonitrile pour avoir de bons rendements. Ainsi, la synthèse a pu être réalisée à partir d'acétates allyliques substitués ou non et de carbonates allyliques avec de bons rendements et une bonne variabilité au niveau de l'halogénure d'alkyle (Schéma 60).⁹²

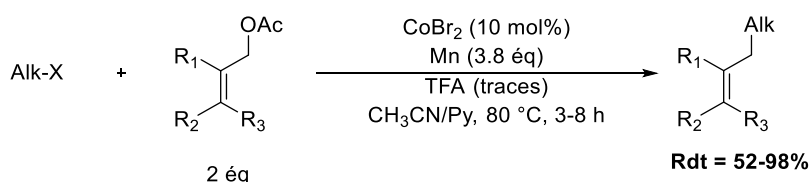


Schéma 60 : Réaction de couplage entre un halogénure d'alkyle et un composé allylique.

2.1.2 Réactions d'additions

En plus des réactions de couplage croisé, la catalyse au cobalt en milieu réducteur permet d'effectuer des réactions d'addition sur des insaturations.

2.1.2.1 Sur des alcènes activés

Dans les réactions d'addition impliquant un alcène activé (accepteur de Michael), Gosmini a étudié l'addition d'halogénures d'aryles catalysée par $CoBr_2$. La réaction a été possible avec $CoBr_2(BiPy)$ et le manganèse, car avec le zinc, le produit de réduction (Ar-H) est essentiellement formé par hydrolyse d'un organozincique par l'eau ajoutée. En plus de

⁹¹ M. Amatore, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2008**, 5019-5021.

⁹² X. Qian, A. Auffrant, A. Felouat, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10402-10405.

d'acide trifluoroacétique qui permet l'activation du manganèse, la présence d'additif tel que le bromure de lithium est essentielle pour avoir un bon rendement afin de limiter les réactions parasites telles que la réduction (Ar-H) et la dimérisation (Ar-Ar). En outre, l'utilisation d'eau en quantité stœchiométrique permet de libérer le catalyseur en fin de cycle pour permettre la formation du produit et continuer le cycle catalytique. L'effet de la température a également été étudié, montrant qu'une trop grande élévation à 80 °C favorise la formation de sous-produit, sauf pour les dérivés chlorés qui demandent une plus grande activation. Enfin, l'utilisation du DMF en présence de pyridine comme co-solvant est cruciale. D'un point de vue mécanistique, la formation de l'espèce active Co^I permet l'addition oxydante sur le dérivé halogéné. Par la suite, une addition 1,4 s'effectue aboutissant à la formation d'un énolate de cobalt. Ce dernier va être hydrolysé par l'eau pour conduire au produit désiré, évitant ainsi la polymérisation du produit, et le Co^{III} libéré va être réduit par le manganèse permettant de reformer l'espèce active du cobalt et de continuer le cycle catalytique (Schéma 61).⁹³

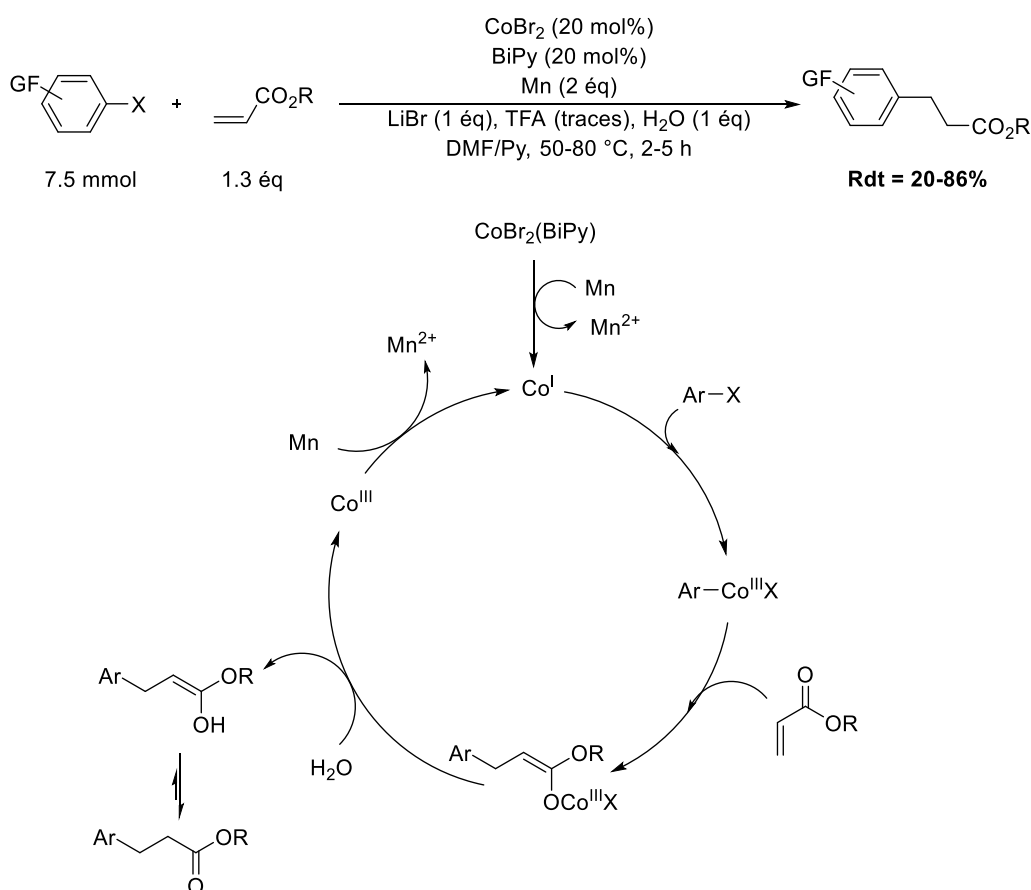


Schéma 61 : Réaction d'addition conjuguée avec des groupes aryle halogéné et mécanisme possible.

⁹³ M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130-6134.

Cheng a également étudié la réaction d'addition 1,4 en partant d'alcènes activés mais avec l'utilisation de dérivés halogénés aliphatiques. Pour réaliser cette réaction, un complexe $\text{Co}_2(\text{dppe})$ est utilisé. L'utilisation d'autres ligands et d'autres sources de cobalt sont possibles mais cela a pour effet de diminuer le rendement. La nature du solvant a également été étudiée montrant que l'utilisation d'acétonitrile permet d'avoir des meilleurs rendements. Du point de vue mécanistique, la majorité du cycle est similaire à celui proposé par Gosmini, mais Cheng propose la formation d'un énolate au carbone car il a isolé le produit de Heck (Schéma 62).⁹⁴

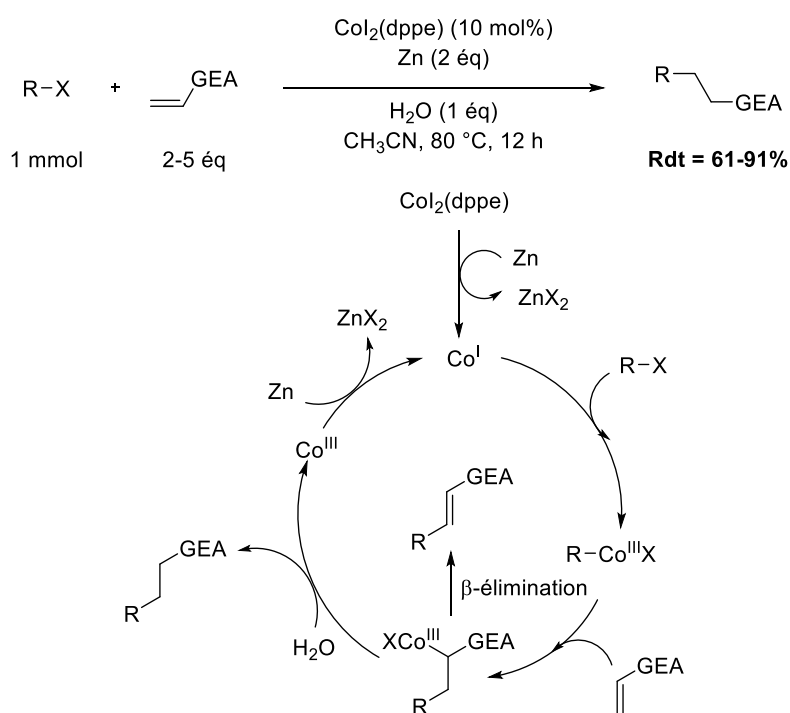


Schéma 62 : Réaction de carbométallation en utilisant des dérivés alkyles et mécanisme proposé.

2.1.2.2 Sur des alcynes

Dans les réactions d'addition sur des composés insaturés, il est également possible de réaliser des réactions d'addition sur des alcynes. Gosmini a étudié cette possibilité à partir d'une catalyse au cobalt permettant d'obtenir des alcènes trisubstitués. Afin d'éviter des réactions parasites tels que la cyclotrimérisation d'alcynes, l'emploi d'organométalliques préformés est nécessaire. Cependant une filtration doit être effectuée pour éliminer l'excès de zinc métallique. De plus, la réaction de carbométallation présente une stéréosélectivité

⁹⁴ P. Shukla, Y.-C. Hsu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 655-658.

syn. Ainsi, la catalyse au cobalt permet d'une part de générer l'organozincique et d'autre part de catalyser la carbométallation (Schéma 63).⁹⁵

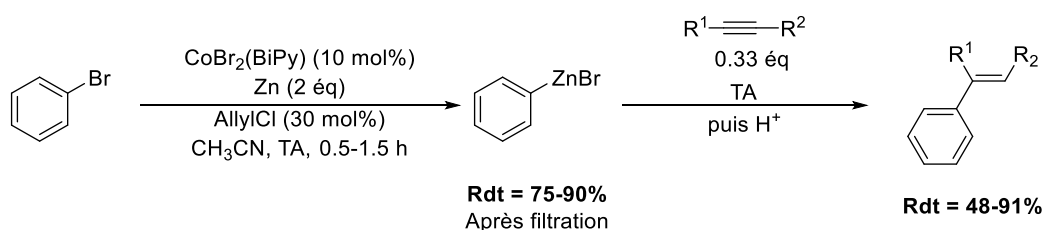


Schéma 63 : Réaction de carbométallation d'alcynes catalysée au cobalt.

2.1.2.3 Couplage alcène-alcyne

Des réactions de couplage réducteur entre un alcyne et un alcène peuvent également être envisagées avec une catalyse au cobalt. Cheng s'est beaucoup investi dans ce type de réaction avec tout d'abord le couplage réducteur d'alcynes internes sur des accepteurs de Michael. L'utilisation d'alcynes internes a été étudiée en premier grâce à leur faible capacité de cyclotrimérisation comparé aux alcynes terminaux. Afin de réaliser ce couplage, une catalyse au cobalt a été privilégiée avec un complexe $\text{Co}_2(\text{dppe})$ et du zinc. De plus, la présence d'eau (qui sert à hydrolyser l'intermédiaire réactionnel) et d'un acide de Lewis permettent une augmentation importante du rendement.⁹⁶

⁹⁵ M. Corpet, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11561-11563.

⁹⁶ H.-T Chang, T. T. Jayanth, C.-C. Wang, C.-H Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12032-12041.

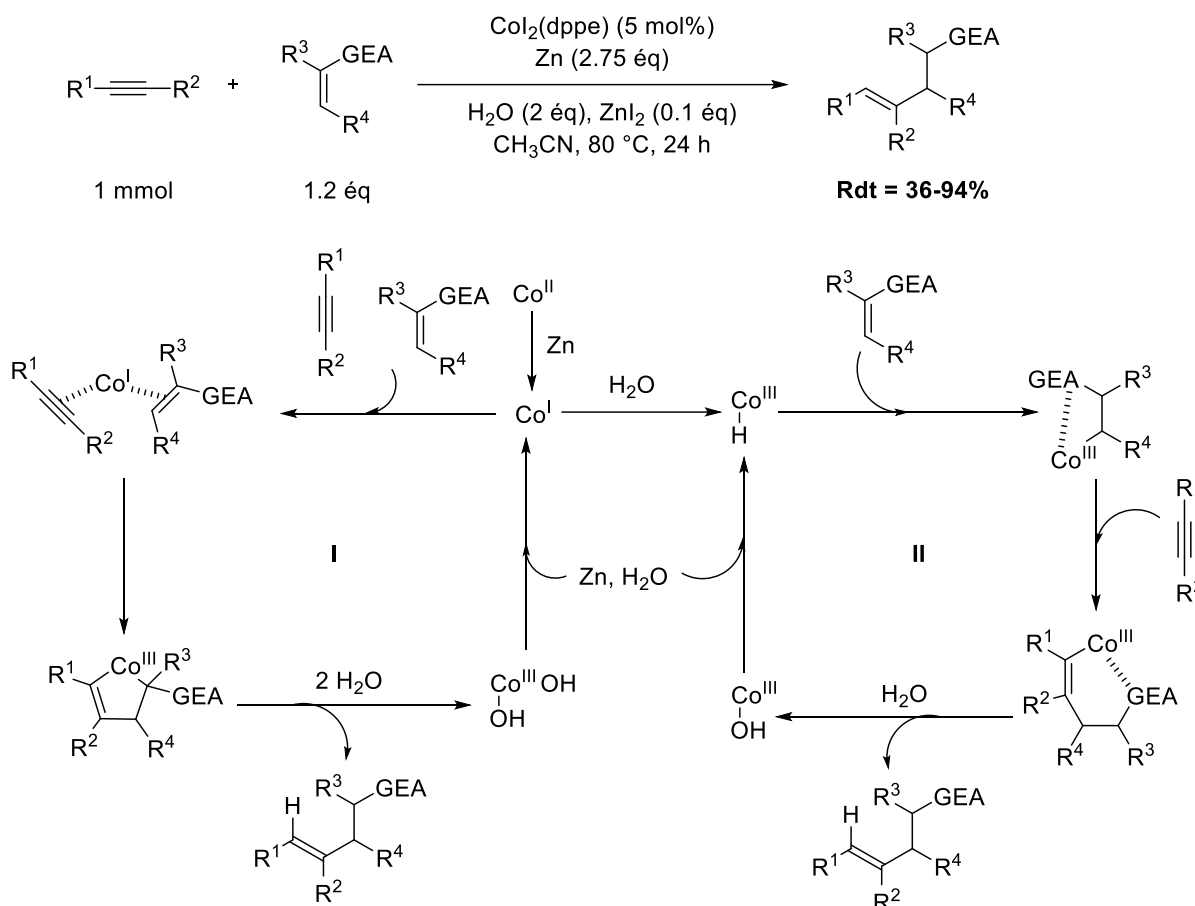


Schéma 64 : Couplage réducteur d'alcynes internes sur des accepteurs de Michael catalysés au cobalt et mécanisme possible.

Sur la base de ces résultats, Cheng a voulu aller plus loin avec le contrôle du centre asymétrique. Pour réaliser cette étude, il a utilisé des alcènes cycliques et un complexe de cobalt comportant un ligand chiral. Après quelques études, il s'est avéré que les ligands de type BINAP (**L13**, Schéma 65) permettent le meilleur compromis entre rendement et stéréosélectivité. Ainsi, en changeant certains paramètres tels que le solvant, la température et en préformant le complexe in situ, le couplage réducteur a pu être effectué avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité. D'un point de vue mécanistique, deux cycles catalytiques sont proposés avec un premier cycle (I) qui ferait intervenir la formation d'un cobaltocycle comme intermédiaire réactionnel qui après protolyse donne le produit désiré et libère le catalyseur ou un second cycle (II) qui ferait intervenir une étape d'hydrocobaltation avec la création d'un hydruide de cobalt ($\text{Co}^{\text{III}}\text{H}$) par insertion du Co^{I} sur l'eau (Schéma 64).⁹⁷

⁹⁷ C.-H. Wei, S. Mannathan, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6942-6944.

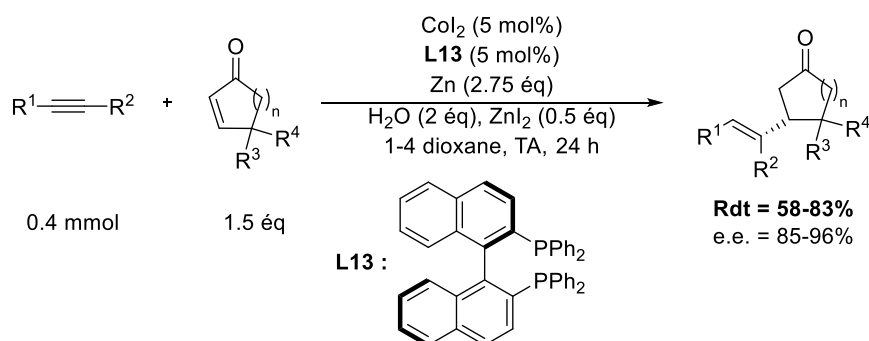


Schéma 65 : Couplage réducteur asymétrique à partir d'accepteur de Michael cyclique.

Par la suite, Cheng s'est intéressé à la synthèse d'alcènes 1,2 disubstitués à partir d'alcyne terminaux et d'alcènes activés par un groupe électroattracteur. L'utilisation d'un ligand phosphite monodentate a permis d'obtenir le produit de couplage réducteur mais la formation du produit de cyclotrimérisation de l'alcyne restait majoritaire. Pour remédier à ce problème, une diminution de la température a permis de limiter la formation de ce produit indésirable. Ainsi, dans ces conditions, la synthèse d'alcènes disubstitués à partir d'alcènes activés a pu être réalisée avec d'excellents rendements et pour la majorité des cas une régiosélectivité totale (Schéma 66).⁹⁸

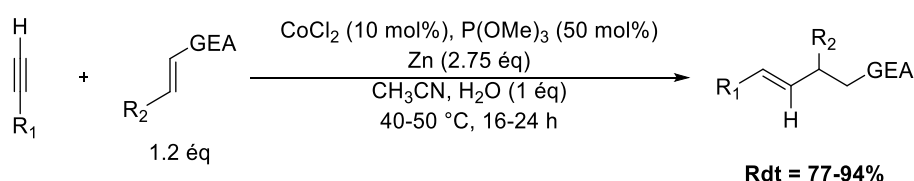


Schéma 66 : Couplage réducteur entre un alcyne terminal et un alcène activé par une catalyse au cobalt.

Hayashi s'est servi de la catalyse au cobalt pour réaliser une alcylation d'oxa- et d'azabenzonorbornadiènes, conduisant ainsi à la première addition asymétrique sans ouverture de cycle sur ce type de composé. Dans un premier temps, l'utilisation d'un complexe de cobalt ligandé par le 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) a permis d'obtenir les produits désirés dans de bon rendements. Puis, l'utilisation d'un autre ligand phosphoré ((*R,R*)-QuinoxP, **L14**) a permis d'aboutir à une excellente énantiosélectivité tout en conservant de bons rendements. La limitation de la réaction est l'emploi d'alcyne silylés encombrés car les autres alcyne donnent de faibles rendements. Enfin l'excellente stéréosélectivité est expliquée par la carbométallation en *syn*-addition (Schéma 67).⁹⁹

⁹⁸ S. Mannathan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11771-11777.

⁹⁹ T. Sawano, K. Ou, T. Nishimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6106-6108.

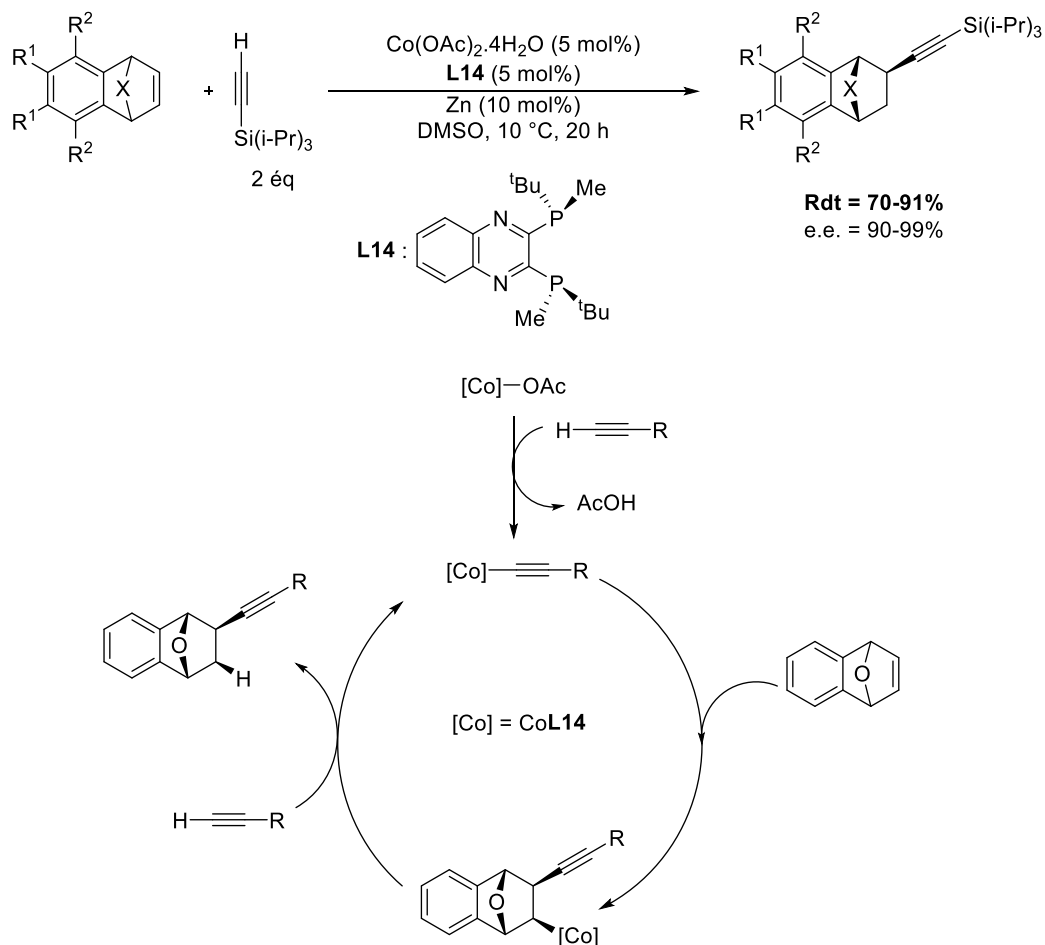


Schéma 67 : Alcylation des oxa- et azabenzonorbornadiènes.

2.1.3 Réactions de cyclisation

Les réactions de cyclisation catalysées au cobalt en conditions réductrices peuvent être : soit des réactions de cyclotrimérisation ; soit des réactions domino initiées par une addition.

2.1.3.1 Réactions de cycloaddition [2+2+2]

Les réactions de cycloaddition [2+2+2] d'alcynes catalysées par un métal de transition ont reçu beaucoup d'attention car ce sont des méthodes utiles pour la synthèse de benzènes ou de pyridines substitués (Schéma 68).¹⁰⁰ Par rapport aux méthodes conventionnelles, cette stratégie est considérablement avantageuse en raison de son économie d'atomes élevée.

¹⁰⁰ J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3802.

Pour cette réaction de cycloaddition, différents métaux¹⁰¹ ont été testés et l'utilisation du cobalt¹⁰² a permis de nombreuses avancées dans ce domaine.

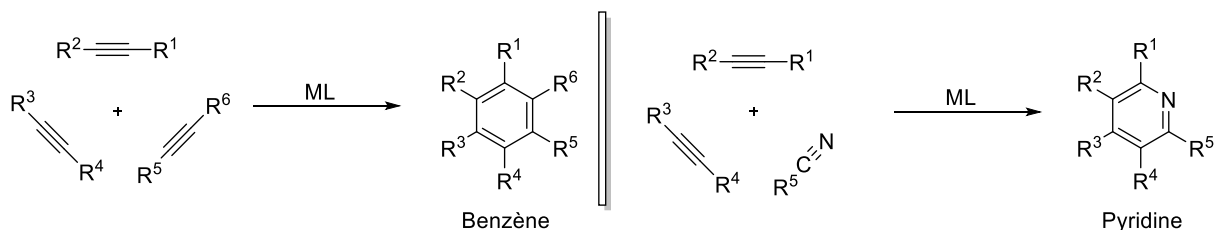


Schéma 68 : Cycloadditions [2+2+2] pour la synthèse de benzènes ou pyridines.

Cheng a étudié la formation de pyridines par catalyse au cobalt de façon intramoléculaire. Le système catalytique repose sur la présence du $\text{Co}_2(\text{dppe})$ qui est réduit par le zinc pour obtenir l'espèce active aboutissant à la formation du cobaltacycloheptadiène intermédiaire. Ainsi de nombreuses pyridines polycycliques ont pu être synthétisées avec de bons rendements (Schéma 69).¹⁰³



Schéma 69 : Réaction de cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire pour la synthèse de pyridines polycycliques.

La cycloaddition [2+2+2] a été utilisée par Hilt pour synthétiser des cyclohexadiènes. La réaction s'effectue en présence d'un excès d'alcyne interne et d'un alcène terminal catalysée par un système cobalt/zinc. Des problèmes de cyclotrimérisation ont été rencontrés avec l'utilisation d'alcynes terminaux et d'alcynes possédant un groupe alkyle. Pour pallier à ce problème, la présence d'un groupe phényle permet de créer une gêne stérique qui rend la réaction de cyclotrimérisation plus lente. Ainsi les cyclohexadiènes ont pu être synthétisés avec des rendements convenables et avec la formation d'un régioisomère préférentiel (Schéma 70).¹⁰⁴

¹⁰¹ K. Tanaka, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 508-518.

¹⁰² V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, 2209-2217.

¹⁰³ H.-T. Chang, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 505-508.

¹⁰⁴ G. Hilt, A. Paul, K. Harms, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5187-5190.

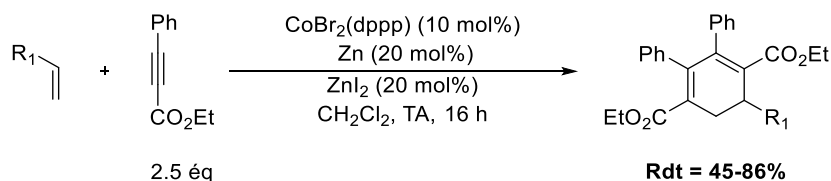


Schéma 70 : Réaction de cycloaddition [2+2+2] pour la synthèse de cyclohexadiènes.

2.1.3.2 Autres cyclisations

D'autres cyclisations ont pu être établies en s'appuyant sur les réactions d'addition.

Cheng a décrit la réaction entre un dérivé halogéné présentant une fonction cétone ou aldéhyde et un alcène activé. L'utilisation d'un complexe $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$ dans les conditions préétablies, a permis la cyclisation avec des bons rendements. Cependant, les produits obtenus sont les indènes issus de la déshydratation de l'alcool formé, ce qui peut être expliqué par les conditions de température qui peuvent favoriser la déshydratation (Schéma 71).¹⁰⁵

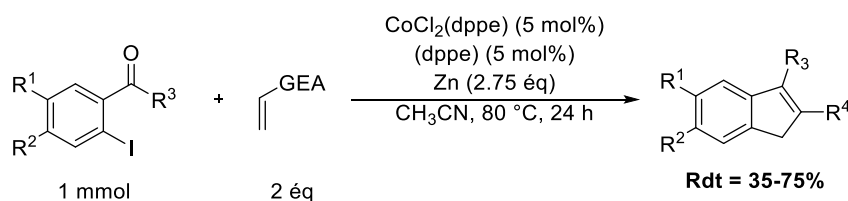


Schéma 71 : Réaction de cyclisation entre une iodocétone et un alcène activé.

Par ailleurs, Cheng a pu étendre cette réaction de cyclisation aux alcynes internes pour synthétiser des indénols avec de bons rendements (Schéma 72).¹⁰⁶

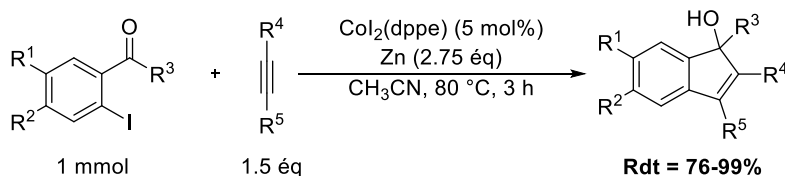


Schéma 72 : Réaction de cyclisation avec des alcynes internes.

Lors de l'étude du couplage réducteur (Schéma 65), Cheng s'est aperçu qu'en absence d'eau un autre produit bicyclique était obtenu. Ainsi, une réaction de cycloaddition [3+2] se réalise en partant des mêmes conditions en changeant le réducteur pour le manganèse. Ainsi

¹⁰⁵ K.-J. Chang, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4781-4787.

¹⁰⁶ K.-J. Chang, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3963-3966.

les composés bicycliques avec un alcool tertiaire ont pu être synthétisés avec de bons rendements (Schéma 73). Dans cette étude, la stéréosélectivité de la réaction a été étudiée et le changement pour un ligand chiral (*R,R,S,S* Duanphos) a conduit aux produits avec des rendements convenables et une excellente énantiosélectivité (e.e. = 90-99%).¹⁰⁷

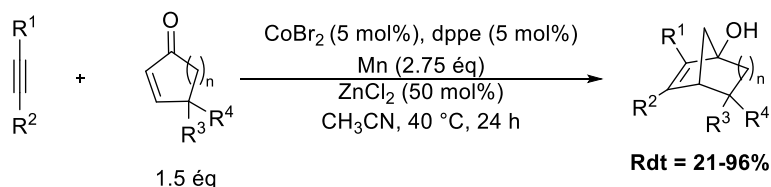


Schéma 73 : Réaction de cycloaddition [3+2] pour la synthèse de composés bicycliques.

2.1.4 Les Réactions multicomposants

Les synthèses classiques mettent en jeu plusieurs réactions pour aboutir au produit désiré (Schéma 74).

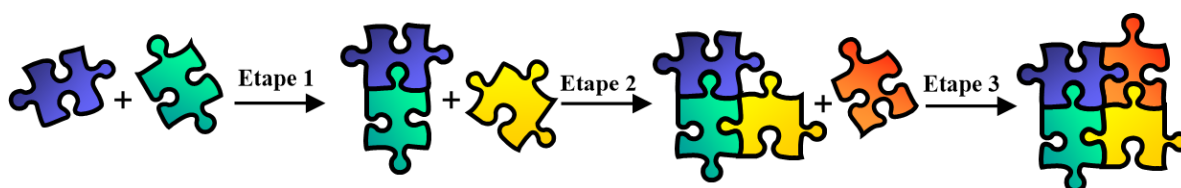


Schéma 74 : Synthèse classique.

Les réactions multicomposants¹⁰⁸ (RMCs) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler au moins trois réactifs dont la majorité des atomes sont incorporés dans le produit (Schéma 75).

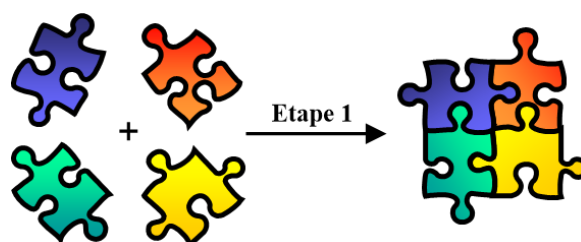


Schéma 75 : Réaction multicomposants.

Au cours d'une RMC, les produits ne réagissent pas simultanément en une étape mais plutôt selon une séquence d'actes élémentaires définie par la réactivité de chacun. Si l'une de ces

¹⁰⁷ C.-H. Wei, S. Mannathan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10592-10595.

¹⁰⁸ Multicomponent Reactions in Organic Synthesis; (Eds: J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang), Wiley-VCH, Weinheim, 2015.

étapes est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace. Les substrats sont généralement commerciaux ou aisément accessibles et une grande diversité de structures est possible en changeant simplement un ou plusieurs des partenaires engagés. Ainsi cette technique permet un gain de temps, une économie d'atomes et d'étapes remplissant ainsi plusieurs critères de la chimie verte.¹⁰⁹

Une des RMCs les plus importantes est la réaction de Mannich. Ce dernier a décrit la synthèse de composés β -aminocarbonylés en partant d'une amine, d'un aldéhyde non énolisable et d'un dérivé carbonyle possédant un proton acide en position α (Schéma 76).¹¹⁰

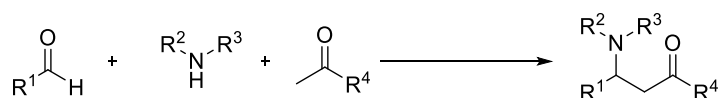


Schéma 76 : Réaction de Mannich.

D'un point de vue mécanistique, il y a condensation entre l'aldéhyde et l'amine pour former une imine ou un iminium. La forme énol du composé énolisable va pouvoir réagir sur l'imine ou l'iminium pour aboutir au composé β -aminocarbonylé, appelé base de Mannich. Ce mécanisme repose donc sur une suite d'équilibres réactionnels (Schéma 77).

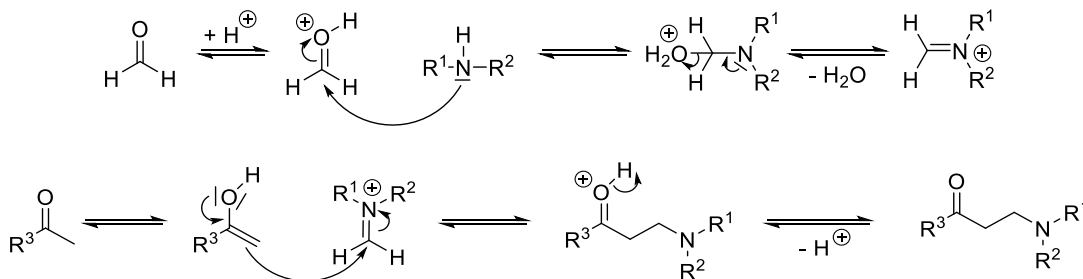


Schéma 77 : Mécanisme de la réaction de Mannich.

Afin d'étendre cette réaction à d'autres nucléophiles, Le Gall a reporté la réalisation d'une réaction de Mannich à partir d'une amine secondaire, d'un aldéhyde aromatique et d'un dérivé halogéné aromatique, en présence d'une catalyse Co/Zn. Dans ces conditions de Barbier, l'organométallique est formé *in situ* de manière irréversible et en parallèle de l'iminium, pour ensuite aboutir aux composés désirés avec de bons rendements (Schéma 78).

¹⁰⁹ P. T. Anastas, J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998, 30.

¹¹⁰ C. Mannich, W. Krösche, *Archiv der Pharmazie* 1912, 250, 647-667.

La présence de l'acide trifluoroacétique permet l'activation du zinc (métal réducteur du cobalt).¹¹¹

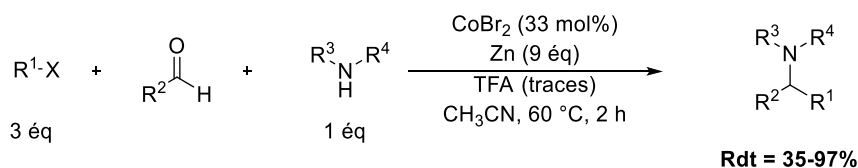


Schéma 78 : Réaction de Mannich organométallique catalysée au cobalt.

En utilisant l'activation de dérivé halogéné par un système catalytique $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Zn}$, notre groupe a pu développer une autre RMC pour la synthèse de γ -butyrolactones à partir d'un dérivé halogéné, d'un itaconate et d'un aldéhyde. Cette réaction se déroule par une addition 1,4 suivie d'une réaction d'aldolisation et d'une réaction de cyclisation qui favorise ainsi le processus. Pour certaines réactions difficilement réalisables, l'augmentation de la température à 60 °C a permis leur réalisation (Schéma 79).¹¹²

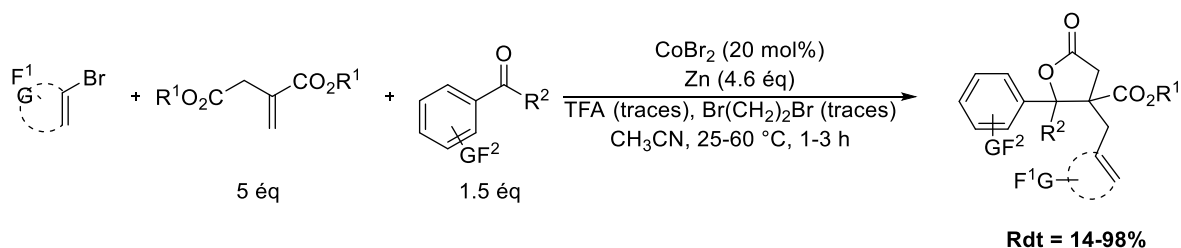


Schéma 79 : RMC pour la synthèse de γ -butyrolactones.

Récemment, l'association de ces deux méthodes a été envisagée dans une réaction à 4 composants afin d'aboutir à des $\beta^{2,3}$ -aminoesters en partant d'une amine secondaire, d'un aldéhyde aromatique, d'un accepteur de Michael et d'un dérivé halogéné aromatique (Schéma 80).¹¹³

¹¹¹ a) E. Le Gall, C. Haurena, S. Sengmany, T. Martens, M. Troupel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970-7973. b) E. Le Gall, A. Decompte, T. Martens, M. Troupel, *Synthesis* **2010**, 249-254.

¹¹² a) C. Le Floch, C. Bughin, E. Le Gall, E. Léonel, T. Martens, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5456-5458. b) C. Le Floch, E. Le Gall, E. Léonel, J. Koubaa, T. Martens, P. Retailleau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

¹¹³ E. Le Gall, E. Léonel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5238-5241.

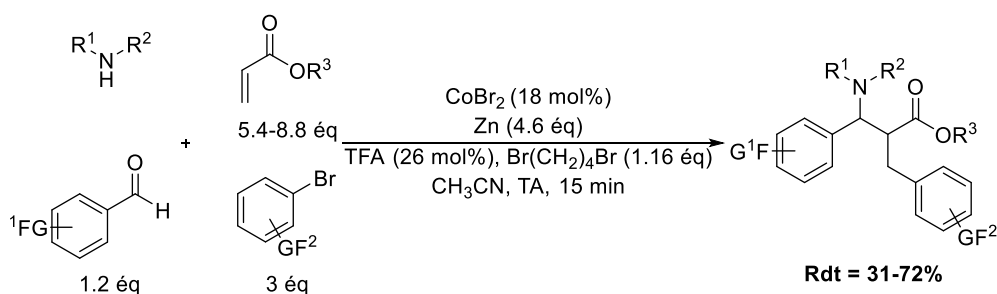


Schéma 80 : Réaction à 4 composants pour la formation de $\beta^{2,3}$ -aminoesters.

Cependant, l'utilisation d'amines primaires dans la réaction à quatre composants était impossible à cause de la faible électrophilie de l'imine comparée à l'iminium. Afin d'augmenter la réactivité de l'imine, l'utilisation d'un groupe attracteur tel qu'un sulfonyle est nécessaire mais elle requiert la préformation de l'imine. Dans ces conditions, la RMC permet la formation de $\beta^{2,3}$ -aminoesters secondaires avec de bons rendements mais des diastéréosélectivités modestes (Schéma 81).¹¹⁴

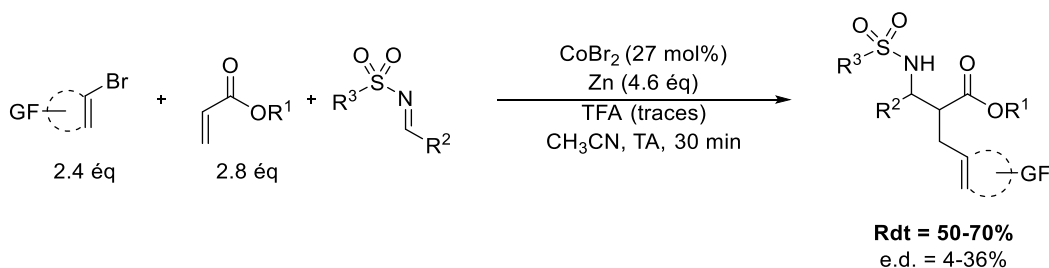


Schéma 81 : Réaction à 3 composants pour la formation de $\beta^{2,3}$ -aminoesters.

2.1.5 Objectifs

Bien qu'elle présente de nombreux avantages, cette réaction reste cependant limitée. Afin d'augmenter l'utilité de cette réaction à trois composants notée 3CR, différents travaux ont été envisagés :

- Extension de l'étendue de la réaction à d'autres partenaires. En particulier, extension de la réaction aux aldéhydes afin de préparer des $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters. Bien qu'ils soient moins électrophiles que les imines désactivées, la présence de sels dans le milieu réactionnel devrait permettre d'accroître leur réactivité (Schéma 82).¹¹⁵

¹¹⁴ E. Le Gall, S. Sengmany, I. Samb, S. Benakrou, C. Colin, A. Pignon, E. Léonel, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3423-3426.

¹¹⁵ R. Appel, S. Chelli, T. Tokuyasu, K. Troshin, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6579-6587.

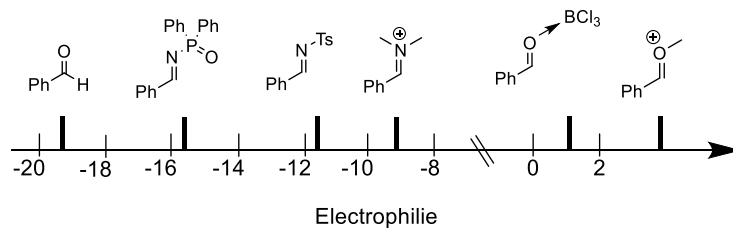


Schéma 82 : Echelle d'électrophilie des composés potentiellement utilisables.

- Etude de l'influence de l'introduction d'un ligand. L'utilisation d'un ligand permettant de stabiliser les espèces du cobalt, cela pourrait ouvrir de nouvelles perspectives.

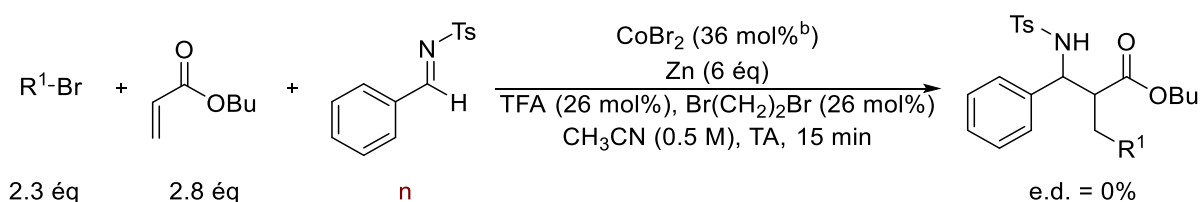
2.2 3CR sans ligand

2.2.1 Conditions préalablement établies

2.2.1.1 Analyse de ces conditions

L'étude de la RMC pour la synthèse de composés β -fonctionnalisés carboxylés a commencé en reprenant les conditions précédemment développées (Schéma 81). Cependant, ces conditions nécessitent l'utilisation d'une échelle élevée, ce qui la limite à des substrats simples et peu onéreux. Ainsi, les premiers tests réalisés concernent l'influence de l'échelle sur le rendement de la réaction précédemment développée.

Tableau 1: Variation de la quantité de matière pour deux dérivés bromés.



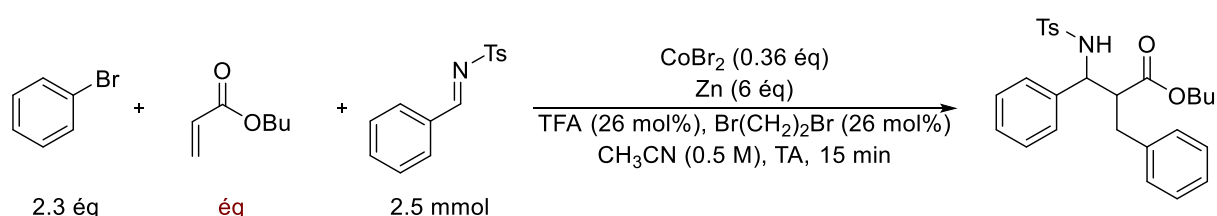
Entrée	R ¹ -Br	n	Rdt (%) ^a
1		1 mmol	0
2		2.5 mmol	70
3		5 mmol	58
4		20 mmol	71
5		2.5 mmol	73
6		5 mmol	61
7		20 mmol	72

^a Rendement isolé, ^b Par rapport au réactif limitant.

Les bromures aromatique ou vinylique montrent une réactivité similaire. Le changement d'échelle a peu d'impact sur le rendement de la réaction de 2.5 mmol à 20 mmol (Tableau 1, entrées 2-4 et 5-7). Cependant à 5 mmol, une légère diminution du rendement est observée qui peut s'expliquer par un effet de verrerie (entrées 4-5). Enfin, lorsque la réaction a été tentée à 1 mmol, aucune formation de produits n'est observée ni le produit désiré ni les produits de réduction (Ph-H) ou de dimérisation (Ph-Ph) (entrée 1). L'hypothèse envisagée est l'absence d'exothermicité à cette échelle ce qui défavorise la réaction.

La diminution de l'échelle étant limitée à 2.5 mmol, la variation de la quantité des substrats utilisés a été explorée afin de réduire notamment la quantité d'acrylate.

Tableau 2 : Variation de la quantité d'acrylate.



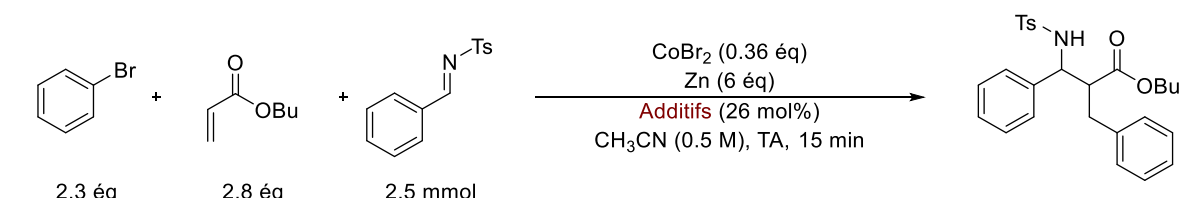
Entrée	Acrylate (éq)	Rdt (%) ^a
1	2.8	73
2	2	74 ^b
3	1.2	0

^a Rendement CPG, ^b Avec TFA seul.

Une trop grande diminution de la quantité d'acrylate anéantit la réaction (Tableau 2, entrée 1), et une quantité de 2 équivalents conduit à un rendement similaire (entrée 2).

La présence du TFA étant nécessaire d'après des études précédentes, l'effet du 1,2-dibromoéthane comme additif a été étudié.

Tableau 3 : Effet du 1,2-dibromoéthane dans la réaction.

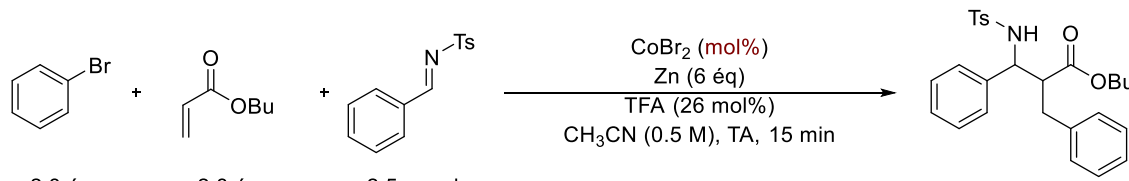


Entrée	Additif	Rdt (%)
1	TFA	91
2	TFA+Br(CH ₂) ₂ Br	73

De manière surprenante, l'addition de 1,2-dibromoéthane dans la réaction a un effet négatif sur la formation du produit issu de la réaction multicomposants. En effet, l'ajout du 1,2-dibromoéthane dans ces conditions favorise les réactions parasites telles que la réduction de Ph-Br en Ph-H et la dimérisation de Ph-Br en Ph-Ph (Tableau 3).

Enfin, la quantité de catalyseur a été étudiée pour permettre une diminution de la charge catalytique.

Tableau 4 : Variation de la quantité du catalyseur.



Entrée	CoBr ₂ (mol%)	Rdt (%)
1	36	91
2	22	65
3	15	8

La diminution de la quantité de cobalt à 22 mol% entraîne une diminution assez importante de la formation du produit désiré (Tableau 4, entrée 2). Le passage de la quantité de cobalt à 15 mol% conduit à une quasi-disparition de la réaction (entrée 3). Une charge importante de catalyseur est donc nécessaire (≥ 15 mol% par rapport au dérivé bromé).

2.2.1.2 Etendue de la réaction


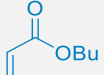
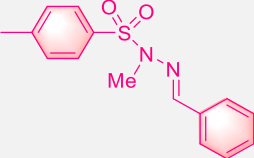

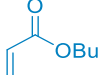
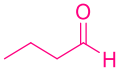
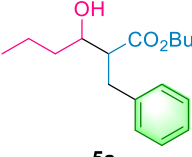

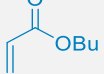
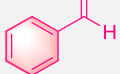
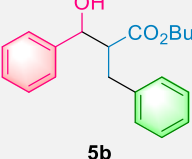

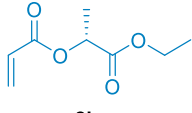
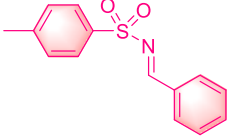

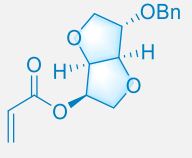
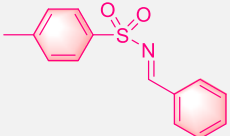


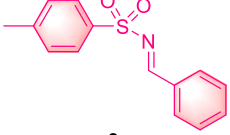

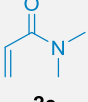
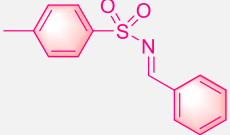

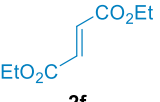
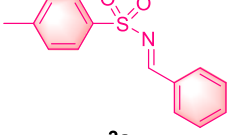

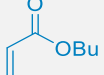
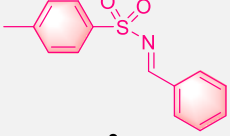
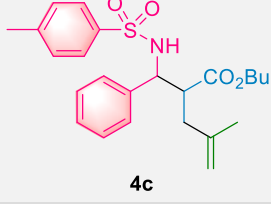
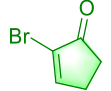
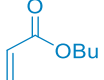
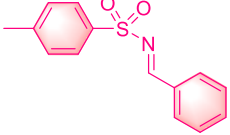
A partir de cette étude, des conditions optimisées ont été appliquées à l'étude de l'étendue de la réaction pour vérifier la généralisation de la méthode.

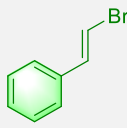
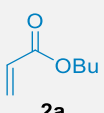
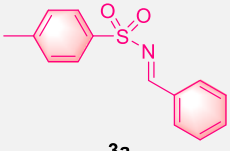
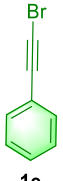
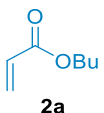
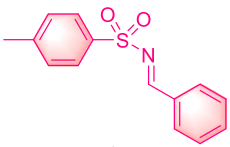
Tableau 5 : Réaction à 3 composants catalysée au cobalt avec des conditions pré-établies.

$\text{R}^1\text{-C}(\text{Br})=\text{C} + \text{R}^2\text{-C}(\text{EWG})=\text{C} + \text{R}^3\text{-C}(\text{Y})=\text{O} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (0.5 M), TA, 15 min}]{\text{CoBr}_2 (36 \text{ mol\%}), \text{Zn (6 \text{ \u00e9q})}, \text{TFA (26 \text{ mol\%})}$

1 (2.3 \u00e9q) + **2** (2.8 \u00e9q) + **3** (2.5 mmol) \(\rightarrow\) **4-5**

Entr\u00e9e	1	2	3	Produit	Rdt (%) ^a	r.d. ^b
1					82	65/35
2				/	0	/
3				/	0	/
4				/	0	/
5					23	71/29
6				/	0	/
7				/	0	/

8				/	0	/
9					60	66/34
10					47	53/47
11				/	0	/
12				/	0	/
13				/	0	/
14				/	0	/
15				/	0	/
16					70	64/36
17				/	0	/

18				/	0	/
19				/	0	/

^a Rendement isolé, ^b Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

La réaction de base utilisant le bromobenzène (**1a**), l'acrylate de butyle (**2a**) et la phénylimine tosylée (**3a**) donne le produit désiré avec un excellent rendement (82%) et une diastéréosélectivité modeste (Tableau 5, entrée 1). Par rapport aux électrophiles utilisés, le changement du groupe protecteur (entrées 2-6) n'a pas permis d'obtenir le produit désiré à l'exception du groupe thiophène sulfonyle avec un rendement faible (23%) mais une diastéréosélectivité améliorée (entrée 5). L'échec observé lors de l'utilisation d'une hydrazone dans la réaction (entrée 7) pouvant être dû à une complexation du cobalt au niveau de l'azote libre, l'emploi d'une hydrazone méthylée a été testée (entrée 8) mais là encore aucun produit n'a été obtenu. La complexation du cobalt pourrait peut-être se faire entre les deux azotes de l'hydrazone qui bloquerait l'activité du cobalt. En revanche, l'emploi d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques est possible dans les conditions de la réaction, avec des rendements corrects (60% et 47%) (entrées 9-10).

En ce qui concerne les accepteurs de Michael, seuls les acrylates d'alkyle fonctionnent mais aucune autre réactivité n'a été observée avec d'autres acrylates fonctionnalisés (entrées 11-12), l'acrylonitrile (entrée 13), le diméthylacrylamide (entrée 14) ou un acrylate substitué (entrée 15).

Enfin, pour les dérivés bromés, seule l'utilisation du 2-bromo-prop-1-ène a abouti à l'obtention du produit (entrée 16) en plus des dérivés bromés aromatiques. Dans le cas de la 2-bromocyclopentènone (entrée 17), la présence de cétone doit empêcher la réaction. Le β -bromostyrène a conduit uniquement à des produits de dimérisation (entrée 18) et un alcyne bromé n'a pas donné de trace de produit désiré (entrée 19).

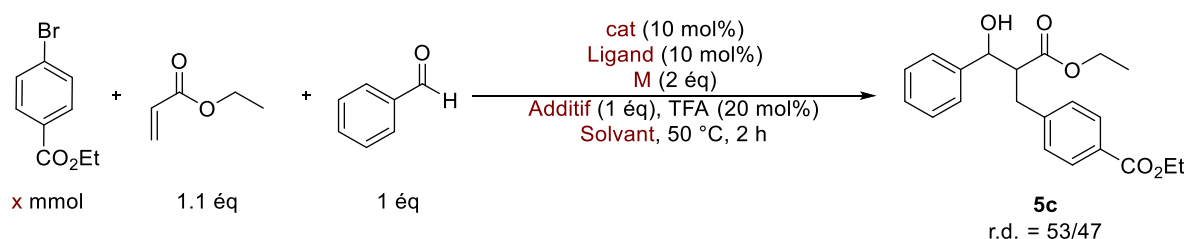
Ainsi, malgré une grande rapidité et une facilité de mise en œuvre de la réaction, l'application de ces conditions réactionnelles montrent de grandes limitations tant sur la variabilité des substrats utilisés que dans les quantités de réactifs et de catalyseur utilisées. Pour avoir des conditions réactionnelles plus générales et avec des quantités moins importantes, une recherche de nouvelles conditions a été effectuée.

2.2.2 Détermination de nouvelles conditions

Afin d'établir de nouvelles conditions opératoires nous nous sommes inspirés des travaux sur l'addition 1,4 catalysée au cobalt d'un dérivé halogéné sur un alcène activé par un groupe électro-attracteur. Dans la littérature, deux méthodes ont été élaborées, une par Gosmini et l'autre par Cheng (cf Schéma 61 et Schéma 62). Ainsi, nous avons essayé d'étendre ces conditions opératoires à la RMC en utilisant le benzaldéhyde comme électrophile à la fois par commodité (commercial) et pour introduire un nouvel électrophile.

Les conditions de Gosmini ont d'abord été appliquées à cette réaction à trois composants.

Tableau 6 : Optimisation des conditions de Gosmini dans la 3CR.



Entrée	x	Cat	Ligand	M	Additif	Solvant	Rdt (%) ^a
1	5	CoBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	DMF/Py	45
2	7.5	CoBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	DMF/Py	63 ^b
3	10	CoBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	DMF/Py	99
4	7.5	NiBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	DMF/Py	0
5	7.5	CoBr ₂	Aucun	Mn	LiBr	DMF/Py	0
6	7.5	CoBr ₂	PPh ₃	Mn	LiBr	DMF/Py	0
7	7.5	CoBr ₂	BiPy	Zn	LiBr	DMF/Py	62
8	7.5	CoBr ₂	BiPy	Mn	Aucun	DMF/Py	77
9	7.5	CoBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	CH ₃ CN/Py	0
10	7.5	CoBr ₂	BiPy	Mn	LiBr	DMF	30

^a Rendement GPG, ^b Rendement isolé.

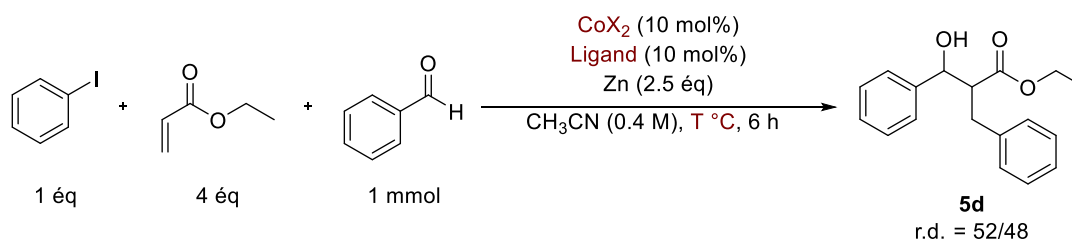
La diminution de l'échelle montre rapidement une chute du rendement à 5 mmol (Tableau 6, entrée 1). L'utilisation de la quantité de matière décrite dans les conditions d'addition conjuguée permet l'obtention d'un rendement de 63% (entrée 2). En revanche, la montée en échelle améliore fortement le rendement (99% CPG) (entrée 3). De plus, la source de catalyseur a été changée pour NiBr₂ mais aucune réaction n'est observée (entrée 4). Le changement de ligand ou son absence a été étudié révélant l'importance de la BiPy dans système catalytique (entrées 5-6). Par ailleurs, l'étude sur le changement du réducteur a été réalisée montrant que l'utilisation du manganèse ou du zinc permet d'obtenir le même

rendement (63-62%, entrée 7). Egalement, la présence de sel de bromure de lithium ne semble pas avoir une importance dans la réaction (entrée 8). Enfin, le changement de solvant ou l'absence de co-solvant (pyridine) conduisent soit à une inhibition de la réaction soit à une diminution de rendement de moitié (entrées 9-10).

L'étude a permis de mettre en évidence des limitations tant sur le plan de la complexité du système que sur sa faible modularité. En effet, le moindre changement de conditions entraîne la diminution ou à l'absence de produit formé. Il convient aussi de noter que l'utilisation d'autres acrylates ou d'autres dérivés bromés diminue de manière drastique le rendement final.

Ainsi, les conditions de Cheng ont été appliquées à la réaction à trois composants avec l'emploi d'un dérivé iodé. Les conditions étant relativement simple à mettre en œuvre, une première étude rapide a été effectuée en remplaçant l'eau utilisée comme additif par Cheng par le benzaldéhyde.

Tableau 7 : Optimisation des conditions de Cheng dans la 3 CR.



Entrée	CoX ₂	Ligand	T (°C)	Rdt (%) ^a
1	CoCl ₂	dppe	80	16 ^b
2	CoBr₂	dppe	80	10
3	CoCl ₂	Aucun	80	15
4	CoCl ₂	dppe	TA	0
5	CoCl ₂	Aucun	TA	24

^a Rendement CPG, ^b Rendement isolé.

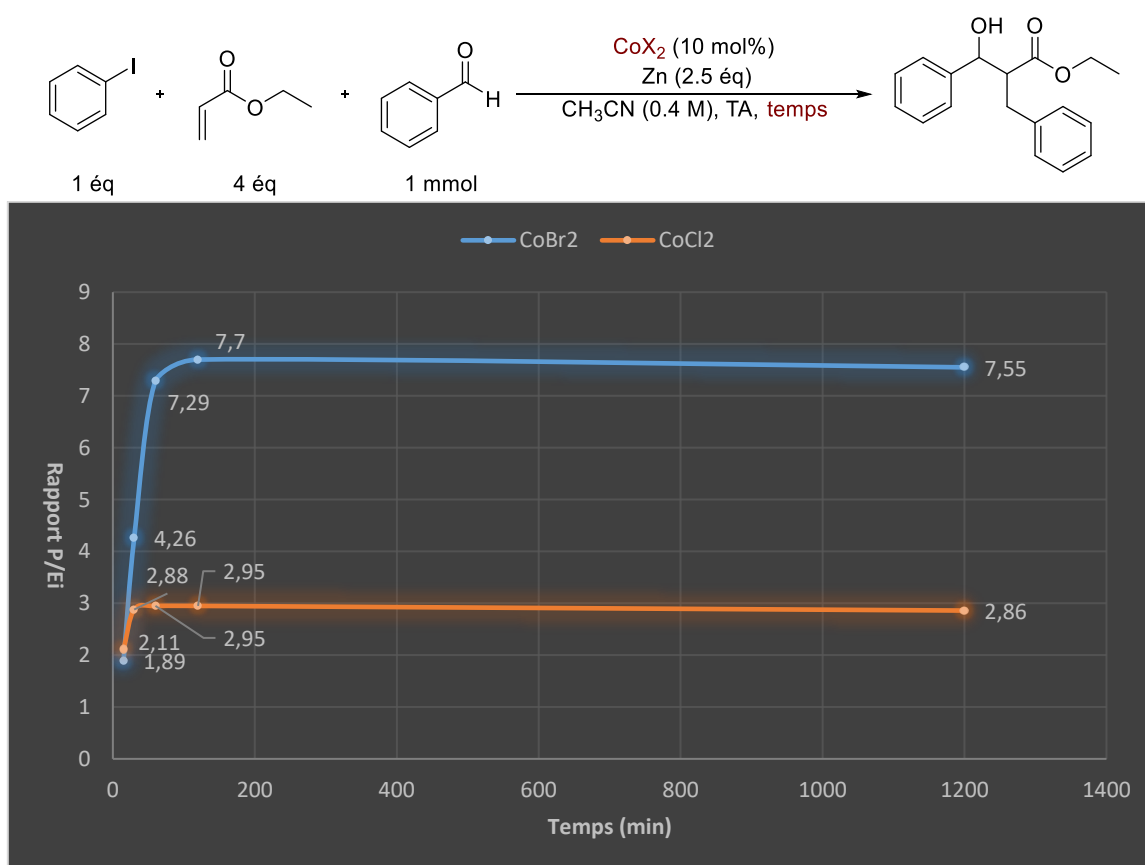
L'utilisation des conditions décrites permettent d'obtenir le $\beta^{2,3}$ -hydroxyester avec un rendement de 16% (Tableau 7, entrée 1). Le changement de la source du catalyseur montre une légère diminution du rendement (entrée 2). De manière très importante, la présence du ligand dans le système catalytique n'est pas nécessaire dans le cas de la 3CR (entrée 3). Dans ce cas, la réaction n'a de plus pas besoin d'être chauffée sans ligand, le produit étant obtenu même à température ambiante avec une légère amélioration du rendement (24%, entrée 5). Cependant, l'utilisation d'un ligand reste possible mais la réaction nécessite d'être chauffée

(entrée 4). Enfin, ce système est prometteur du point de vue de la possible diminution de l'échelle jusqu'à 1 mmol.

Ayant rencontré des problèmes de répétabilité lors de l'étude de cette réaction, une optimisation minutieuse de la réaction a été entreprise.

2.2.3 Optimisation

Afin d'optimiser la réaction, une première étude sur la source du cobalt ainsi que sur le temps de manipulation a été réalisée par analyse CPG en mesurant le rapport de l'aire du produit sur l'aire de l'étalon interne (dodécane), représentatif du rendement, dans les conditions les plus simples (température ambiante, sans ligand). En effet, l'utilisation de CoCl_2 conduisant à un rendement de 24%, nous avons cherché à savoir si l'utilisation de CoBr_2 , classiquement utilisé au laboratoire, permettait d'améliorer la réaction.

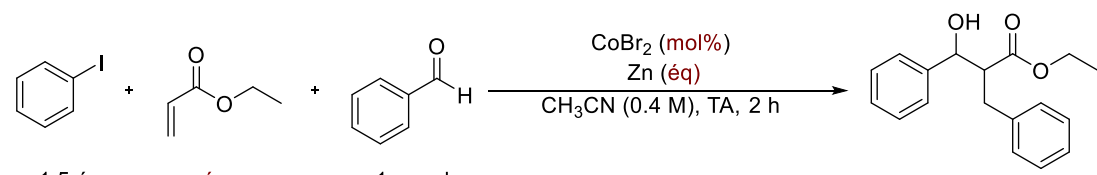


Graphique 1 : Cinétique de la réaction pour deux types de catalyseur.

Comme le montre le Graphique 1, la présence du CoBr_2 comme source de cobalt conduit à de meilleurs résultats ce qui peut montrer que CoBr_2 est plus réactif que CoCl_2 . De plus, la

réaction semble complète au bout de 2 heures, l'évolution de ce rapport étant très faible à 4 h, 6 h ou 20 h. Ainsi pour la suite de l'optimisation, le temps de réaction a été fixé à 2 h. L'optimisation de la réaction a ensuite portée sur à la stœchiométrie de la réaction.

Tableau 8 : Optimisation de la stœchiométrie.



Entrée	Acrylate (éq)	CoBr ₂ (mol%)	Zn (éq)	Rdt (%) ^a
1	4	10	2.5	74
2	4	5	2.5	28
3	4	10	2	80
4	4	10	1.5	51
5	2	10	2.5	93
6	1.5	10	2.5	43
7	2	10	2	89 ^b

^a Rendement CPG, ^b Rendement isolé.

Les premiers essais ont été réalisés en modifiant la quantité de cobalt utilisée (Tableau 8, entrées 1-2). La diminution de la quantité de cobalt à 5 mol% entraîne une forte diminution de la formation du produit montrant ainsi que la charge catalytique minimale est de 10 mol%. D'autre part, la diminution de la quantité du réducteur a également été évaluée (entrées 1, 3 et 4) et l'utilisation de 2 équivalents de zinc permet une légère amélioration du rendement. En revanche, l'utilisation d'une plus faible quantité de zinc entraîne une forte diminution. Enfin, la baisse de la quantité d'acrylate d'éthyle a été étudiée (entrées 1, 5 et 6) et l'utilisation de 2 équivalents permet une formation plus importante du produit désiré. En outre, comme observé pour le zinc, un abaissement plus important de la quantité d'acrylate d'éthyle cause une grande diminution de produit formé.

Ainsi, avec l'ensemble de ces données, des conditions de réaction ont pu être établies : 10 mol% de CoBr₂, 2 équivalents d'acrylate d'éthyle et 2 équivalents de zinc (entrée 7). Ces conditions présentent de nombreux avantages par rapport aux conditions initiales avec notamment une diminution de l'échelle qui permet des quantités de substrats moins importantes avec une charge catalytique plus faible.

Avant d'aller plus loin dans l'étude de cette réaction avec son étendue, un test de répétabilité de la réaction a été réalisé. Malheureusement ce test a révélé un problème avec

ces conditions car après plusieurs répétitions, le rendement pouvait varier de manière significative, avec parfois une complète disparition de la réactivité (Schéma 83). De plus, toujours dans le but de généraliser cette réaction, nous souhaitons étendre l'étude aux dérivés bromés qui sont beaucoup plus abondants que les dérivés iodés.

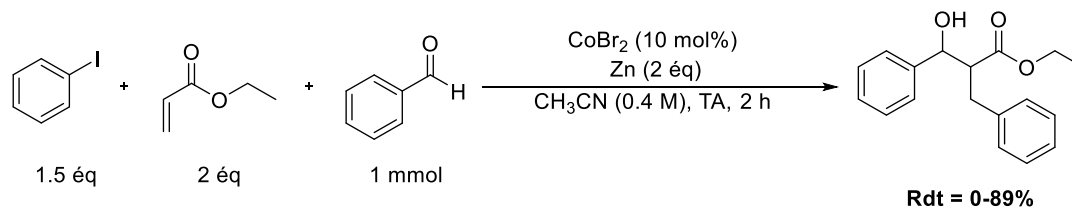
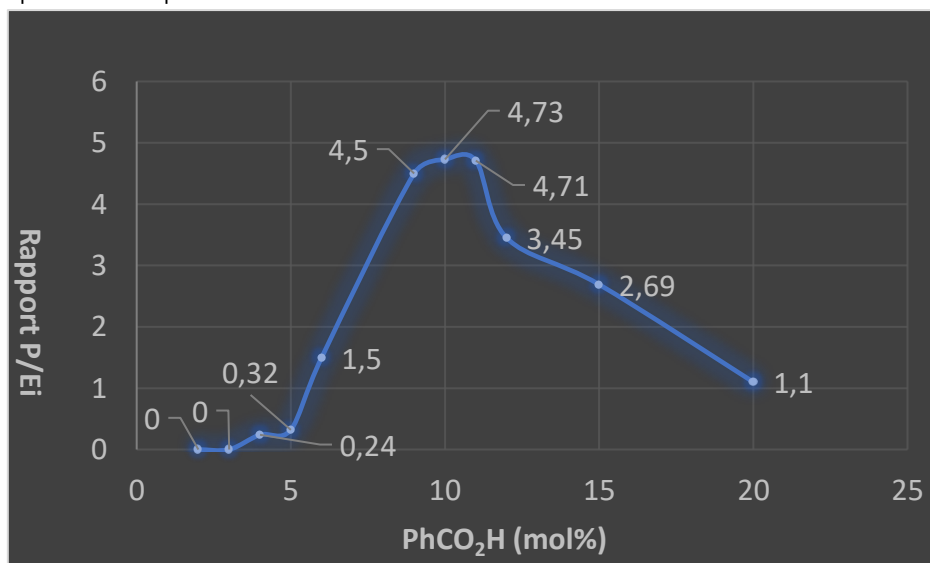
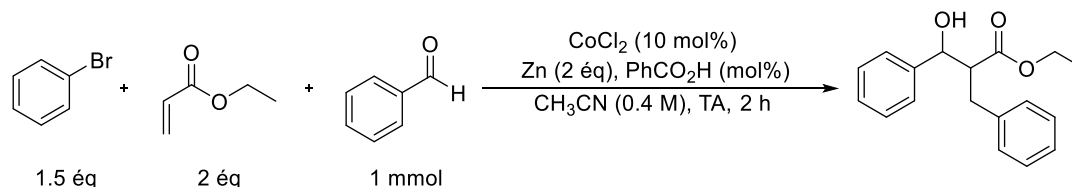


Schéma 83 : Répétabilité de la réaction.

Nous avons donc cherché les causes de ce manque de répétabilité, en nous concentrant sur l'utilisation du bromobenzène comme dérivé halogéné avec un complexe dérivé de CoCl₂ ayant montré une meilleure activité vis-à-vis de ce substrat. Après analyse des conditions réactionnelles, nous avons considéré que l'un des paramètres pouvant être responsable de cette non répétabilité est la présence d'acide benzoïque dans le benzaldéhyde. En effet, le benzaldéhyde peut s'oxyder dans les conditions de stockage. Une étude a été réalisée afin de déterminer si la présence d'acide benzoïque influençait la réaction. Ainsi, différents pourcentages d'acides ont été ajoutés dans la réaction effectuée avec un benzaldéhyde fraîchement distillé et le rapport produit/étalon interne a été mesuré et reporté sur le graphique.



Graphique 2 : Influence du pourcentage d'acide benzoïque dans la 3CR.

Comme le montre le graphique 2, la présence d'une faible quantité d'acide benzoïque (≤ 5 mol%) conduit à une absence de réaction. Le maximum est atteint autour de 10 mol% (avec un minimum nécessaire de 8 mol%). Lorsqu'on augmente encore la quantité d'acide, la formation du produit diminue progressivement. Une explication peut être un rôle d'additif (comme celui du TFA) en tant qu'activateur du zinc. Ainsi, la variabilité du pourcentage d'acide benzoïque présent dans le benzaldéhyde pourrait expliquer les problèmes de répétabilité. A titre d'exemple, une réaction a été réalisée avec un benzaldéhyde contenant 15 mol% d'acide benzoïque (mesuré par analyse RMN ^1H) et la réaction n'a pas été optimale comme cela était prévisible d'après le graphique 2. Pour vérifier cette hypothèse de nouveaux tests de répétabilité ont été réalisés dans les conditions optimales du pourcentage d'acide benzoïque (10 mol%, Schéma 84).

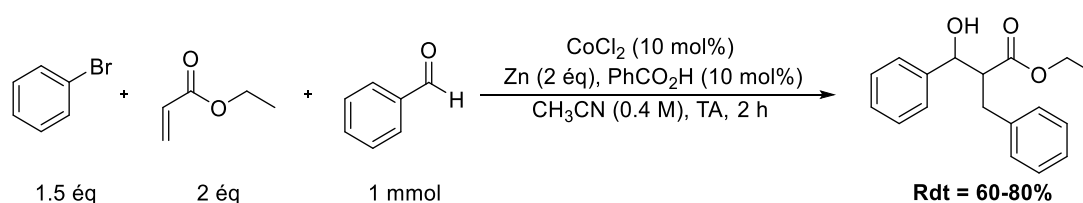
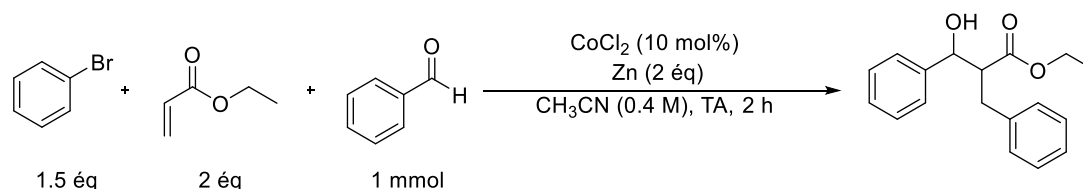


Schéma 84 : Répétabilité en présence d'un pourcentage d'acide benzoïque optimal.

Bien que la gamme de rendements obtenus soit plus resserrée, la réaction n'est pas parfaitement répétable.

Une autre possibilité de non répétabilité peut être liée à la présence d'eau. Pour vérifier cette hypothèse, différents solvants, distillés ou non, ont été testés dans la réaction. En effet, les réactions précédentes étaient toujours effectuées en utilisant de l'acétonitrile non distillé en continuité des travaux du laboratoire précédemment effectués avec des complexes de cobalt.

Tableau 9 : Effet de la nature du solvant dans la 3 CR.



Entrée	Solvant	Rdt (%) ^a
1	THF non distillé	0
2	THF distillé	0
3	CH ₃ CN non distillé	0
4	CH ₃ CN distillé	35

^a Rendement CPG.

L'utilisation du THF comme solvant de la réaction est impossible qu'il soit distillé ou non (Tableau 9, entrées 1-2). De plus, la présence d'eau dans l'acétonitrile utilisé inhibe totalement la réaction ce qui peut s'expliquer par une hydrolyse de l'organométallique (entrée 3). Cependant, il a été observé que la réaction pouvait tolérer des traces d'eau. Enfin, la distillation du solvant permet le fonctionnement de la réaction avec un rendement de 35% montrant ainsi l'effet néfaste de l'eau (entrée 4).

A partir de ces résultats, d'autres essais ont été effectués sur la source de cobalt montrant une réactivité $\text{CoI}_2 > \text{CoBr}_2 > \text{CoCl}_2$. Afin d'éviter l'usage de CoI_2 qui se dégrade rapidement à l'air, CoBr_2 a été choisi comme source de cobalt ayant une réactivité légèrement inférieure mais une meilleure stabilité. Une dernière optimisation des paramètres a été effectuée par quantification en RMN ^{19}F et en prolongeant la durée de la réaction à 16 h afin d'assurer des conversions complètes.

Dans un premier temps, les « anciennes » conditions ont été testées avec un temps et une échelle similaires à ceux de cette étude (Schéma 85).

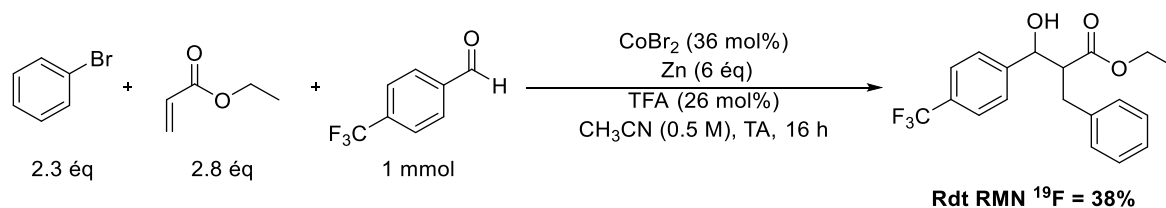
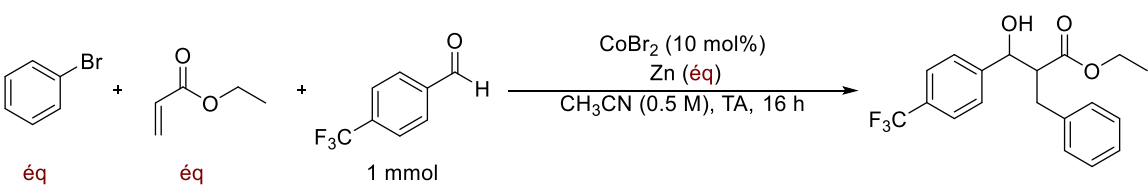


Schéma 85 : « Anciennes » conditions.

Bien que la réaction soit effectuée sur 1 mmol, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 38%. Ce qui peut être expliqué par l'allongement du temps de réaction de 15 minutes à 16 heures. En revanche, le rendement reste très faible en raison de la faible exothermicité de la réaction à cette échelle.

Dans un second temps, la stœchiométrie de la réaction a été étudiée.

Tableau 10: Optimisation de la stœchiométrie.

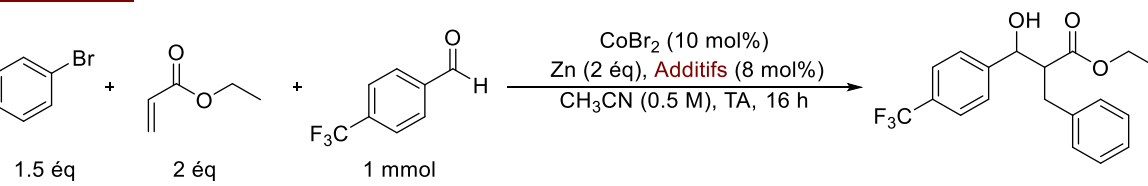


Entrée	Ph-Br (éq)	Acrylate (éq)	Zn (éq)	Rdt RMN ¹⁹ F (%)
1	1	4	2.5	28%
2	1.5	4	2.5	52%
3	1.5	2	2.5	48%
4	1.5	1	2.5	35%
5	1.5	2	2	67%
6	1.5	2	1.5	21%

L'utilisation d'un excès de dérivé halogéné (1.5 équivalents) est nécessaire pour avoir un meilleur rendement car une certaine quantité est consommée dans des réactions secondaires (réduction et dimérisation) (Tableau 10, entrées 1-2). De plus, la variation de la quantité d'acrylate d'éthyle a été étudiée montrant un rendement similaire à 2 et 4 équivalents (entrées 2-3). Cependant, la diminution à 1 équivalent décroît de façon importante le rendement (entrée 4). Enfin, l'étude de la quantité de zinc montre les mêmes résultats que l'optimisation précédente c'est-à-dire que l'utilisation de 2 équivalents de zinc permet l'obtention d'un meilleur rendement (entrées 3, 5 et 6).

Puis, l'utilisation d'additifs a été testée afin de voir leur effet sur la réaction.

Tableau 11 : Test de différents additifs sur la réaction.



Entrée	Additif	Rdt RMN ¹⁹ F (%)
1	PhCO ₂ H	27%
2	H ₂ O	48%
3	TFA	76%
4	TMSCI	75%

De manière surprenante, l'ajout d'acide benzoïque dans la réaction a un effet néfaste dans le cas de l'utilisation de CoBr₂ (

Tableau 11, entrée 1). De plus, l'utilisation d'eau comme additif montre également un effet néfaste comme observé lors des précédents tests (entrée 2). L'ajout de TFA comme additif

permet d'avoir un bon rendement (76%) mais l'utilisation de ce dernier peut limiter l'utilisation de certains électrophiles instables dans des conditions trop acides (entrée 3). Enfin l'utilisation de chlorotriméthylsilane comme additif constitue un bon compromis entre rendement élevé (75%) de la réaction et une acidité modérée (entrée 4).

Enfin, la composition du système catalytique a été affinée.

Tableau 12 : Optimisation du système catalytique.

Entrée	CoX ₂ (mol%)	M	TMSCI (mol%)	Solvant	Rdt RMN ¹⁹ F (%)
1	CoBr ₂ (10)	Zn	8	CH ₃ CN	75
2	CoBr ₂ (5)	Zn	8	CH ₃ CN	45
3	CoCl ₂ (10)	Zn	8	CH ₃ CN	56
4	CoBr ₂ (10)	Mn	8	CH ₃ CN	13
5	CoBr ₂ (10)	Zn	20	CH ₃ CN	42
6	CoBr ₂ (10)	Zn	8	DMF	1

La diminution de la quantité de CoBr₂ à 5 mol% se traduit encore par une diminution du rendement (Tableau 12, entrées 1-2), tout comme le changement avec CoCl₂, ce qui est logique en considérant une réactivité moins grande que CoBr₂ (entrées 1 et 3). Le remplacement de réducteur par du manganèse diminue fortement le rendement pour la réaction à trois composants (entrées 1 et 4). L'augmentation de la quantité de chlorotriméthylsilane dans la réaction a un effet négatif (entrées 1 et 5) et le changement de solvant pour le DMF inhibe la réaction (entrées 1 et 6).

Ainsi, des conditions ont pu être établies avec une optimisation de chaque paramètre permettant d'aboutir à des conditions plus douces et plus économiques (Tableau 13). Enfin, un test de répétabilité a été réalisé montrant une faible variation du rendement (Schéma 86).

Tableau 13 : Comparaison des méthodes.

	Anciennes conditions	Nouvelles conditions
Volume CH ₃ CN	5 mL	2 mL
Réactif limitant	2.5 mmol	1 mmol
Accepteur de Michael	2.8 éq	2 éq
Dérivé halogéné	2.3 éq	1.5 éq
Zinc	6 éq	2 éq

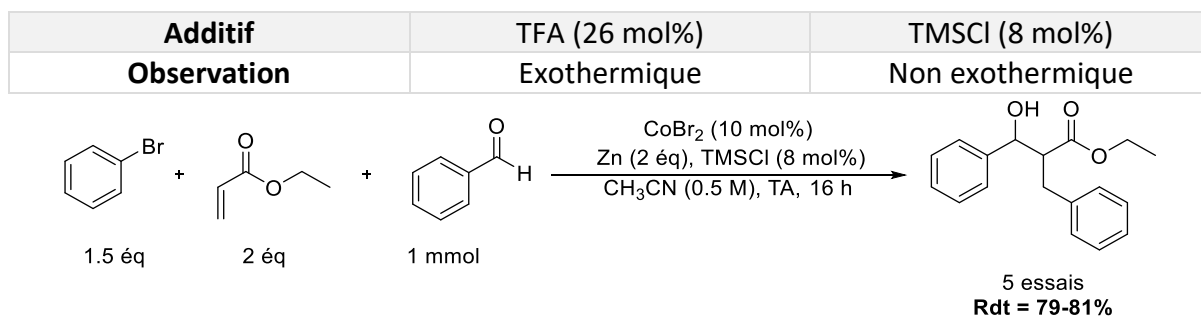



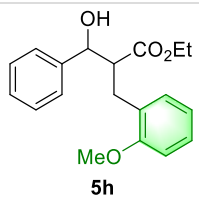
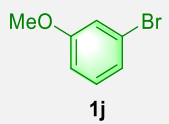
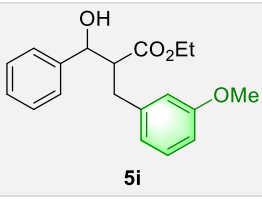
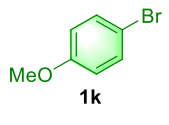
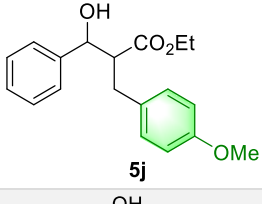
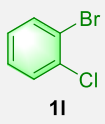
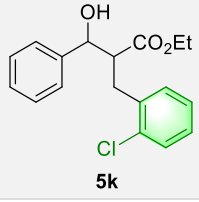
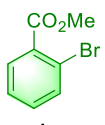
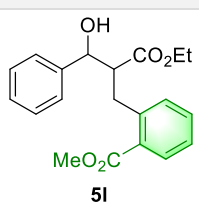
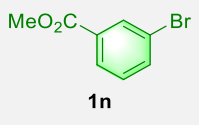
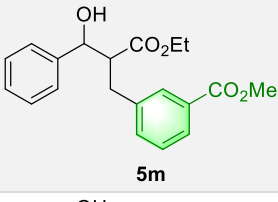
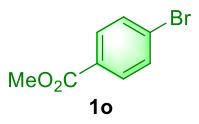
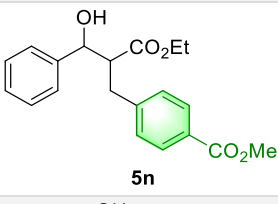
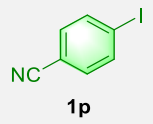
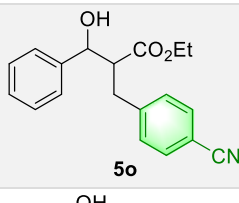
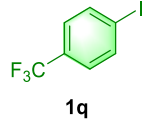
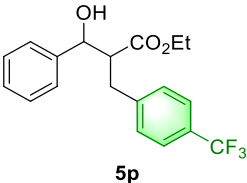
Schéma 86 : Test de répétabilité dans les nouvelles conditions.

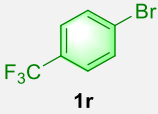
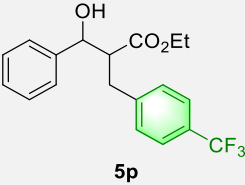

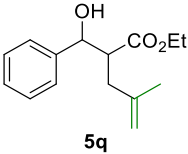
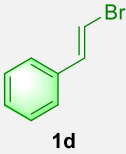
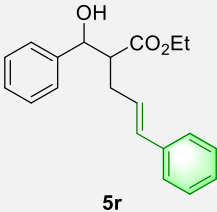

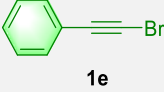
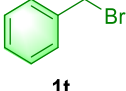

2.2.4 Etendue de la réaction

L'étendue de la réaction a été évaluée avec les nouvelles conditions établies. Dans certains cas, CoI_2 a été utilisé à la place de CoBr_2 car il conduisait à de meilleurs rendements.

Tableau 14 : Test de différents composés halogénés.

Entrée	1	Produit	Rdt (%)	r.d.
1			79-81	51/49
2			46	53/47
3			71 ^a	53/47
4			87 ^a	50/50

5	 1i	 5h	50	56/44
6	 1j	 5i	74 ^a	53/47
7	 1k	 5j	39	51/49
8	 1l	 5k	31	54/46
9	 1m	 5l	28 ^a	90/10
10	 1n	 5m	37 ^a	51/49
11	 1o	 5n	75 ^a	53/47
12	 1p	 5o	24	52/48
13	 1q	 5p	48	54/46

14			33	54/46
15			82 ^a	51/49
16			51	50/50
17		/	0	/
18		/	0	/
19		/	0	/
20		/	0	/

^a Réaction effectuée avec CO_2Z .

En ce qui concerne les dérivés halogénés, la substitution du noyau aromatique par un méthyle donne les résultats attendus (Tableau 14, entrées 2-4) c'est-à-dire que le positionnement en *para* fournit un meilleur rendement (81%) qu'en position *méta* (71%) qu'en position *ortho* (46%), ce qui peut être expliqué par la gêne stérique occasionnée par la présence de ce substituant. Pour la substitution du groupe aromatique par un groupe méthoxy (entrées 5-7), les résultats montrent un meilleur rendement en *méta* qu'en *ortho* et en *para* (74%, 50% et 39% respectivement). Il a également été montré qu'un dérivé dihalogéné (Br et Cl en *ortho*) pouvait donner le produit attendu avec un rendement moyen (31%) s'expliquant par la difficulté à réduire la liaison C–Cl dans ces conditions (entrée 8). Les groupes attracteurs ont également été testés dans la réaction (entrées 9-14). Un bon rendement est obtenu en position *para* (75%) alors que le rendement diminue fortement en position *méta* (37%). Dans le cas de la position *ortho*, un faible rendement est obtenu mais avec une bonne diastéréosélectivité (entrée 9), suite à la formation d'une lactone à sept chaînons (**6**) qui est issue de la cyclisation d'un seul des diastéréoisomères avec un rendement de 26% (Schéma 87).

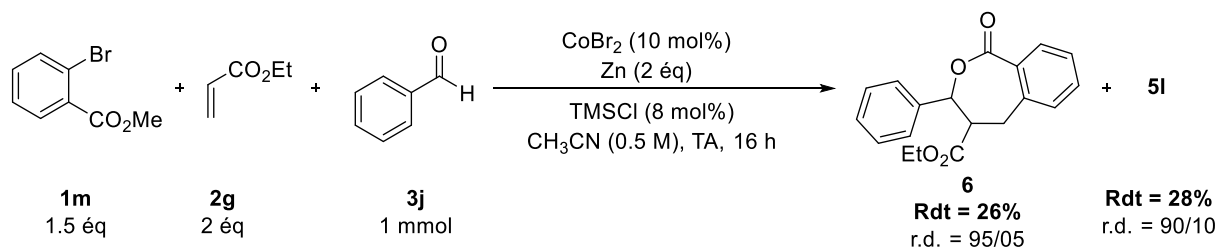


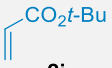
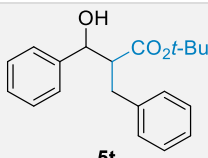

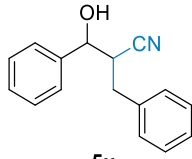
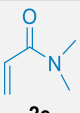
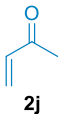
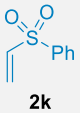
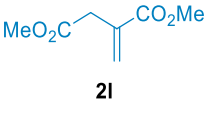
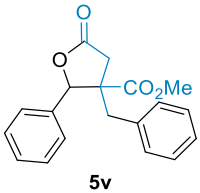
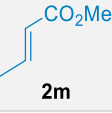
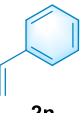
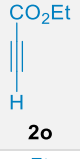

Schéma 87 : Réaction 3CR pouvant amener à une lactonisation.

Il a pu être mis en évidence que l'activation des dérivés iodés est meilleure que les dérivés bromés dans le cas de dérivés cyano (**5o**, 24%) et CF_3 (**5p**, 48%) (entrées 12-13). En outre, l'utilisation de composés sp^2 vinyliques tels que le 2-bromo-prop-1-ène et le *trans* β -bromostyrène est également possible avec de bons rendements (82% et 51% respectivement, entrées 15-16). En revanche, un essai avec un halogénure hétéroaromatique a été effectué montrant que la présence d'un hétéroatome n'est pas possible dans ces conditions (entrée 17). L'activation de liaisons de type sp ou sp^3 n'est également pas possible dans ces conditions (entrées 18-20).

Nous avons ensuite testé différents composés insaturés.

Tableau 15 : Test de différents composés insaturés.

Entrée	2	Produit	Rdt (%)	r.d.
1			79-81	51/49
2			80 ^a	53/47
3			85	50/50

4	 2i	 5t	87 ^b	61/39
5	 2d	 5u	65 ^{a,b}	51/49
6	 2e	/	0	/
7	 2j	/	0	/
8	 2k	/	0 ^b	/
9	 2l	 5v	49	51/49
10	 2m	/	0	/
11	 2n	/	0	/
12	 2o	/	0 ^b	/
13	 2p	/	0 ^b	/

^a Réaction réalisé avec le iodobenzène, ^b Réaction réalisé avec CO_2 .

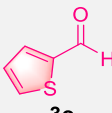
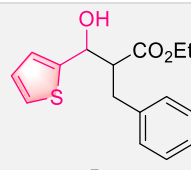
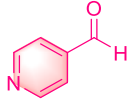
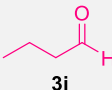
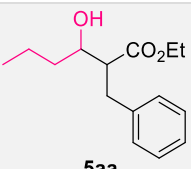

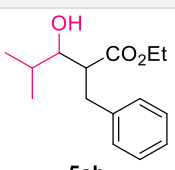
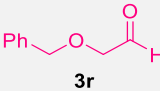
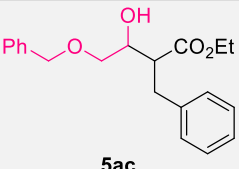
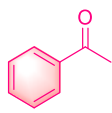
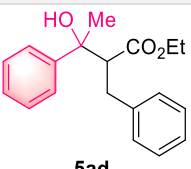
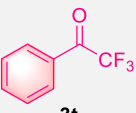
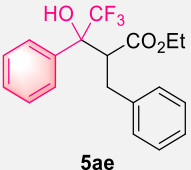
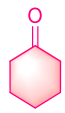
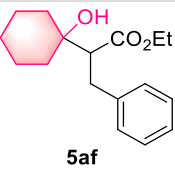
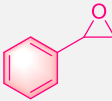
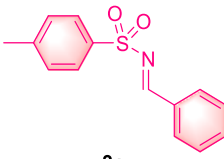
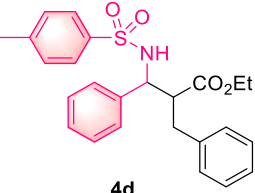
En ce qui concerne les accepteurs de Michael, la variation de la chaîne alkyle sur l'ester n'a pas d'influence sur le fonctionnement de la réaction avec de très bons rendements de 80 à 87% (Tableau 15, entrées 1-4). La présence d'un groupe encombrant sur l'acrylate semble légèrement accentuer la diastéréosélectivité (entrée 4). Pour l'utilisation d'autres groupes électroattracteurs, seul l'acrylonitrile peut être utilisé dans la réaction conduisant à

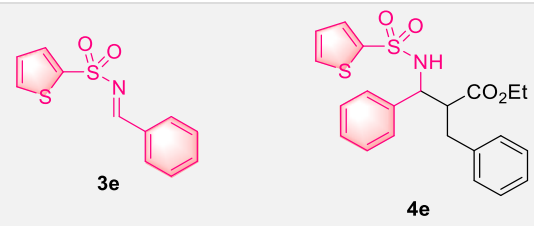
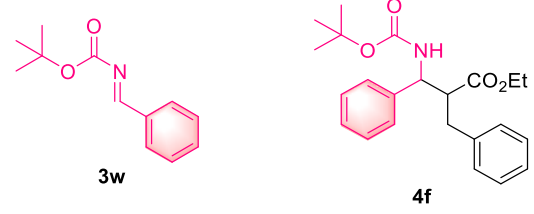
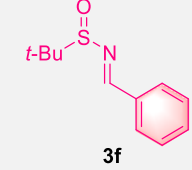
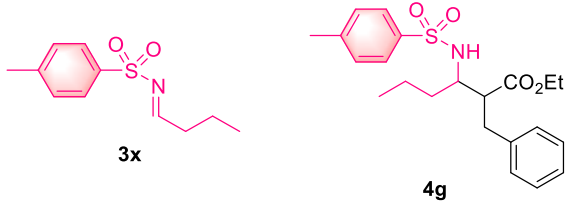
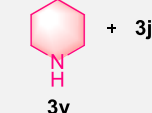
5u avec 65% de rendement (entrée 5). En ce qui concerne le diméthylacrylamide, la méthylvinylcétone et la phénylvinylsulfone, ils sont inefficaces dans la réaction (entrées 6-8). L'itaconate de diméthyle permet d'obtenir la lactone à 5 chaînons par une réaction domino de lactonisation mais le rendement reste moyen (49%) comparé à ce qui a déjà été fait au laboratoire, car la température du milieu réactionnel est moins élevée ce qui peut défavoriser la cyclisation (entrée 9). Les acrylates substitués ne fonctionnent pas dans la réaction peut-être à cause de l'encombrement qui empêche l'addition 1,4 (entrée 10). De même, les alcènes sans groupe électroattracteur ne sont pas assez réactif pour réaliser la réaction (entrée 11). Pour les alcynes, la réaction de cycloaddition [2+2+2] est trop rapide (entrées 12-13).

Enfin, nous avons expérimenté différents électrophiles dans la réaction.

Tableau 16 : Test de différents électrophiles dans la réaction.

Entrée	3	Produit	Rdt (%)	r.d.
1			79-81	51/49
2			23 ^a	55/45
3			97	51/49
4			21	52/48
5		/	0	/

6	 3o	 5z	84	51/49
7	 3p	/	0 ^a	/
8	 3i	 5aa	57	53/47
9	 3q	 5ab	40	53/47
10	 3r	 5ac	19	52/48
11	 3s	 5ad	71 ^a	67/33
12	 3t	 5ae	65 ^a	60/40
13	 3u	 5af	40 ^a	/
14	 3v	/	0	/
15	 3a	 4d	56 ^a	70/30

16		83 ^a	80/20
17		40 ^{a,b}	62/38
18		/	0 ^a /
19		42 ^a	60/40
20		/	0 /

^a Réaction réalisée avec l'iodobenzène, ^b Réaction réalisée sans additif et avec 4 éq d'acrylate.

L'utilisation d'aldéhydes aromatiques substitués a été testée (Tableau 16, entrées 2-5) et la réaction tolère différentes fonctions. Cependant, alors qu'un excellent rendement est obtenu avec un groupe méthyle (**5x**, 97%), l'introduction d'un groupe méthoxy (**5w**, 23%) ou cyano (**5y**, 21%) en *para* conduisent à des rendements beaucoup plus faibles. L'utilisation d'un groupe OH libre comme substituant inhibe la réaction probablement par complexation du cobalt à ce dernier qui le rend inactif pour la réaction. Pour les aldéhydes hétéroaromatiques (entrées 6-7), l'utilisation du groupe thiophène fonctionne avec un bon rendement (84%) mais la présence d'un groupe pyridine inhibe totalement la réaction. D'autre part, les aldéhydes aliphatiques (entrées 8-10) fonctionnent dans la réaction avec des rendements moyens (57% et 40%) pouvant s'expliquer par la rapidité d'énolisation de ces composés. Malgré leur électrophilie plus faible, les cétones ont permis d'obtenir les composés désirés avec de bons rendements compris entre 40 et 71% (entrées 11-13). En revanche, l'utilisation d'époxydes n'a pas aboutie à cause de l'instabilité de l'époxyde dans le milieu réactionnel (entrée 14). Les imines ont aussi été utilisées et différents groupes protecteurs ont été évalués (entrées 15-18). Les groupes tosylo ou thiophènesulfonylo fonctionnent dans les

conditions de la réaction avec de bons rendements (56% et 83%). Par contre, la sulfinylimine d'Ellman ne donne pas de réaction (entrée 18). Le groupe Boc a été utilisé dans la réaction en supprimant l'additif et en augmentant l'acrylate à 4 équivalents pour conduire à **4f** avec un rendement de 40%. L'obtention de ce produit a permis de réaliser la déprotection pour aboutir à l'amine libre (Schéma 88).

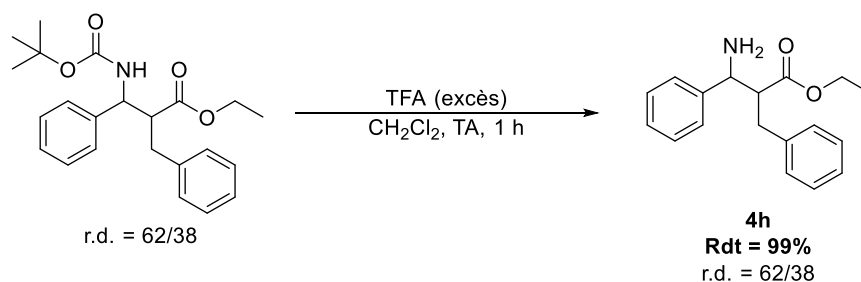


Schéma 88 : Déprotection d'un β -aminoester dans des conditions acides.

Une imine comportant un groupe aliphatique a pu être utilisée dans la réaction aboutissant au produit désiré avec un rendement correct de 42% (entrée 19). Enfin une tentative de réaction à 4 composants dans ces conditions a été testée mais aucun produit n'a été observé, ce qui peut être dû à la non-formation de l'imine dans ces conditions (entrée 20).

Ainsi l'établissement de ces nouvelles conditions a permis d'augmenter l'étendue de la réaction sur la majeure partie des substrats utilisés. Cependant quelques limitations de la réaction ont pu être observées. En particulier, la diastéréosélectivité de la réaction reste très modeste dans la plupart des cas. En effet, elle est généralement inférieure à 20% dans le cas des aldéhydes et seules les imines permettent de l'augmenter de manière significative. En particulier, l'isolation du diastéréoisomère majoritaire du β -aminoester **4e** a permis d'effectuer une analyse cristallographique par diffraction des rayons X démontrant ainsi la stéréochimie *anti* du composé majoritaire (Figure 12).

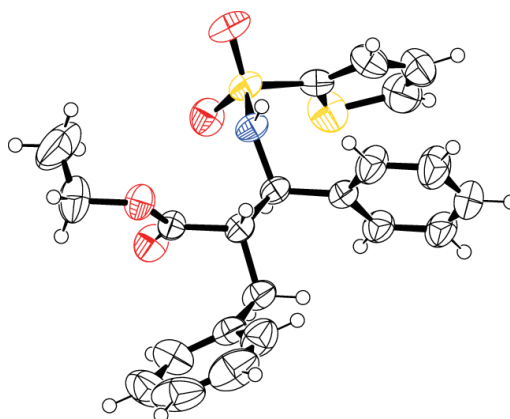


Figure 12 : Structure du $\beta^{2,3}$ -aminoester majoritaire **4e**.

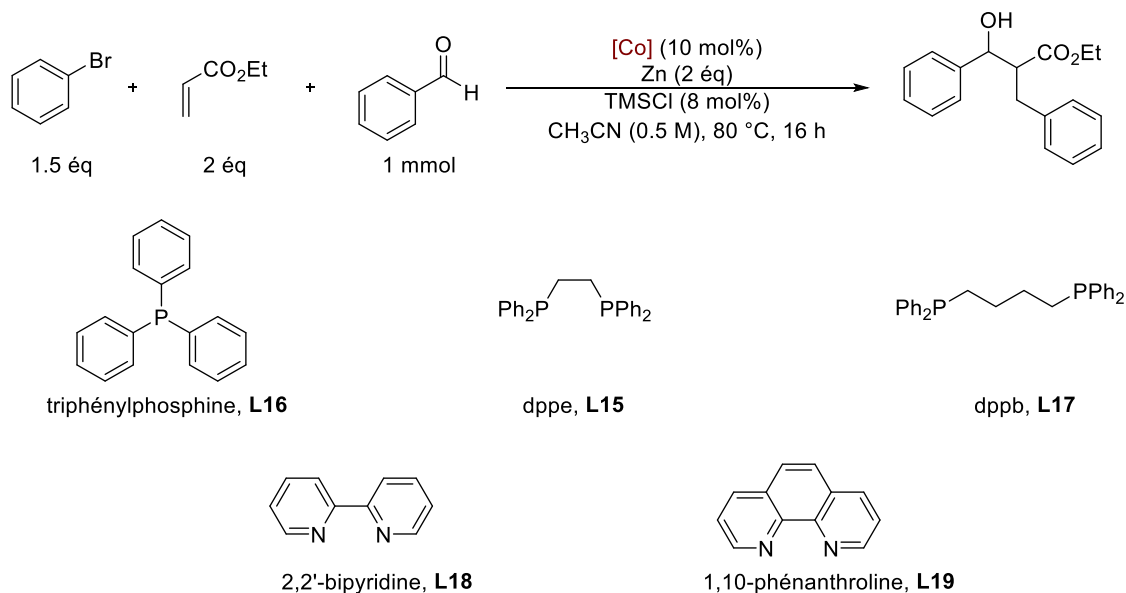
L'utilisation d'un ligand du cobalt a par la suite été envisagée pour permettre de contrôler cette stéréosélectivité et, éventuellement, d'augmenter encore l'étendue de la réaction.

2.3 3CR avec ligand

2.3.1 Optimisation de la réaction

La présence du ligand dans la réaction nécessite un apport thermique à la réaction car le complexe de cobalt est inactif à température ambiante. Les premiers tests ont été effectués à partir des conditions établies pour le cobalt non ligandé et le complexe de cobalt a été préformé.

Tableau 17 : Test de différents ligands dans la réaction.



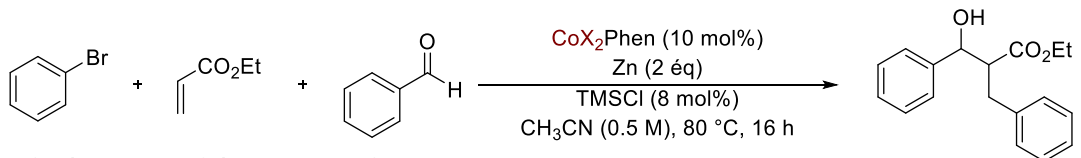
Entrée	[Co]	Rdt (%)	r.d.
1	$Co_2(PPh_3)_2$	39	52/48
2	$Co_2(dppe)$	53	52/48
3	$Co_2(dppb)$	42	50/50
4	$Co_2(BiPy)$	44	50/50
5	$Co_2(Phen)$	59	50/50

La triphénylphosphine, un ligand monodentate, peut être utilisé dans la réaction mais avec un rendement faible de 39% (Tableau 17, entrée 1). En ce qui concerne les ligands bidentates, les diphosphines peuvent être appliquées à la réaction cependant plus la chaîne carbonée augmente entre les deux phosphines plus le rendement diminue (entrées 2-3) démontrant l'importance de la géométrie du complexe sur l'issue de la réaction. Des ligands diazotés ont

également été testés et il s'avère que l'utilisation de la 1,10-phénanthroline est meilleure (59%) que la 2,2'-bipyridine (44%) peut être grâce à la rigidité apportée par les cycles aromatiques (entrées 4-5).

Puis, la variation de la source de cobalt a été évaluée afin de déterminer le meilleur complexe.

Tableau 18 : Variation de la source de cobalt.

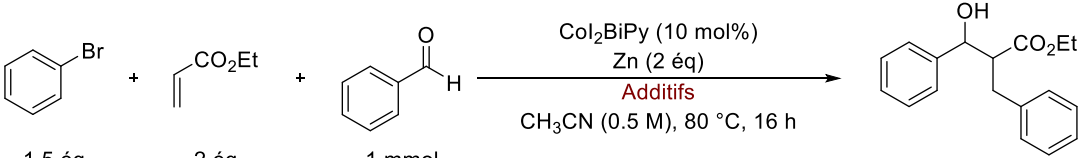


Entrée	CoX ₂	Rdt (%)	r.d.
1	CoI ₂	59	50/50
2	CoBr ₂	52	50/50
3	CoCl ₂	51	50/50

Cette étude montre que le complexe de cobalt le plus actif est celui formé avec le CoI₂ et l'ordre de réactivité suit avec CoBr₂ et enfin CoCl₂ ce qui est cohérent avec l'ordre de réactivité des sels. Cependant, l'influence de la nature du sel utilisé dans le complexe reste faible (Tableau 18).

Des études ont ensuite été réalisées sur l'ajout d'un additif dans la réaction en présence du ligand 2,2'-bipyridine.

Tableau 19 : Ajout d'additifs dans la réaction.



Entrée	Additifs (mol%)	Rdt (%)	r.d. (%)
1	TMSCl (8)	44	50/50
2	TMSCl (8) + Br(CH ₂) ₂ Br (10)	54	50/50
3	TFA (6) + Br(CH ₂) ₂ Br (10)	58	50/50

L'ajout d'un additif tel que le 1,2-dibromoéthane a permis une augmentation du rendement s'expliquant par une meilleure activation du zinc et une limitation de la formation du composé réduit (Tableau 19, entrées 1-2). Le changement du chlorotriméthylsilane par de l'acide

trifluoroacétique a également été bénéfique pour la réaction car l'acide trifluoroacétique est plus acide que le chlorotriméthylsilane.

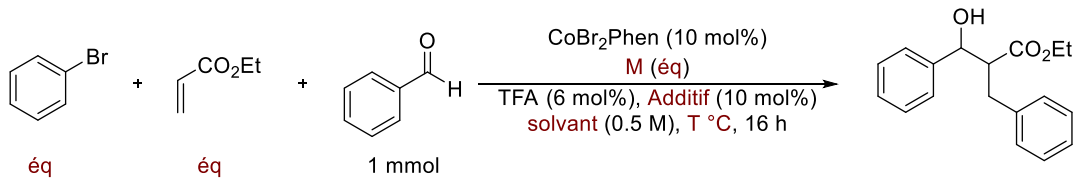
Une étude de stabilité du complexe de cobalt a été réalisée pour voir s'il n'y avait pas dégradation du complexe au cours du temps.

Tableau 20 : Test de viabilité du cobalt ligandé

Entrée	Temps de stockage	Rdt (%)	r.d.
1	0 jours	58	50/50
2	8 jours	53	51/49
3	15 jours	50	51/49
4	1 mois	37	52/48

La dégradation du complexe est assez rapide et, à partir du 8 jours, une diminution de l'activité est observée qui continue à 15 jours aboutissant à une perte de 8% du rendement. Après un mois de stockage, le complexe change de couleur et son activité est limitée perdant 21% du rendement initial. Comme observé lors de l'utilisation de CoI_2 , la dégradation rapide du complexe limite son utilisation. Ainsi l'utilisation du complexe formé à partir du CoBr_2 a été choisie pour un meilleur compromis entre stabilité et réactivité.

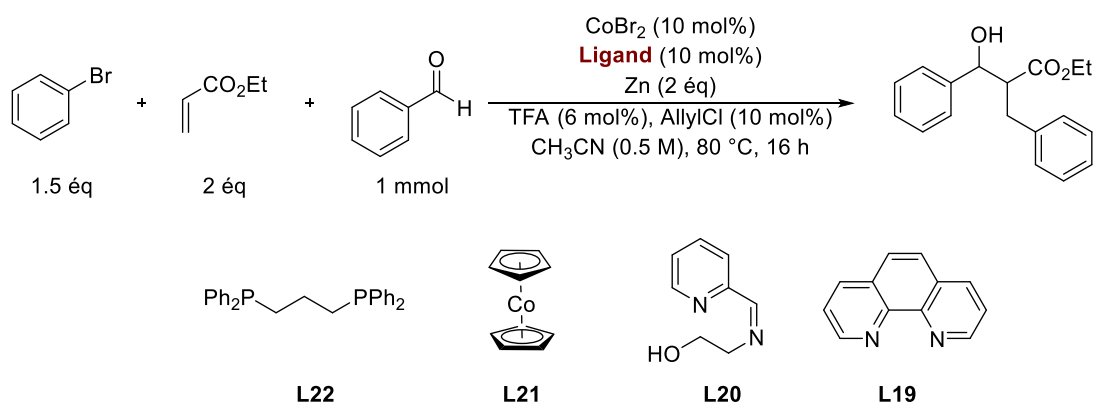
A partir de ce complexe une étude générale a pu être réalisée en variant de nombreux paramètres de la réaction.

Tableau 21 : Optimisation générale des conditions.


Entrée	Ph-Br (éq)	Acrylate (éq)	M (éq)	Additif	Solvant	T°C	Rdt (%)	r.d. (%)
1	1.5	2	Zn (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	CH ₃ CN	80	57	52/48
2	2.5	2	Zn (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	CH ₃ CN	80	54	52/48
3	1.5	4	Zn (2)	AllylCl	CH ₃ CN	80	44	52/48
4	1.5	2	Al (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	CH ₃ CN	80	0	50/50
5	1.5	2	Zn (3)	Br(CH ₂) ₂ Br	CH ₃ CN	80	54	51/49
6	1.5	2	Zn (2)	AllylCl	CH ₃ CN	80	62	51/49
7	1.5	2	Zn (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	DMF	80	22	54/46
8	1.5	2	Zn (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	THF	80	0	/
9	1.5	2	Zn (2)	Br(CH ₂) ₂ Br	CH ₃ CN	110	41	64/36

L'augmentation de la quantité de bromobenzène entraîne une légère diminution du rendement, causée par la possibilité de réaliser plus facilement des réactions parasites à hautes concentrations (Tableau 21, entrées 1-2). L'augmentation de la quantité d'acrylate à 4 équivalents diminue fortement le rendement montrant ainsi qu'une forte coordination vis-à-vis du cobalt diminue sa réactivité (entrées 3 et 6). L'utilisation d'autre réducteur tel que l'aluminium conduit à aucune réaction, montrant ainsi l'incapacité de Al à réduire le complexe (entrée 5). L'augmentation de la quantité de zinc à 3 équivalents a peu d'influence sur la réaction (entrée 6). Le changement d'additif avec le chlorure d'allyle à la place du dibromoéthane permet une amélioration du rendement qui peut s'expliquer par une meilleure capacité à limiter la formation du produit de réduction (entrée 7). Le changement de solvant par le DMF ou le THF conduit à des rendements beaucoup plus faibles (entrées 8-9). Enfin l'augmentation de la température a entraîné une chute du rendement qui peut s'expliquer par la dégradation d'un des deux diastéréoisomères à cette température et se traduisant par l'augmentation de l'excès diastéréoisomérique.

Lors de l'application des conditions optimales à l'étude de l'étendue de la réaction, la dégradation du complexe de cobalt a été observée montrant ainsi que les complexes de cobalt sont sensibles aux conditions de stockage. Pour remédier à cela, la formation du complexe *in situ* a été utilisée permettant d'obtenir des résultats similaires que pour le complexe préformé et d'autres ligands ont été testés.

Tableau 22 : Test de ligands dans la formation de complexe *in situ*.


Entrée	Ligand	Rdt (%) ^a
1	L19	62 ^b
2	L21	58
3	L20	24
4	L22	23


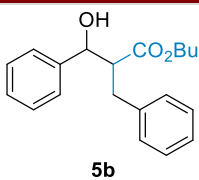

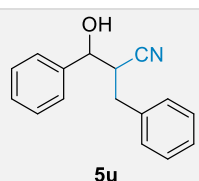
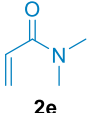
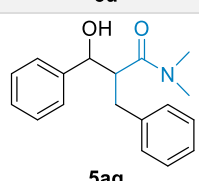
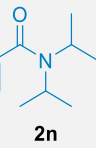
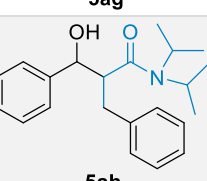
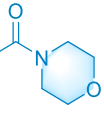
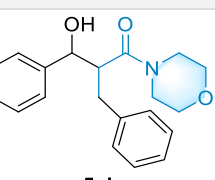
^a Rendement CPG, ^b Rendement isolé.

Le complexe $\text{CoBr}_2/1,10$ -phénanthroline (**L19**) permet d'obtenir les meilleurs résultats. Cependant l'utilisation d'un cobaltocène (**L21**) montre également un bon résultat mais son coût est plus élevé. En revanche, l'utilisation d'un ligand bidentate à base de phosphine ou un ligand tridentate ne permet pas une bonne conversion.

2.3.2 Etude de l'étendue de la réaction

A partir de ces conditions, l'utilisation de substrats n'ayant pas fonctionné lors de l'étude précédente a été spécifiquement étudiée, notamment dans le cas des accepteurs de Michael.

Tableau 23 : Etendue de la réaction au composés insaturés.

Entrée	2	Produit	Rdt (%)	r.d.
1	 2a	 5b	39	60/40
2	 2d	 5u	34	55/45
3	 2e	 5ag	66	60/40
4	 2n	 5ah	39	65/35
5	 2o	 5ai	78	73/27

L'utilisation d'accepteurs déjà utilisés dans les conditions sans ligand permet d'aboutir au produit désiré mais dans des rendements plus faibles (CO₂Bu : 39% ; CN : 34%) ce qui peut être dû à l'augmentation de la température. En revanche l'utilisation d'acrylamides a été possible avec des rendements corrects et une diastéréosélectivité encourageante (**5af-5ah**, 39-78%). Il convient de noter que l'utilisation de complexes dans le cas d'hétéroaromatiques halogénés ou de phénylvinylsulfone semble fonctionner mais avec des rendements trop faibles pour être isolés. En revanche, l'utilisation d'acrylates substitués, d'un alcyne bromé, de l' α -bromocyclopentènone, du réactif de Reformatsky et de la méthylvinylcétone ne fonctionne pas dans ces conditions (Figure 13).

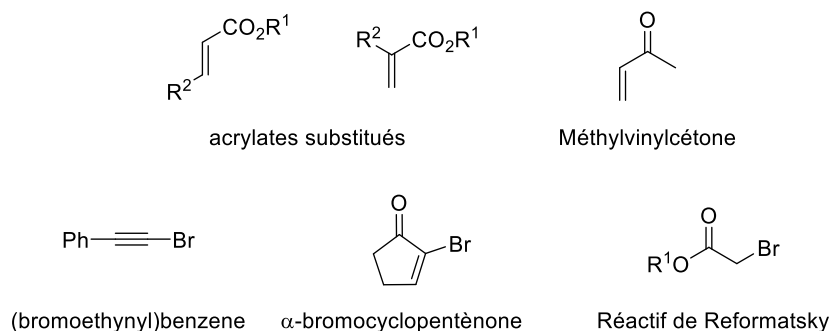


Figure 13 : Substrats inefficaces.

De manière importante, l'activation de dérivés chlorés jusqu'alors impossible a été réalisée dans ces conditions mais avec un rendement modéré (Schéma 89).

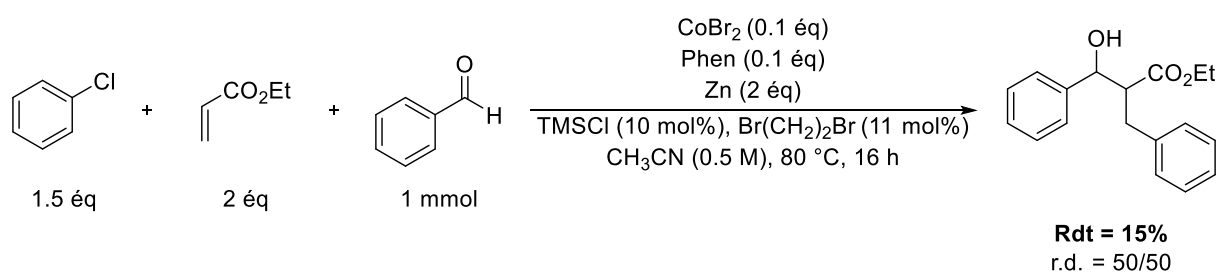


Schéma 89 : Activation de dérivé chloré dans la réaction à 3 composant.

Enfin, les dérivés halogénés aliphatiques ont été testés dans la réaction conduisant à la formation d'un produit mais ils semblent résulter d'une double addition 1,4 avant l'aldolisation, sans que cette structure n'ait pu être complètement confirmée à cause de la complexité de l'analyse (3 carbones asymétriques, Figure 14).

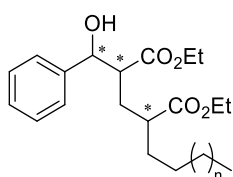


Figure 14 : Produit potentiellement obtenu par utilisation d'halogénure d'alkyle.

Ainsi, l'utilisation du cobalt ligandé a permis d'étendre la réaction aux acrylamides mais permet également d'envisager une possible ouverture à d'autres accepteurs de Michael, à des dérivés halogénés hétéroaromatiques et aux dérivés chlorés. Cependant les rendements restent limités ce qui peut être dû à l'effet de la température assez élevée. Ainsi, l'idée a été de réaliser cette réaction avec un organozincique préformé afin de pouvoir contourner cette limitation car la métallation ayant été réalisée au préalable, les réactions devraient pouvoir se produire à température plus faible.

2.3.3 Utilisation d'organozinciques

Les organozinciques ont été décrits sous plusieurs formes. Les formes les plus utilisées sont les organozinciques symétriques où deux groupes carbonés identiques sont portés par le zinc et les organozinciques mixtes portant des groupes différents. L'utilisation d'organozinciques symétriques dans la synthèse organique a connu une grande avancée due à leur plus grande réactivité liée à des angles de liaisons favorables. Ainsi, l'application de ces organozinciques dans différents types de réaction a pu être développée^{116, 117} notamment dans des réactions domino addition 1,4/aldol.¹¹⁸ Cependant, l'emploi d'organozinciques mixtes avec une catalyse au cobalt pour des réactions domino avec une addition 1,4 n'a jamais été décrit. De plus la formation efficace d'organozinciques mixtes catalysée au cobalt a été étudiée par Gosmini^{83, 119} et Yoshikai.¹²⁰ Ainsi une étude a été réalisée sur la réaction à trois composants en présence d'un organozincique préformé pour s'affranchir des problèmes de métallation *in situ* délicat en fonction des substrats. Le rendement de la formation de l'organozincique à partir du bromobenzène et du zinc catalysé par CoBr_2 est de 60-80% et la même source de cobalt a été utilisée pour la formation du zincique et pour la réaction à trois composants. Une optimisation de la réaction entre PhZnBr , le diméthylacrylamide et le benzaldéhyde a été réalisée afin de déterminer les meilleures conditions d'utilisation.

¹¹⁶ D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1540-1552.

¹¹⁷ a) F. Chemla, F. Dulong, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 236-245. b) E. Romain, C. Fopp, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1-6. c) R. Beniazza, E. Romain, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, A. Perez-Luna, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7661-7665.

¹¹⁸ a) M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5141-5144. b) K. Subburaj, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11210-11211. c) K. Agapiou, D. F. Cauble, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4528-4529. d) S. Xue, L. He, K.-Z. Han, Y.-K. Liu, Q.-X. Guo, *Synlett* **2005**, 1247-1250. e) S. Xue, L. He, Y.-K. Liu, K.-Z. Han, Q.-X. Guo, *Synthesis* **2006**, 666-674. e) H. W. Lam, P. M. Joensuu, G. J. Murray, E. A. F. Fordyce, O. Prieto, T. Luebbbers, *Org. Lett.* **2006**, 3729-3732.

¹¹⁹ C. Gosmini, M. Amatore, S. Claudel, J. Périchon, *Synlett* **2005**, 2171-2174. c) I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, *Synlett* **2006**, 881-884.

¹²⁰ M.-Y. Jin, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1972-1978.

Tableau 24 : Optimisation de la réaction à partir du diméthylacrylamide.

triphenylphosphine, **L16**

dppe, **L15**

2,2'-bipyridine, **L18**

1,10-phénanthroline, **L19**

Entrée	Ligand	Acrylamide (éq)	Temps (h)	T (°C)	Rdt CPG (%)	r.d.
1	L18	2	16	20	95 (81) ^a	
2	L18	2.5	16	20	100 (86) ^a	60/40
3	L18	3	16	20	69	
4	L19	2.5	16	20	100	61/39
5	L15	2.5	54	20	53	
6	(L16)₂	2.5	16	20	30	
7	L18	2.5	48	20	85	
8	L18	2.5	16	0	100	60/40
9	L18	2.5	16	-15	48	

^a Rendement isolé.

De manière importante, l'utilisation d'un organozincique préformé permet l'utilisation d'un cobalt ligandé à température ambiante avec un bon rendement de 81% (Tableau 24, entrée 1). L'augmentation à 2.5 équivalents de l'acrylamide permet d'avoir une réaction totale par CPG et un rendement isolé de 86% (entrée 2). En revanche l'augmentation de l'acrylamide à 3 équivalents conduit à une chute du rendement qui peut être due à une trop forte complexation de l'acrylamide vis-à-vis du cobalt conduisant à sa baisse de réactivité (entrée 3). Le changement de ligand a également été testé montrant que **L19** permet d'obtenir aussi un excellent rendement (entrée 4), alors que les phosphines (**L15** et **L16**) diminuent grandement le rendement (entrées 5-6) qui peut être causé par une plus grande stabilité du complexe et donc une moins bonne réactivité. L'augmentation du temps de réaction a conduit à une diminution du rendement, montrant une dégradation du produit dans ces conditions (entrée 7). Enfin la diminution de la température a aussi été testée afin de pouvoir mieux contrôler la diastéréosélectivité de la réaction. A 0 °C, la conservation du rendement est observée mais aucun effet sur la diastéréosélectivité n'est observé et lorsqu'on descend encore en température (-15 °C) la diastéréosélectivité n'évolue toujours pas mais le rendement subit une grande diminution (entrées 8-9).

Les conditions optimales obtenues (entrée 2) ont pu être appliquées à différents substrats afin de voir l'effet de l'utilisation d'un organozincique préformé sur la réaction.


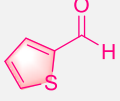
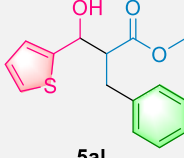


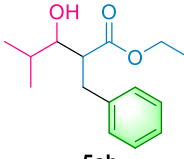

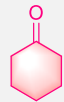
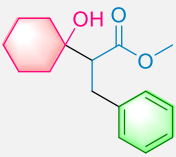

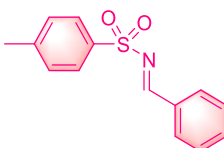
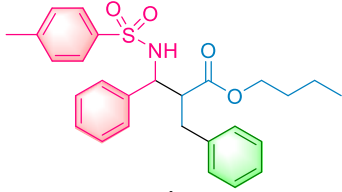
Tableau 25 : Etendue de la réaction dans les conditions optimisées.

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-ZnBr}$ (1.3 éq) + $\text{CH}_2=\text{CH-GEA}$ (2, 2.5 éq) + $\text{R}^2\text{-C(=Y)-R}^3$ (3, 15 mmol)

 $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (0.5M), 20 }^\circ\text{C, 16 h}]{\text{CoBr}_2\text{BiPy (13 mol\%)}}$

 $\text{R}^2\text{-C(OH)(R}^3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}^1$ (4-5)

Entrée	2	3	Produit	Rdt (%)	r.d.
1				86	60/40
2				60	71/29
3				45	69/31
4				52	73/27
5				98	52/48
6				90	55/45
7				97	60/40

8	 2h	 3o	 5al	96	59/41
9	 2g	 3q	 5ab	89	54/46
10	 2h	 3u	 5am	92	/
11	 2a	 3a	 4a	83	66/34

Différents acrylamides ont pu être testés aboutissant à la formation du produit désiré avec des rendements un peu plus faibles dans le cas des acrylamides de diisopropyle et de pipéridine (60% à 45%) qui peut s'expliquer par une gêne stérique plus importante (Tableau 25, entrées 1-4). Du point de vue de la diastéréosélectivité, une amélioration est observée avec l'utilisation de ces acrylamides. D'autres accepteurs de Michael ont été étudiés tels que l'acrylate de *tert*-butyle (**2i**) ou l'acrylonitrile (**2d**) et les rendements obtenus à partir de ces deux substrats sont excellents (98% et 90%, entrées 5-6). La substitution de l'organozincique par un groupe méthyle ne pose aucun problème dans la réaction donnant un rendement excellent de 97% (entrée 7). Enfin l'utilisation de différents électrophiles (aldéhyde hétéroaromatique, aldéhyde aliphatique, cétone et imine) fonctionnent dans ces conditions de réaction avec également de très bons rendements (entrées 8-11).

Ainsi, la préformation de l'organozincique permet de travailler à température ambiante tout en utilisant des complexes qui étaient jusque-là inactifs à cette température. Ainsi, il est montré que c'est la formation de l'organométallique *in situ* qui demande de l'énergie. Ces conditions de température ont permis de synthétiser des produits sensibles à température élevée tels que celui issu de l'acrylate de *tert*-butyle qui polymérise à 80 °C. De plus ces conditions permettent d'éviter toute dégradation du produit, comme il a été observé lors de l'utilisation de l'acrylonitrile à température élevée. Bien qu'elles requièrent la formation de l'organométallique, ces conditions permettent d'obtenir de bons rendements.

Cependant, la diastéréosélectivité de la réaction en présence ou en absence de ligand n'a pas pu être contrôlée. Elle est très variable en fonction des substrats utilisés surtout au niveau de l'accepteur de Michael ou de l'électrophile mais reste très limitée et peu généralisable. Les travaux suivants portent donc sur les essais de contrôle de la stéréosélectivité et la compréhension du mécanisme.

Chapitre 3

Etudes stéréochimique et mécanistique

Chapitre 3. Etudes stéréochimique et mécanistique

3.1 Etude de la stéréosélectivité de la 3CR

Lors de la réaction, il y a création de deux centres asymétriques aboutissant à la formation de quatre stéréoisomères possibles (Schéma 90).

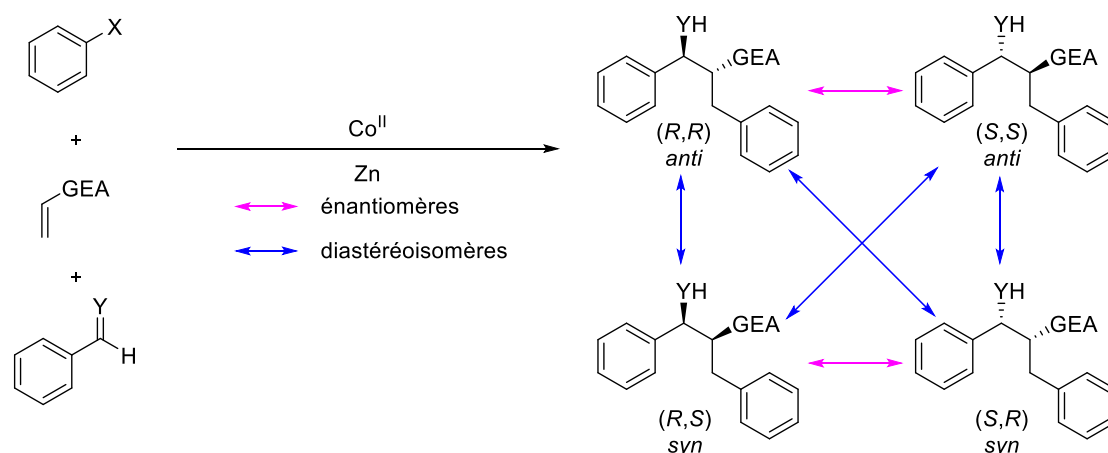


Schéma 90 : Représentation des 4 stéréoisomères possibles.

Comme il a été vu dans le chapitre précédent, le stéréocontrôle des deux centres asymétriques reste un défi dans la réaction. En effet, l'utilisation d'aldéhydes comme électrophiles conduit généralement à de faibles niveaux de diastéréosélectivité et seule l'utilisation d'imines permet d'obtenir un diastérocontrôle partiel en faveur du stéréoisomère *anti*, comme démontré par analyse cristallographique par diffraction des rayons X du diastéréoisomère majoritaire du β -aminoester **4e** (Figure 12).

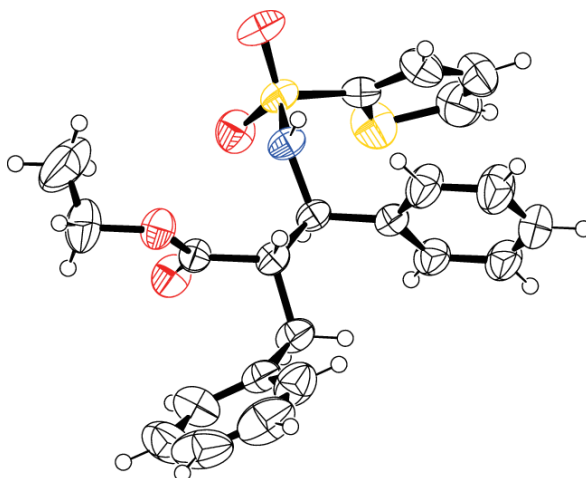


Figure 12 : Structure du β -2,3-aminoester majoritaire **4e**.

La diastéréosélectivité apportée par l'utilisation d'imines a également pu être confirmée par l'utilisation de l'imine portant un groupe protecteur thiophènesulfonyle **3e**, où la réaction conduit à un contrôle correct de la diastéréosélectivité (Schéma 91).

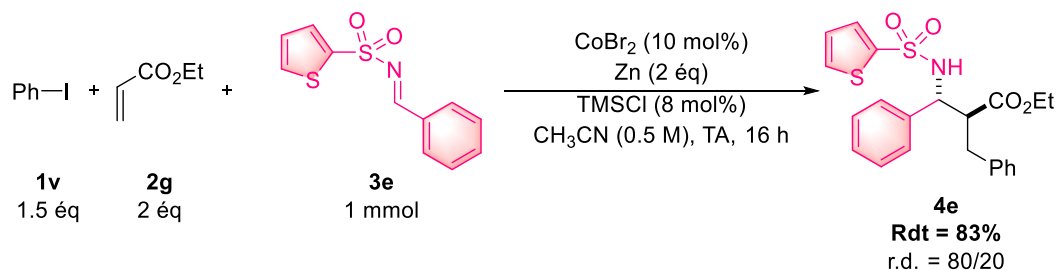
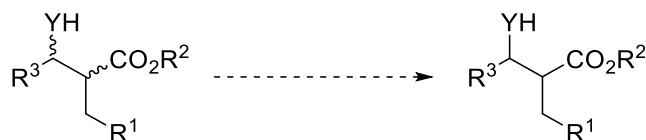


Schéma 91 : Utilisation de la N-thiophènesulfonyle phénylimine (3e).

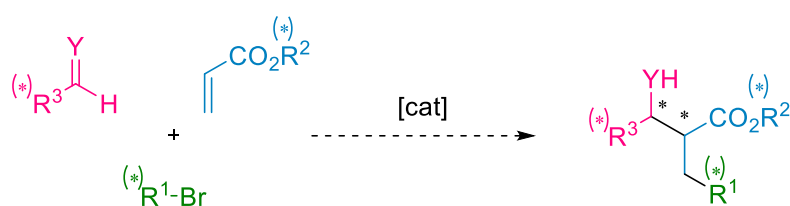
L'un des objectifs de cette étude est le contrôle au niveau diastéréosélectif voire énantiosélectif de la réaction. Faute d'équipement adapté disponible au moment de leur réalisation, les potentielles énantiosélectivités des réactions développées n'ont pas pu être mesurées, et seule la diastéréosélectivité *syn/anti* a été évaluée.

Afin de maîtriser la stéréosélectivité de la réaction, différentes stratégies ont été envisagées :

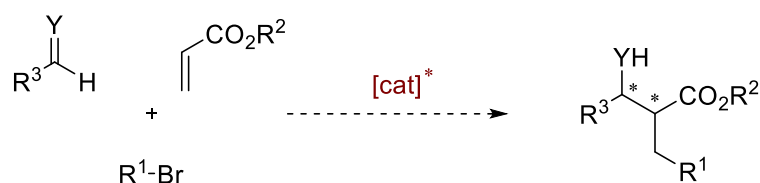
- Equilibration vers le produit thermodynamique :



- Apport de la chiralité sur un des substrats :



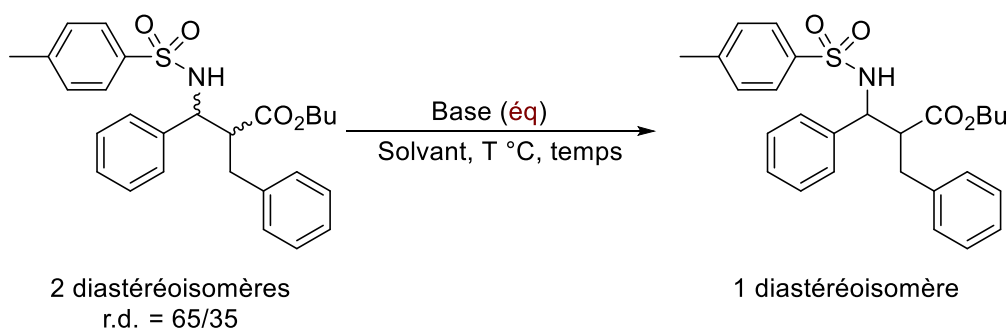
- Apport de la chiralité sur le catalyseur :



3.1.1 Epimérisation

La stéréosélectivité de la réaction étant relativement modeste, un premier moyen d'obtention d'un seul diastéréoisomère serait de transformer le diastéréoisomère minoritaire en diastéréoisomère majoritaire. Pour réaliser cette transformation, il est possible d'utiliser les fonctions présentes sur la molécule. En effet, un des deux atomes de carbone asymétrique étant en α d'un groupe électroattracteur (ester), il pourrait être épimérisé en milieu basique pour conduire au produit thermodynamique.

Tableau 26 : Test d'épimérisation d'un $\beta^{2,3}$ -aminoester.



Entrée	Base (ég)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Observations ^a
1	LDA (4)	THF	-78	1	Dégradation
2	K ₂ CO ₃ (4)	EtOH/H ₂ O	60	4	Pas de réaction
3	K ₂ CO ₃ (2)	Toluène	130	48	Dégradation

^a Par analyse CPG.

Le premier essai a été tenté avec l'utilisation du diisopropylamide de lithium comme base en excès à -78 °C, mais après une heure seulement, le produit se dégrade donnant les produits correspondant à la réaction de rétro-Mannich, à savoir le produit d'addition 1,4 et l'imine. Une autre base moins forte (K₂CO₃) a été utilisée dans la réaction à 60 °C dans un mélange éthanol/eau mais aucune réaction n'a eu lieu et le produit est mesuré avec le même excès diastéréoisomérique. Un dernier essai a été effectué en augmentant la température et en changeant de solvant mais les mêmes produits de dégradation obtenus lors de la première tentative sont apparus.

Ainsi, l'épimérisation des produits de 3CR semble difficile à réaliser. Afin de contrôler la diastéréosélectivité, une deuxième stratégie a porté sur l'utilisation de substrats chiraux.

3.1.2 Substrats chiraux

La deuxième stratégie envisagée concerne l'utilisation de substrats chiraux. En effet, l'utilisation de ces derniers pourrait permettre le déroulement d'une réaction diastéréosélective conduisant non seulement au contrôle de la diastéréosélectivité mais aussi, au contrôle de l'énantiosélectivité. Ainsi, l'introduction d'un auxiliaire chiral sur chacun des substrats de la 3CR a été envisagée. De plus, le choix de l'auxiliaire s'est porté sur les dérivés du (L)-menthol, source chirale très abondante.

3.1.2.1 Dérivés halogénés chiraux

L'utilisation d'un dérivé halogéné hybridé sp^2 étant obligatoire dans les conditions réactionnelles, le choix d'un dérivé aromatique a été effectué car l'auxiliaire chiral est plus facile à insérer sur ce type de réactif. De plus, la position *ortho* a été choisie car elle est la plus proche du centre réactif. Dans un premier temps, le choix s'est porté sur un composé aromatique possédant un groupe ester de menthyle en *ortho* (Schéma 92).

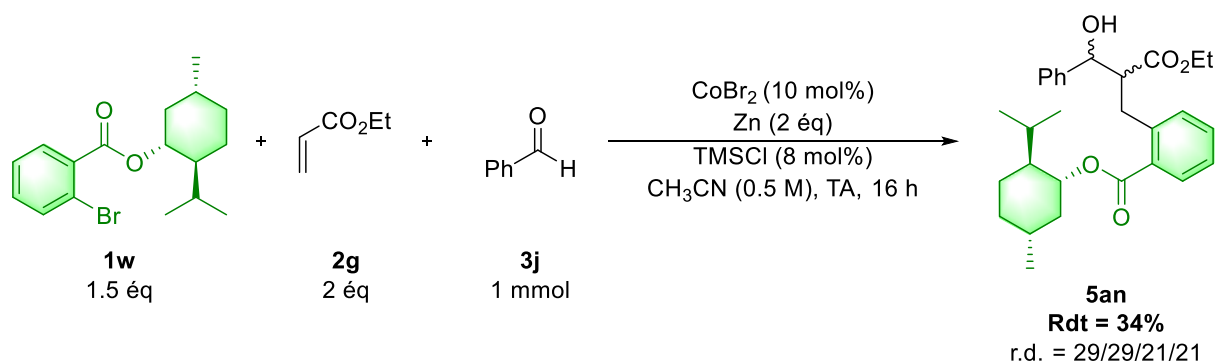


Schéma 92 : Utilisation du 2-bromobenzoate de menthyle.

L'utilisation du 2-bromobenzoate de menthyle **1w** aboutit à la formation du produit désiré avec un rendement faible (34%) et sans contrôle de la diastéréosélectivité. Le rendement modéré peut être dû à la présence de la fonction ester pouvant fortement coordonner le cobalt. Ainsi, l'analogue éther **1x** a été préparé et utilisé dans la réaction (Schéma 93).

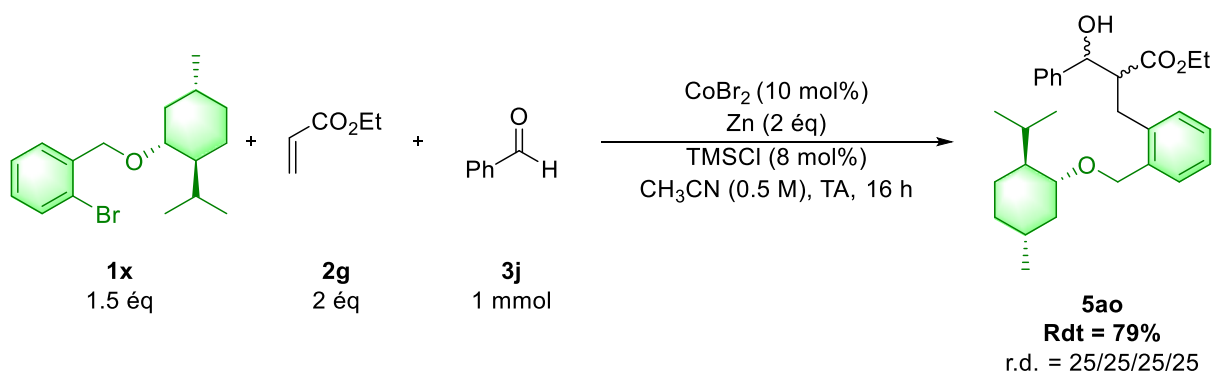


Schéma 93 : Utilisation du 2'-bromobenzylmenthol.

Comme espéré, l'utilisation d'une fonction éther moins coordinante permet d'augmenter le rendement (79%). En revanche, la diastéréosélectivité de la réaction n'est pas influencée par le groupe chiral. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'addition de l'aryle sur l'alcène n'est pas stéréodéterminante et que l'auxiliaire chiral se trouve trop loin des centres créés lors de la réaction d'aldolisation ou de Mannich.

Par conséquent, l'auxiliaire chiral a été introduit sur les fonctions directement impliquées dans l'étape d'aldolisation ou de Mannich, à savoir l'ester et l'électrophile.

3.1.2.2 Accepteur de Michael chiral

Pour continuer dans l'utilisation de substrats chiraux, l'emploi d'accepteurs de Michael chiraux a été étudié afin d'avoir une influence lors de la réaction d'aldolisation ou de Mannich. Plus précisément, l'utilisation de l'acrylate de menthyle **2q** a été réalisée (Schéma 94).

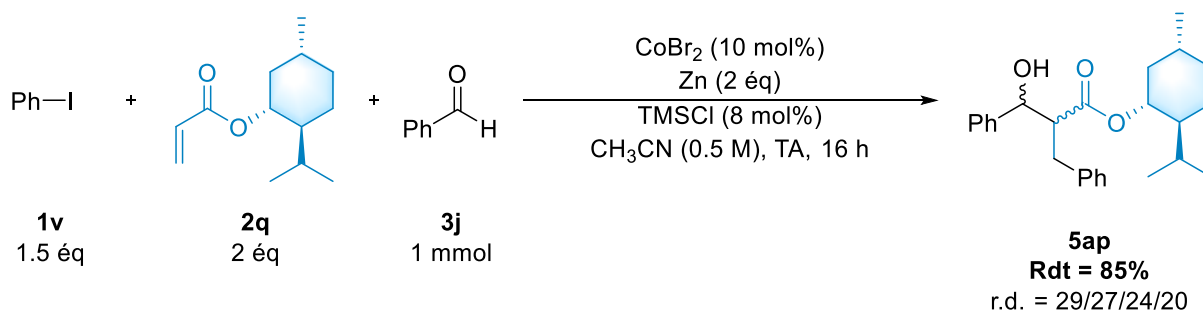


Schéma 94 : Utilisation de l'acrylate de menthyle.

La présence d'un groupe chiral sur l'acrylate ne gêne pas la formation du produit permettant d'obtenir un très bon rendement (85%). En revanche, sa présence n'a aucun effet sur la diastéréosélectivité de la réaction avec la formation des 4 diastéréoisomères dans des proportions très proches.

3.1.2.3 Electrophile chiral

La dernière possibilité est donc l'utilisation d'un électrophile chiral. Aucune imine chirale n'ayant pu être testée dans la réaction, l'utilisation de la (-)-menthone **3z** a été étudiée car les conditions précédemment établies permettent d'utiliser des cétones comme électrophiles (Schéma 95).

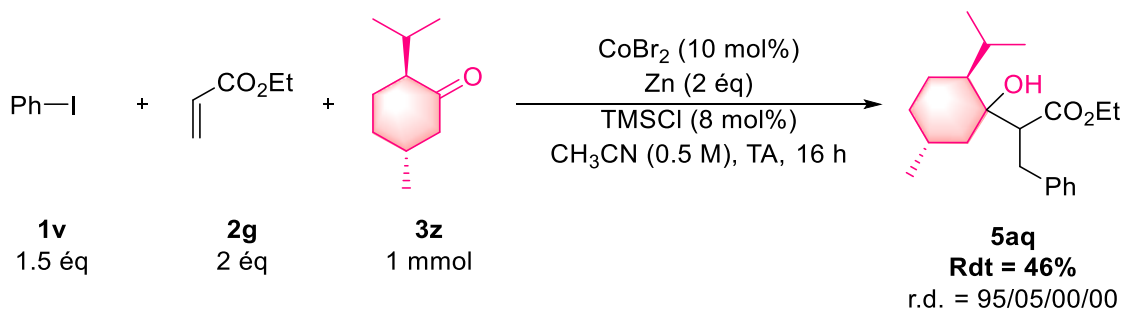


Schéma 95 : Utilisation de la (-)-menthone.

L'utilisation de la (-)-menthone dans la réaction permet d'obtenir un rendement moyen (46%) qui peut être expliqué par l'encombrement en α de la fonction cétone. En revanche, elle confère également un contrôle total de la stéréosélectivité, ce qui peut s'expliquer par la forte discrimination faciale apportée par la menthone.¹²¹ Ce résultat a pu être confirmé avec un autre électrophile chiral. En utilisant le dérivé de (L)-proline **3aa**, une diastéréosélectivité correcte (r.d. = 79/21) a pu être observée, l'érosion de la diastéréosélectivité pouvant être attribuée à une racémisation partielle du substrat. Cependant le produit n'a pas pu être isolé car il se dégrade très rapidement (Schéma 96).

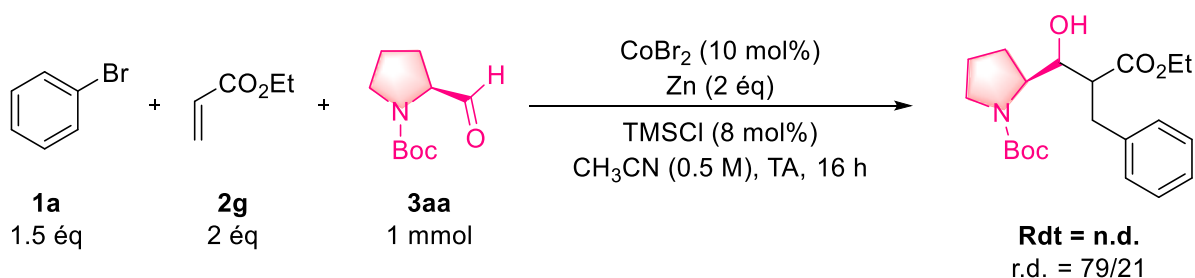


Schéma 96 : Utilisation du 1-Boc-2-formylpyrrolidine.

Ainsi, l'introduction d'un auxiliaire chiral sur le dérivé halogéné ou l'accepteur de Michael ne permet aucun contrôle de la stéréosélectivité, possiblement car le centre chiral est positionné

¹²¹ L'analyse par RMN NOESY n'a pas permis de déterminer avec certitude la configuration relative du produit obtenu.

trop loin pour avoir une influence lors de l'étape stéréodéterminante. Cependant, ces exemples restent très limités. Pour avoir des conditions plus générales, l'attention a été portée sur l'utilisation de catalyseurs chiraux.

3.1.3 Utilisation de catalyseurs chiraux

La troisième stratégie envisagée concerne l'utilisation de ligands chiraux, complexés au catalyseur ou à un co-catalyseur tel qu'un acide de Lewis. Cette modification pourrait permettre un contrôle de la diastéréosélectivité mais aussi, éventuellement, un contrôle de l'énantiosélectivité. Ainsi, l'influence de différents ligands a été étudiée en fonction du catalyseur.

3.1.3.1 Ligand chiral sur le catalyseur

Afin de contrôler la stéréosélectivité de la réaction, la première stratégie envisagée a été d'utiliser un complexe chiral. D'après l'étude précédemment réalisée sur les cobalts ligandés, le ligand doit être préférentiellement une bis-imine, les phosphines diminuant la formation du produit désiré. Ainsi, la *N,N'*-dibenzylidène cyclohexyldiimine (**L23**, Schéma 97) a été sélectionnée comme ligand du cobalt. Cependant la présence du ligand chiral ne modifie pas la diastéréosélectivité de la réaction.

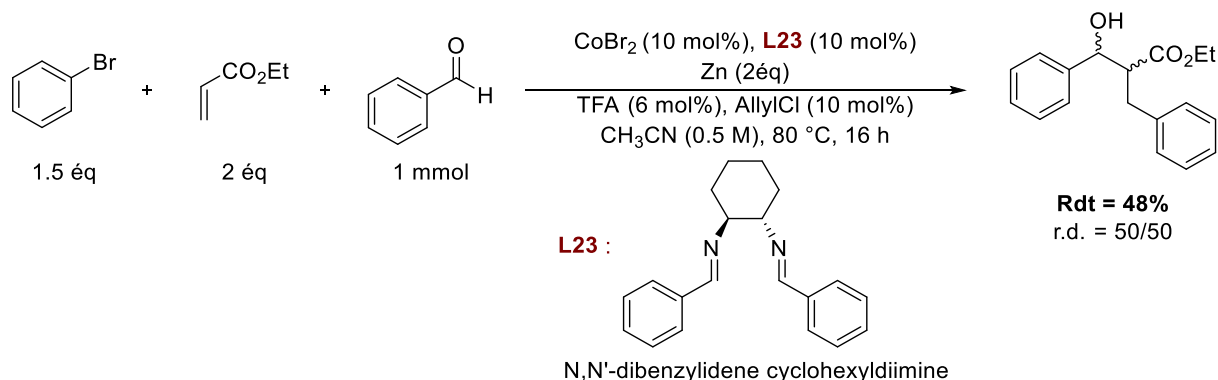


Schéma 97 : Essai de réaction à trois composant avec un cobalt complexé au ligand chiral L23.

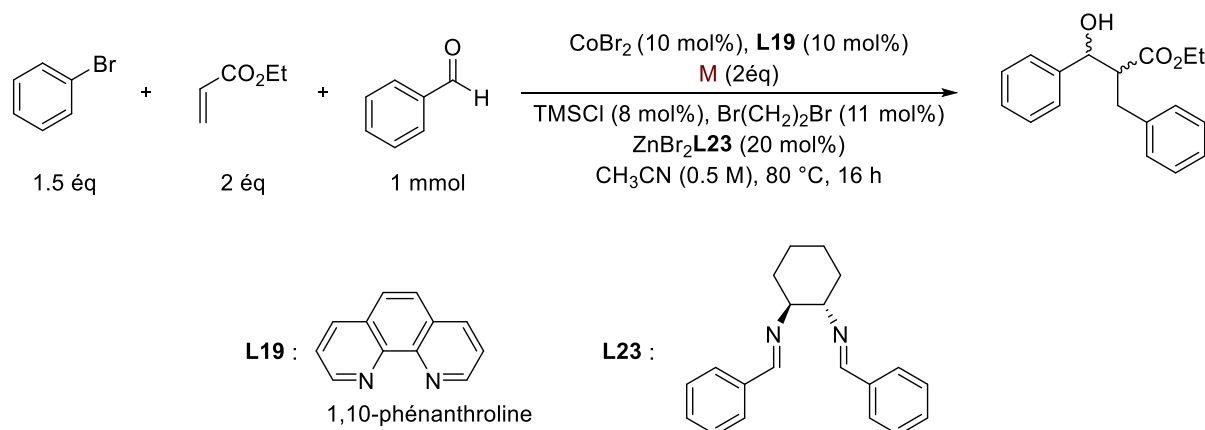
3.1.3.2 Co-catalyse par des acides de Lewis chiraux

La 3CR impliquant la création des atomes de carbone asymétrique lors de l'étape d'aldolisation ou de Mannich, nous avons envisagé l'utilisation d'une co-catalyse par des acides de Lewis chiraux afin d'évaluer son effet sur le contrôle de la stéréosélectivité.

Dans un premier temps, l'optimisation de la réaction a été réalisée afin d'obtenir les conditions optimales pour l'utilisation conjointe du complexe de cobalt et d'un acide de Lewis.

Le choix d'utiliser un cobalt ligandé permet d'éviter les possibles échanges de ligand entre le zinc et le cobalt seul. De plus, l'utilisation d'un sel de zinc ligandé comme acide de Lewis permet de rester dans des conditions similaires aux conditions optimisées de la réaction, ces dernières impliquant la présence de sels de zinc formés *in situ* par oxydation du zinc.

Tableau 27 : Test de différents réducteurs du cobalt.



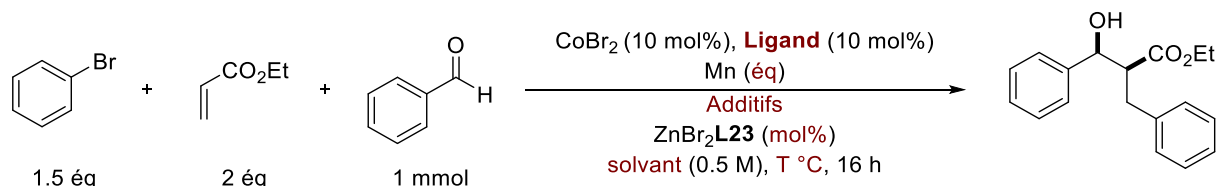
Entrée	M	Rdt (%)	r.d. (%)
1	Zn	42	52/48
2	Mn	56	81/19
3	Fe	0	/
4	Sn	0	/
5	In	0	/
6	NaBH ₃ CN	0	/

L'étude a d'abord porté sur les réducteurs. Nous avons évalué des réducteurs permettant la génération de Co^I et dont les sels seraient des acides de Lewis moins coordinants que l'acide de Lewis ajouté. L'utilisation du zinc comme réducteur du cobalt permet d'obtenir le produit désiré mais la diastéréosélectivité reste faible (Tableau 27, entrée 1), ce résultat pouvant s'expliquer par la formation de ZnBr₂ qui va rentrer en compétition avec ZnBr₂.L23 introduit comme acide de Lewis. L'acidité de Lewis de ZnBr₂ doit être plus forte que celle du zinc ligandé, ce qui explique la non-stéréosélectivité de la réaction. Pour résoudre ce problème, d'autres réducteurs ont été choisis (entrées 2-5). Dans ces conditions, seul le manganèse a permis de réaliser la réaction, les autres métaux ne conduisant à aucune réaction. De plus, un rendement correct est obtenu mais surtout un bon contrôle de la stéréosélectivité est observé avec un bon excès diastéréoisomérique (entrée 2). Il est important de noter que le diastéréoisomère majoritairement obtenu dans ces conditions est le composé *syn*. Enfin un réducteur non métallique a été utilisé dans la réaction mais le produit désiré n'a pas été obtenu (entrée 6). Ainsi, en ce qui concerne le réducteur, l'utilisation d'un réducteur fort est

obligatoire pour pouvoir réduire le cobalt ligandé et permet l'emploi d'acide de Lewis chiral dans la réaction.

A partir de ce résultat, les conditions opératoires ont été évaluées.

Tableau 28 : Optimisation des conditions opératoires.

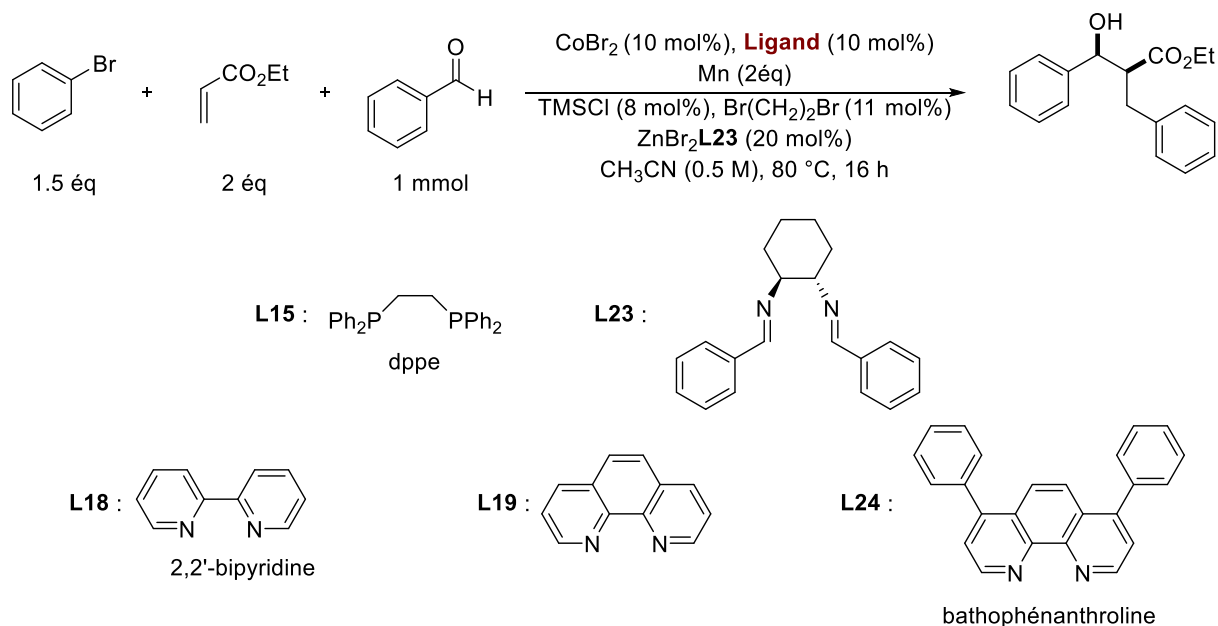


Entrée	Ligand	ZnBr ₂ (mol%)	Mn (éq)	Additifs (éq)	T °C	Solvant	Rdt (%)	r.d. (%)
1	L19	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	80	CH ₃ CN	56	81/19
2	L19	50	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	80	CH ₃ CN	47	81/19
3	L19	20	1	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	80	CH ₃ CN	28	70/30
4	L19	20	2	Aucun	80	CH ₃ CN	0	/
5	L19	20	2	TFA (13)	80	CH ₃ CN	37	79/21
6	L19	20	2	TMSCl (8)	80	CH ₃ CN	62	77/23
7	L19	20	2	Br(CH₂)₂Br (11)	80	CH ₃ CN	0	/
8	Aucun	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	0	CH ₃ CN	0	/
9	Aucun	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	25	CH ₃ CN	50	60/40
10	L19	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	120	CH ₃ CN	0	/
11	L19	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	80	THF	28	75/25
12	L19	20	2	TMSCl (8)+ Br(CH ₂) ₂ Br (11)	80	DMF	0	/

L'augmentation de la quantité d'acide de Lewis n'a aucun effet sur la diastéréosélectivité de la réaction et il y a une diminution du rendement (Tableau 28, entrée 2). La diminution du réducteur a un effet négatif sur la réaction entraînant une diminution du rendement ainsi que de la diastéréosélectivité (entrée 3). L'absence d'additif dans la réaction n'aboutit pas à la formation du produit désiré ce qui montre l'importance de l'activation du réducteur afin de pouvoir réduire le cobalt ligandé (entrée 4). L'utilisation de l'acide trifluoroacétique diminue fortement le rendement (entrée 5). En revanche, la présence de chlorotriméthylsilane qui est

un activateur plus doux permet d'obtenir un bon rendement mais l'emploi du chlorotriméthylsilane seul a tendance à diminuer l'excès diastéréoisomérique (entrée 6). Enfin, l'utilisation de 1,2-dibromoéthane seul ne permet pas de réaliser la réaction montrant ainsi que la présence de chlorotriméthylsilane est indispensable (entrée 7). L'étude montre que l'utilisation des deux additifs (chlorotriméthylsilane et le 1,2-dibromoéthane) est le meilleur compromis afin d'avoir un rendement convenable tout en gardant un bon excès diastéréoisomérique. L'effet de la température a également été étudié pour voir son impact sur la diastéréosélectivité (entrées 8-10). Pour les températures inférieures à 80 °C, l'utilisation du cobalt seul est obligatoire car le complexe n'est pas actif à ces températures. A 0 °C, aucune réaction n'a lieu (entrée 8) et à température ambiante, le produit est obtenu dans le même ordre de rendement qu'à 80 °C mais avec un excès diastéréoisomérique plus faible (entrée 9). En présence du cobalt ligandé et en augmentant la température à 120 °C, une inhibition de la réaction a lieu s'expliquant par la dégradation de certains composés à cette température. Enfin le changement de solvant a été étudié montrant que l'utilisation de l'acétonitrile permet une réaction plus efficace que les autres solvants (entrées 1, 7 et 8). Cependant, il peut être observé que la réaction fonctionne dans le THF qui n'avait jusqu'ici montré aucune réactivité.

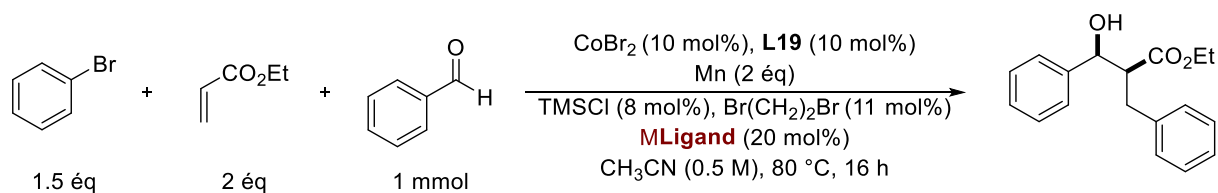
L'effet du ligand du cobalt a ensuite été évalué.

Tableau 29 : Effet du ligand du cobalt.


Entrée	Ligand	Rdt (%)	r.d. (%)
1	Aucun	32	82/18
2	L19	56	81/19
3	L23	56	80/20
4	L15	38	83/17
5	L18	44	81/19
6	L24	51	79/21

L'utilisation du cobalt sans ligand conduit au produit désiré avec un bon excès diastéréoisomérique (r.d. = 82/18) mais le rendement chute à 32% (Tableau 29, entrée 1), ce qui peut être dû à une dégradation du cobalt en l'absence de ligand à cette température. L'utilisation du même ligand chiral sur le cobalt n'affecte pas le rendement de la réaction ce qui semble signifier qu'aucun échange ne se fait entre le cobalt et le zinc ligandé (entrée 3) mais que la stabilisation du cobalt par un ligand est cruciale. La dppe (ligand diphosphine) permet également un bon contrôle de la diastéréosélectivité (r.d. = 83/17) mais le rendement obtenu est faible (38%) (entrée 4). Enfin la rigidité ainsi que l'encombrement du ligand ont été étudiés (entrées 2, 5 et 6). Cette étude montre que l'apport de rigidité au sein du cycle permet d'obtenir un meilleur rendement mais l'encombrement diminue légèrement la stéréosélectivité de la réaction ainsi que le rendement.

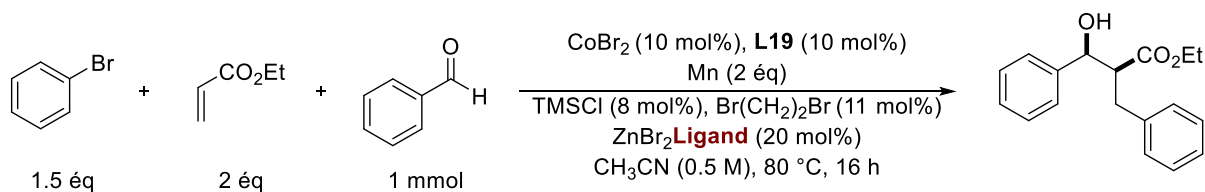
Une fois le ligand du cobalt choisi, différents acides de Lewis ont été testés.

Tableau 30 : Test de différents sels métalliques comme acide de Lewis.

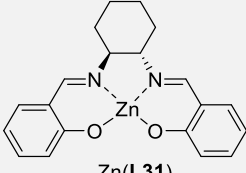
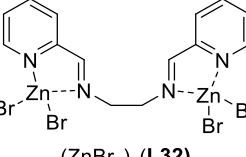
Entrée	M	Ligand	Rdt (%)	r.d. (%)
1	ZnBr ₂	L23	56	81/19
2	ZnCl ₂	L23	54	81/19
3	Zn(OTf) ₂	L23	40	79/21
4	CuBr ₂	L23	61	70/30
5	CuBr	L23	43	79/21
6	Ti(OEt) ₄	L23	43	81/19
7	Ti(Cp) ₂ Cl ₂	Aucun	0	0
8	FeBr ₂	L23	0	0
9	Sc(OSO ₂ CF ₃) ₃	Aucun	0	0
10	Y(OSO ₂ CF ₃) ₃	Aucun	0	0

Les sels de zinc halogénés permettent d'obtenir des résultats similaires en termes de rendement et de diastéréosélectivité (Tableau 30, entrées 1-2). Le changement de l'halogène par le triflate diminue le rendement montrant ainsi l'importance d'un halogène comme contre-ion (entrée 3). L'utilisation de cuivre comme acide de Lewis a été testé avec soit un Cu^{II} qui permet l'augmentation du rendement mais un excès diastéréoisomérique diminué, soit un Cu^I qui diminue le rendement (entrées 4-5). Par ailleurs, le titane a été aussi utilisé en tant qu'acide de Lewis mais le rendement reste moyen et la diastéréosélectivité identique à celle du zinc (entrée 6). En revanche l'utilisation d'une autre source de titane ou d'autres acides de Lewis tels que le fer, le scandium ou l'yttrium n'a pas permis de réaliser la réaction (entrées 7-10).

La présence de sels de zinc halogénés comme acide de Lewis semble le meilleur compromis dans la réaction. La dernière analyse concerne le ligand sur l'acide de Lewis.

Tableau 31 : Effet du ligand sur l'acide de Lewis.


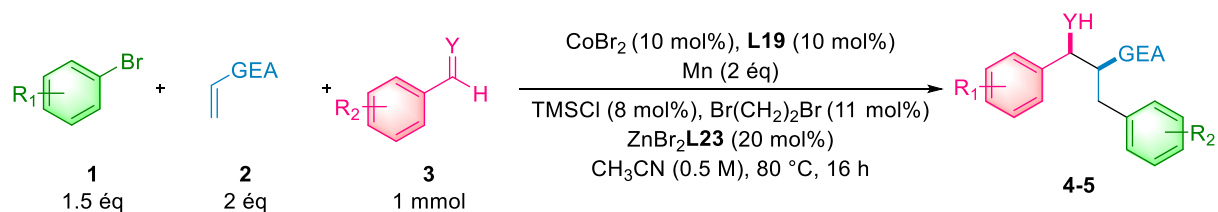
Entrée	Ligand	Rdt (%)	r.d. (%)
1	 ZnBr ₂ (L23)	56	81/19
2	 ZnBr ₂ (L25)	35	75/25
3	 ZnBr ₂ (L26)	61	79/21
4	 ZnBr ₂ (L27)	0	/
5	 ZnBr ₂ (L28)	34	79/21
6	 ZnBr(L29)	24	81/19
7	 ZnBr ₂ (L30)	67	53/47

8	 Zn(L31)	0	/
9	 (ZnBr ₂) ₂ (L32)	35	68/32

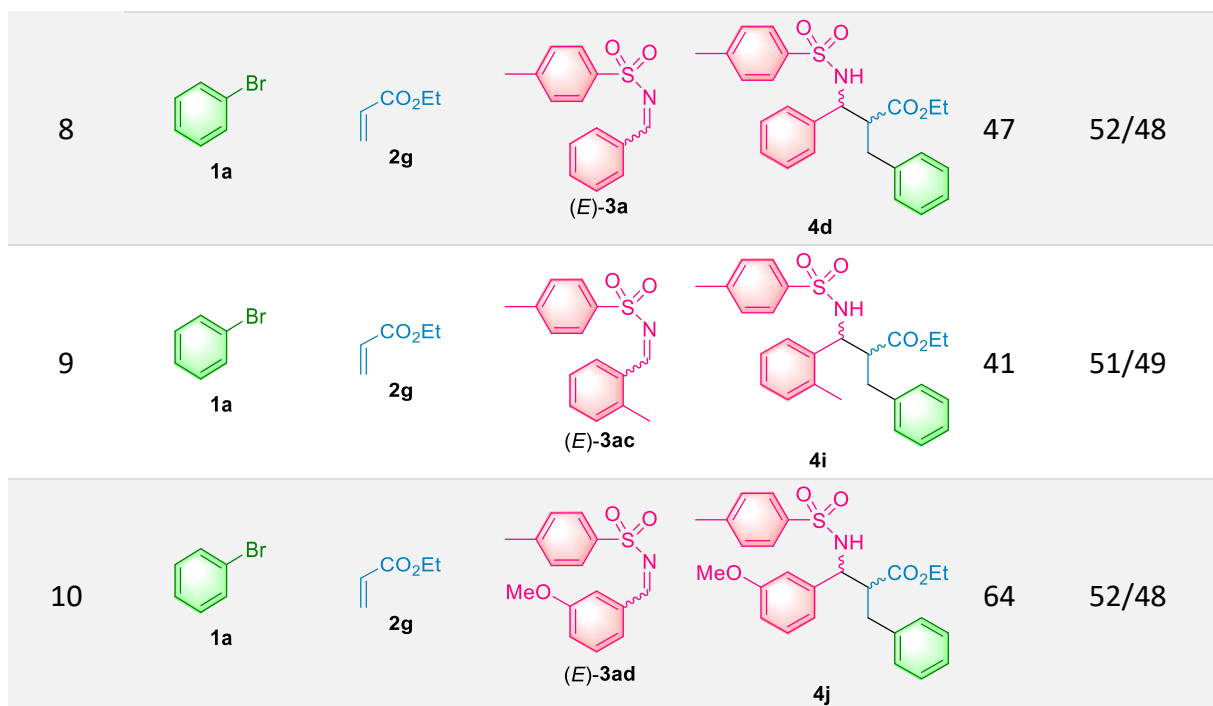
Pour les ligands de type L₂, l'apport d'encombrement sur les noyaux aromatiques du ligand se traduit par une diminution de la diastéréosélectivité (r.d. = 75/25) et du rendement (35%, Tableau 31, entrée 2). L'utilisation d'autres ligands tels que le ligand **L26** a permis d'obtenir les mêmes résultats qu'avec le **L23** (entrée 3). Pour les ligands diphosphine tels que le BINAP (**L27**), aucune réactivité n'est observée confirmant un effet négatif des phosphines dans la réaction (entrée 4). Le L-prolinol méthylé (**L28**) a été testé dans la réaction mais le rendement de la réaction diminue fortement (34%) qui peut s'expliquer par la présence de la fonction alcool sur le prolinol qui change la coordination au zinc (entrée 5). Pour remédier à ce problème, la formation d'un ligand type LX à partir du même ligand, permettant une autre coordination, a été réalisée, mais cela n'a eu pour effet que de diminuer le rendement (26%, entrée 6). Un ligand de type L₃ tel que le PyBox (**L30**) a été évalué permettant d'obtenir un bon rendement mais une diastéréosélectivité quasiment inhibée (r.d. = 53/47, entrée 7). En outre, l'utilisation d'un ligand L₂X₂ tel que le salen (**L31**) ne permet pas la réalisation de la réaction (entrée 8). Enfin, l'utilisation d'un complexe dinucléaire a permis l'obtention du produit désiré mais avec un faible rendement (35%) et une diminution de la diastéréosélectivité (r.d. = 68/32, entrée 9).

Ainsi, le ligand **L23** a été choisi car **L26** présente une plus faible stabilité. L'application de ces conditions à différents substrats a été réalisée afin d'étudier la généralité de ces conditions.

Tableau 32 : Etendue de la réaction.



Entrée	1	2	3	Produit	Rdt (%)	r.d. (%)
1					56	81/19
2					44	76/24
3					45	73/27
4					42	82/18
5					11	58/42
6					61	29/25/25/21
7					53	89/11



En ce qui concerne les dérivés bromés, la présence de groupes donneurs en *para* ou en *méta* fournit des rendements et des rapports diastéréoisomériques un peu plus faibles (Tableau 32, entrées 2-3). Pour les accepteurs de Michael, l'allongement de la chaîne alkyle des acrylates améliore légèrement la diastéréosélectivité (r.d. = 82/18) de la réaction mais diminue le rendement (42%, entrée 4). En revanche, l'utilisation de l'acrylonitrile donne de mauvais rendement (11%) et rapport diastéréoisomérique (r.d. = 58/42), peut-être à cause de la dégradation du produit à cette température (entrée 5). Par ailleurs, l'acrylate de (-)-menthyle a été utilisé dans la réaction et conduit au produit désiré avec un bon rendement (61%) mais le rapport diastéréoisomérique ne montre aucun effet de l'acide de Lewis chiral (entrée 6). Pour les électrophiles, la présence d'un groupe méthyle sur le benzaldéhyde permet d'obtenir un rendement convenable (53%) mais surtout augmente considérablement la diastéréosélectivité (r.d. = 89/11, entrée 7). Ainsi la présence d'un groupe encombrant en *ortho* de l'aldéhyde permet d'augmenter l'action de l'acide de Lewis grâce à l'encombrement stérique. Cependant l'utilisation d'imines en tant qu'électrophile ne permet pas d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités (entrées 8-10). La raison peut être le fait que les imines favorisent la formation du composé *anti* alors que la présence de l'acide de Lewis favorise la formation du composé *syn*. Par ailleurs, il est à noter que l'utilisation d'imines substituées est possible dans les conditions de réaction (entrées 9-10).

En conclusion, la mise en place de conditions générales pour la formation asymétrique de $\beta^{2,3}$ -hydroxyesters a été possible avec l'apport d'une co-catalyse par un acide de Lewis

chiral. En effet, cette modification permet de passer d'une diastéréosélectivité modeste à un rapport diastéréoisomérique allant jusqu'à 89/11 en faveur du produit *syn*.

3.2 Etude mécanistique de la 3CR

3.2.1 Tests préliminaires

Les résultats obtenus lors de l'étude de la stéréosélectivité de la réaction semblent montrer l'existence de deux mécanismes différents selon l'utilisation d'un catalyseur de cobalt complexé ou non. Afin d'obtenir des informations sur le déroulement de la réaction, différentes réactions à 2 composants ont été effectuées.

Tout d'abord, l'utilisation du bromobenzène en présence de l'acrylate d'éthyle a été évaluée dans les deux conditions (Schéma 98).

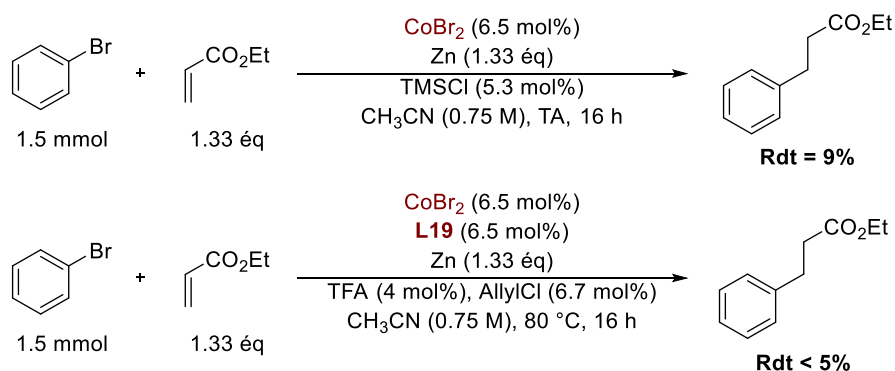


Schéma 98 : Réaction à deux composants avec le bromobenzène et l'acrylate d'éthyle dans les deux conditions.

Cette étude montre que dans les deux conditions utilisées, le produit d'addition a été formé mais avec de faibles rendements, ce qui laisse supposer la formation d'un énolate de Co.

Puis, le bromobenzène et le *p*-tolualdéhyde ont été mis en réaction afin d'observer les produits formés par les deux méthodes (Schéma 99).

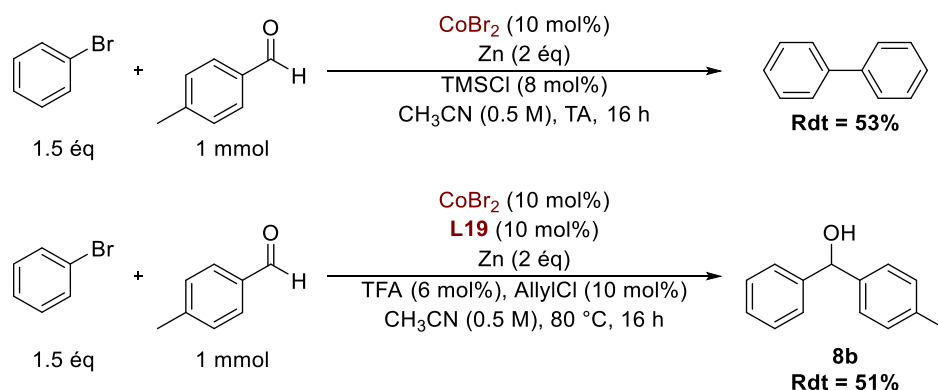


Schéma 99 : Réaction à deux composants avec le bromobenzène et le *p*-tolualdéhyde dans les deux conditions.

La méthode utilisant le cobalt seul aboutit majoritairement à la formation de biphényle (53%) et très peu de produit de couplage entre le bromobenzène et le *p*-tolualdéhyde est observé. Ce résultat confirme bien que la réaction d'addition de l'organométallique (organocobalt ou organozincique) sur l'aldéhyde est très lente. En revanche, l'utilisation des conditions avec le cobalt ligandé conduit essentiellement à la formation du produit de couplage (Barbier) entre le bromobenzène et le *p*-tolualdéhyde (51%).

Enfin, la réaction entre le *p*-tolualdéhyde et l'acrylate d'éthyle a été étudiée dans les deux conditions (Schéma 100).

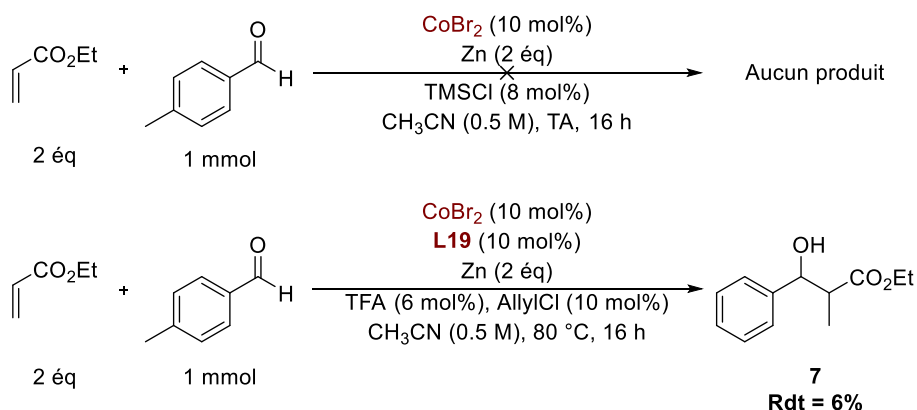


Schéma 100 : Réaction à deux composants entre l'acrylate d'éthyle et le benzaldéhyde dans les deux conditions.

En l'absence de ligand sur le cobalt, il n'y a aucune réaction entre le *p*-tolualdéhyde et l'acrylate d'éthyle et les réactifs ne sont pas altérés. Cependant dans les conditions utilisant un ligand sur le cobalt, la réaction conduit à la formation d'un produit de couplage entre l'acrylate d'éthyle et le *p*-tolualdéhyde. De plus, l'utilisation d'un complexe cobalt porphyrine dans la réaction multicomposants a conduit à la formation du même sous-produit (Schéma 101).

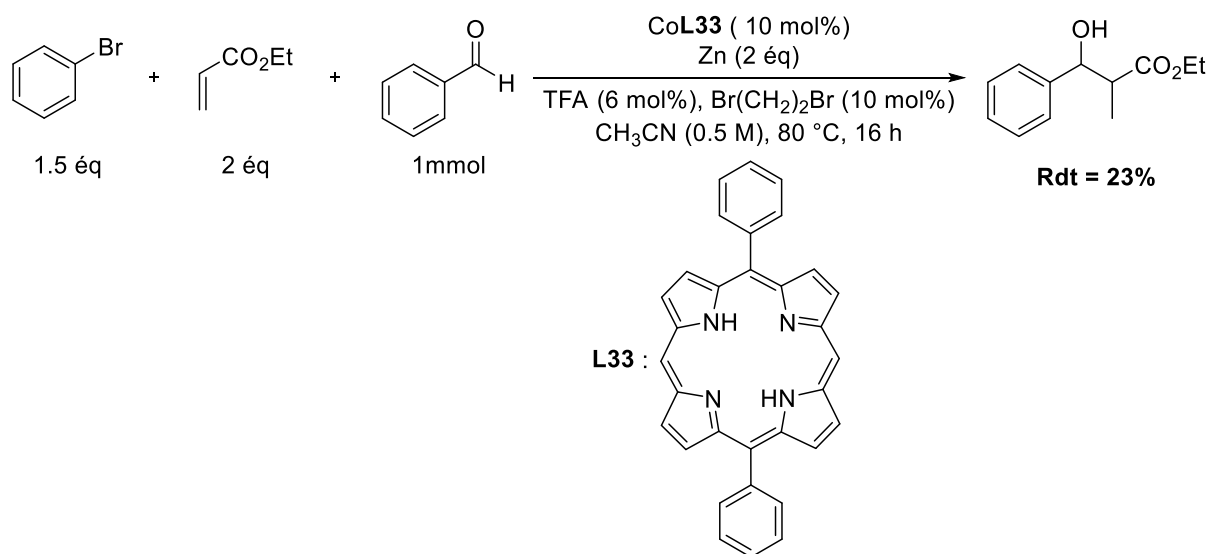


Schéma 101 : Utilisation de la porphyrine comme ligand du cobalt.

Enfin, il convient de noter que la réaction entre un énolate de zinc, formé par addition de PhZnBr sur l'acrylate d'éthyle, et le benzaldéhyde ne donne pas le produit désiré (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

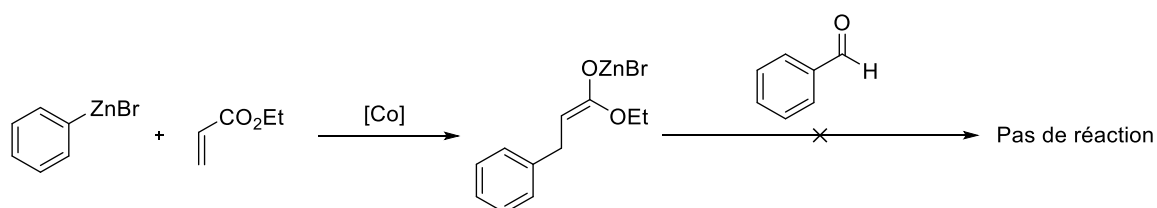


Schéma 102 : Réaction en deux étapes avec formation de l'énolate de zinc intermédiaire.

3.2.2 Mécanisme proposé

En se basant sur les données de la littérature, la réaction effectuée en présence du système CoBr_2/Zn doit faire intervenir un mécanisme $\text{Co}^{\text{I}}/\text{Co}^{\text{III}}$ (Schéma 103).

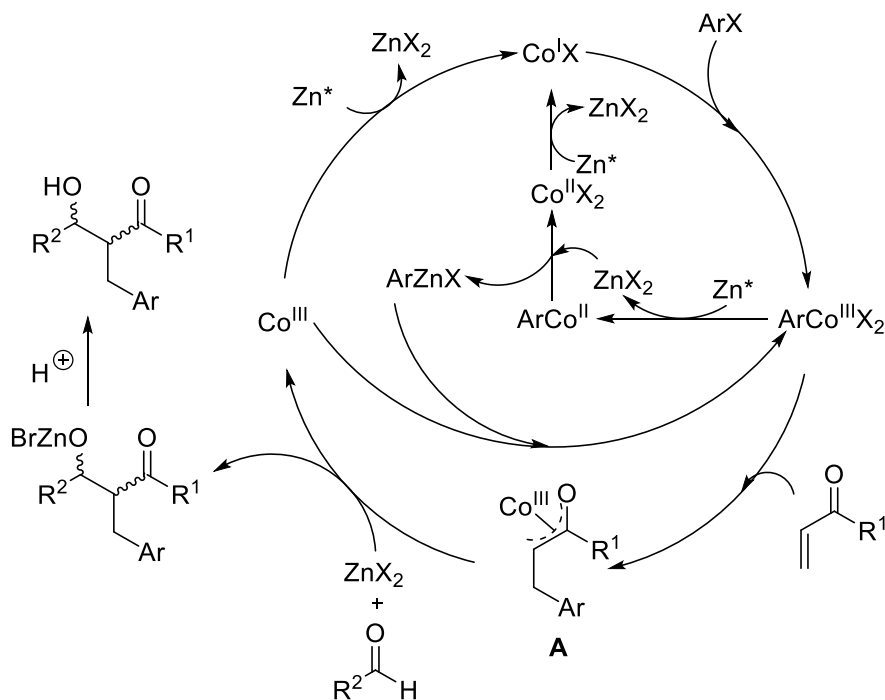


Schéma 103 : Mécanisme possible pour l'emploi de cobalt sans ligand.

De manière classique, la réduction du $\text{Co}^{\text{II}}\text{X}_2$ en $\text{Co}^{\text{I}}\text{X}$ permet d'obtenir l'espèce active qui va ensuite être impliquée dans une addition oxydante sur le dérivé halogéné générant l'espèce $\text{ArCo}^{\text{III}}\text{X}_2$. Comme proposé par Gosmini,⁹³ Ellman¹²² et Cheng,⁹⁴ l'espèce formée devrait réagir avec l'accepteur de Michael par addition conjuguée permettant ainsi d'obtenir l'intermédiaire **A**, où le Co peut être lié à l'O ou au C en α (Schéma 103). Il y aurait ensuite transmétalement et addition sur l'aldéhyde avec ZnBr_2 pour conduire au produit et à l'espèce Co^{III} , qui pourra être réduite une nouvelle fois par le zinc pour redonner l'espèce active et continuer le cycle catalytique. De plus, la réaction étant également possible avec un organozincique, celui-ci pourrait réagir par transmétalement avec Co^{III} pour conduire à l'espèce $\text{ArCo}^{\text{III}}\text{X}_2$ qui poursuivrait le cycle catalytique. Enfin, dans de l'utilisation d'un cobalt complexé, la réaction employant des dérivés halogénés nécessite un chauffage car le cobalt est non seulement stabilisé par complexation avec l'acrylate mais également avec le ligand introduit.

La formation du sous-produit **7** observé dans certains cas pourrait être dû à un cycle catalytique alternatif impliquant un intermédiaire de type cobaltacycle, issu de la réaction entre le Co^{I} , l'accepteur de Michael et l'électrophile (Schéma 104).

¹²² J. A. Boerth, J. R. Hummel, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12650-12654.

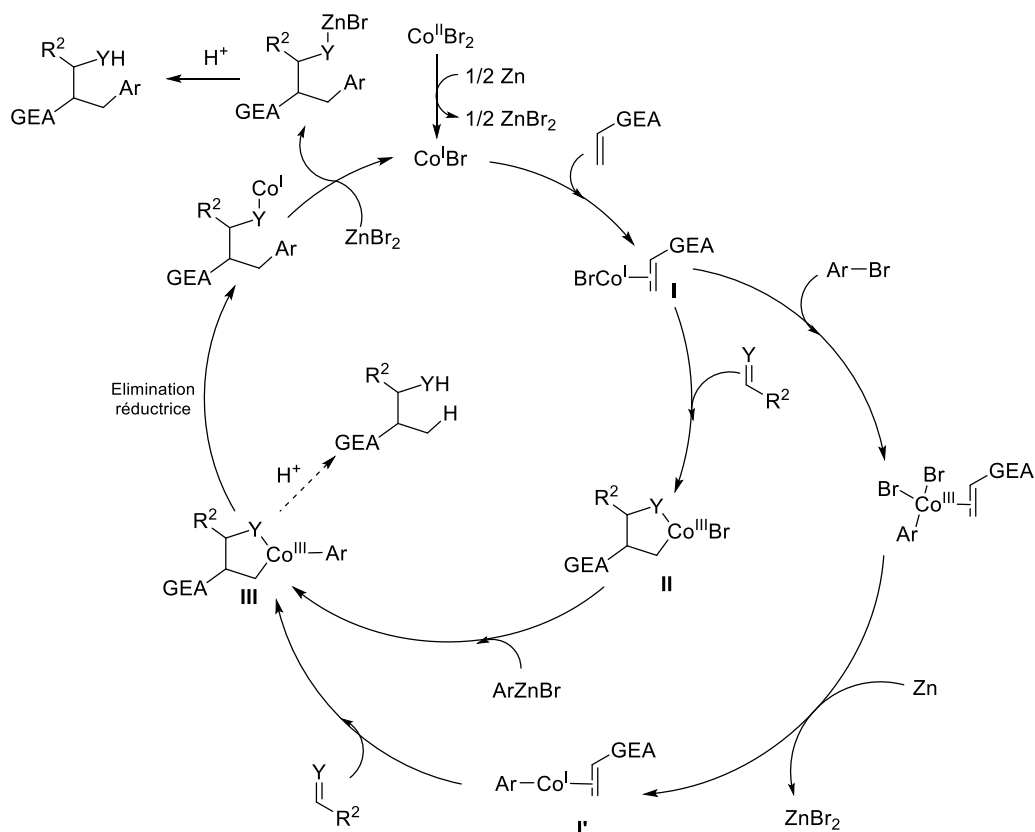


Schéma 104 : Mécanisme possible de la 3CR en présence d'un complexe de cobalt.

De la même manière, le cycle catalytique est initié par la génération de Co^{I} dans le milieu réactionnel et ce dernier est coordonné à l'acrylate. Selon les conditions utilisées, deux voies sont possibles :

- soit ce complexe réagit avec l'électrophile pour conduire au cobaltacycle **II** qui subit une transmétallation avec l'organozincique pour conduire à l'intermédiaire **III**.
- soit ce complexe effectue une séquence addition oxydante/réduction pour former **I'** qui réagit alors avec l'électrophile pour donner **III**.

Enfin, l'élimination réductrice de **III** conduit à l'alcoolate de cobalt qui subit une transmétallation avec ZnBr_2 pour conduire au produit désiré et régénérer le Co^{I} . La formation du sous-produit **7** serait issue de la protonation de l'intermédiaire **III**, due au fait que l'élimination réductrice de **III** est lente en présence du ligand.

Enfin, la possibilité d'un mécanisme radicalaire peut également être envisagée. En effet, des réactions réalisées en présence de TEMPO conduisent à une inhibition totale dans le cas de l'utilisation d'un cobalt complexé alors qu'il n'a pas d'influence sur la réaction sans ligand. Bien qu'aucun produit issu d'une réaction avec le TEMPO n'ait pu être isolé, l'écriture d'un mécanisme faisant intervenir une espèce Ar^\bullet est possible. Cependant, ces mécanismes radicalaires sont en général plutôt envisagés dans le cas de dérivés halogénés aliphatiques,

les dérivés halogénés aromatiques réagissant préférentiellement par des mécanismes ioniques.

3.2.3 Stéréosélectivité de la réaction

Dans l'hypothèse d'un état de transition fermé de type Zimmerman-Traxler, la configuration relative du produit obtenu dépendrait de la géométrie de l'énolate et de la nature de l'électrophile, l'utilisation d'imines conduisant à une diastéréosélectivité opposée à celle observée dans le cas de la réaction d'aldolisation (Schéma 105).

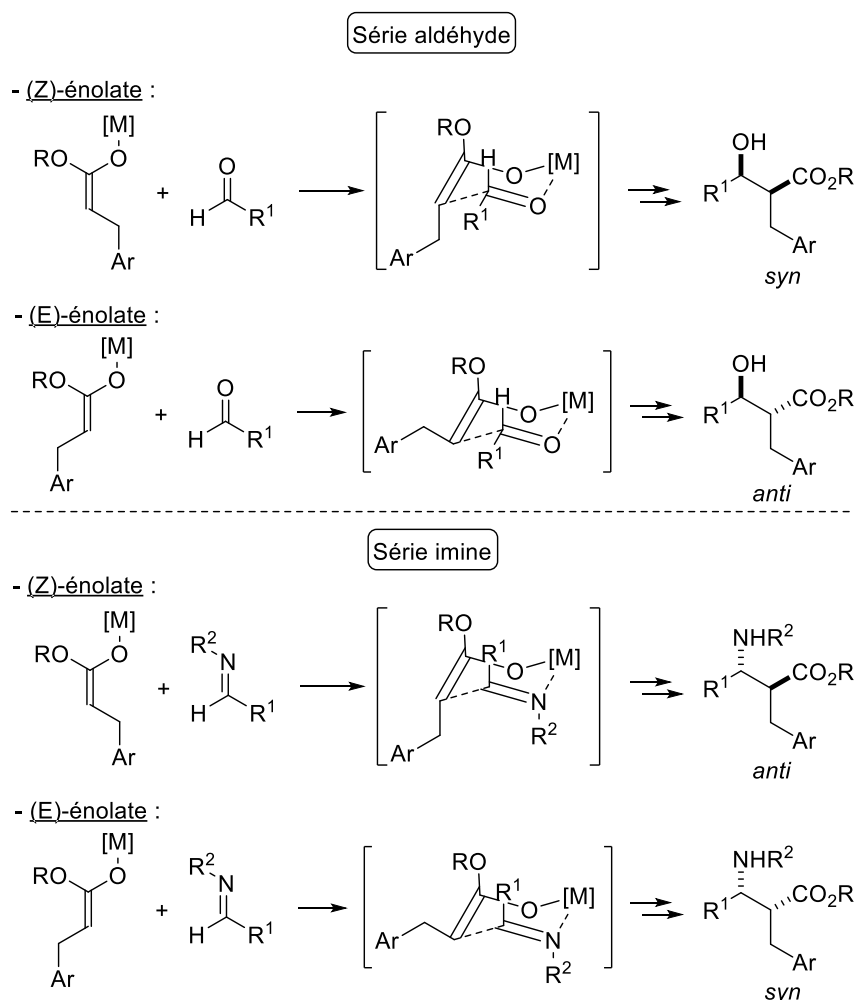


Schéma 105 : Etats de transition Zimmerman-Traxler ($M = \text{Zn}$ ou Co).

Le diastéréoisomère majoritaire du β -aminoester **4e** étant le composé *anti*, cela semble indiquer la formation préférentielle d'un énolate (Z) dans les conditions de la réaction. Un tel état de transition permet également d'expliquer les diastéréosélectivités supérieures observées dans le cas de l'imine protégée par un groupe 2-thiophènesulfonyle où une coordination supplémentaire pourrait s'établir (Figure 15).

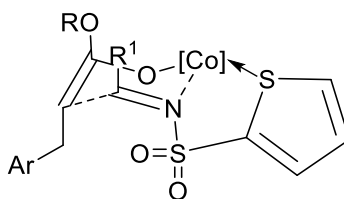


Figure 15 : Etat de transition possible dans le cas d'une imine protégée par un groupe 2-thiophène sulfonyl

Cependant, cette hypothèse n'a pas pu être corrélée aux résultats observés en série aldéhyde où, dans les mêmes conditions, seules de faibles diastéréosélectivités ont été observées.

Dans le cas de la co-catalyse par un acide de Lewis chiral, les β -hydroxyesters *syn* sont obtenus majoritairement, ce qui va également dans le sens d'un état de transition Zimmerman-Traxler impliquant un énolate (Z). En revanche, cette hypothèse n'explique alors pas les faibles niveaux de stéréosélectivité observés avec les imines dans ces conditions.

Ainsi, le passage par un état de transition de type Zimmerman-Traxler semble envisageable mais ne permet d'expliquer pas d'expliquer tous les résultats observés.

Dans un dernier chapitre, la description de nouvelles réactivités avec les conditions établies sera étudiée ainsi que l'utilisation des composés carbonyles $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés obtenus dans des réactions de post-condensation.

Chapitre 4

Extensions de la 3CR

Chapitre 4. Extensions de la 3CR

4.1 Réactions de post-condensation

Grâce aux réactions multicomposants, une grande diversité moléculaire peut être obtenue rapidement en variant les substrats. De plus, les squelettes moléculaires obtenus possèdent généralement plusieurs fonctions. Ils peuvent donc être utilisés dans des réactions de post-condensation, réactions effectuées sur les produits de RMC et qui permettent l'obtention de structures intéressantes (Figure 16).

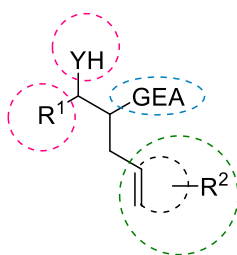


Figure 16 : Groupes fonctionnels présent sur les composés synthétisés.

Les composés carboxylés $\beta^{2,3}$ -fonctionnalisés sont des molécules très intéressantes pour des réactions de post-condensations. Ainsi, différentes transformations peuvent être envisagées avec ces substrats : des réactions de Diels-Alder avec un diène apporté par le dérivé halogéné ; des réactions de Heck entre l'alcène apporté par le dérivé halogéné et l'halogène porté sur l'électrophile ; des couplages ényne et des métathèses cyclisantes par l'apport de fonctions alcène et/ou alcyne ; des aminations ou des étherifications aromatiques entre une halogène et la fonction amine ou alcool du produit (Figure 17).

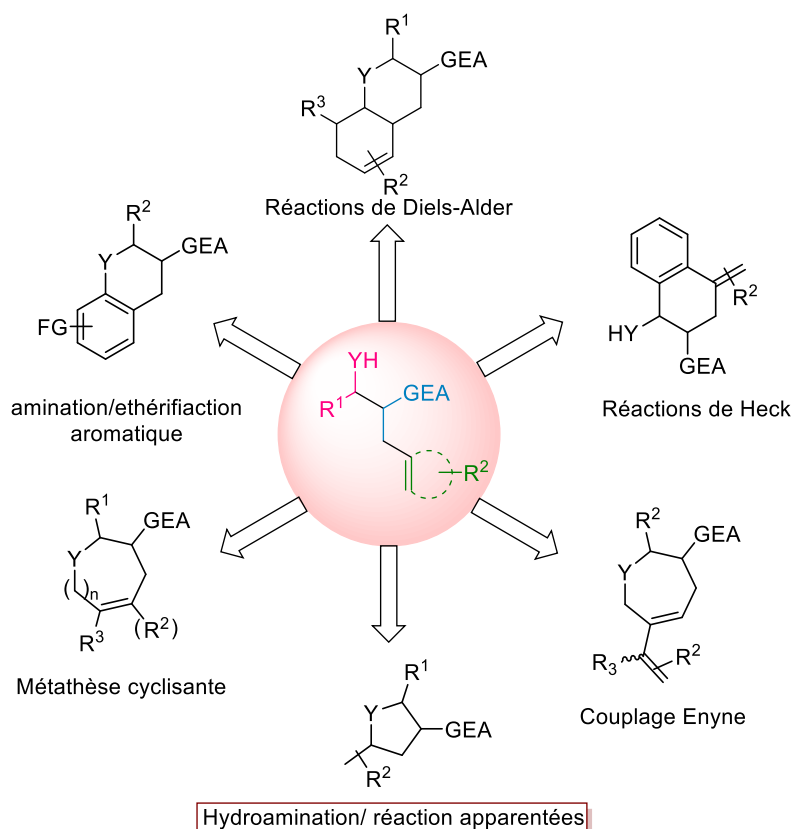


Figure 17 : Réactions de post-condensation possible à partir des β -fonctionnalisés carbonylés.

Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur les réactions d'hydroamination et les réactions apparentées telles que les iodoaminations ou iodoéthérifications. Pour obtenir les composés permettant ce type de post condensation, une réaction à trois composants a été réalisée entre le 2-bromopropène, l'acrylate d'éthyle et le benzaldéhyde ou une imine (Schéma 106).

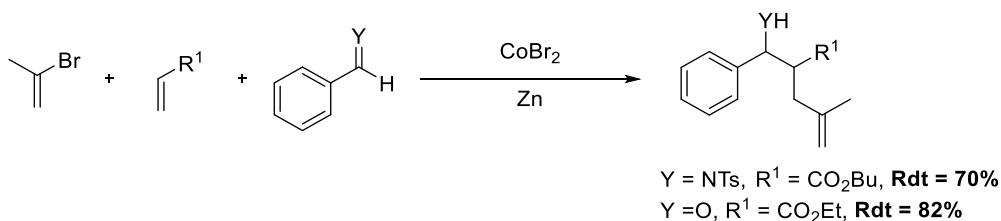
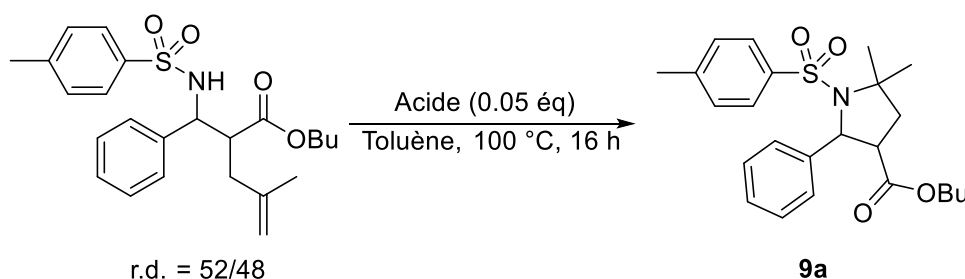


Schéma 106 : 3CR avec le 2-bromopropène.

4.1.1 Hydroamination

Pour entreprendre cette étude, la réaction d'hydroamination a été réalisée à l'aide d'une catalyse acide décrite dans la littérature¹²³. Ainsi, l'alcène va être activé par l'acide permettant d'obtenir le carbocation le plus stable (le plus substitué). Du fait de la grande électrophilie du carbocation, l'amine présente sur le substrat va pouvoir réagir avec ce dernier conduisant à la formation d'une pyrrolidine. Dans la réaction décrite par Hartwig, l'emploi de l'acide triflique a été choisi pour réaliser l'hydroamination. Afin d'optimiser au mieux la réaction, une analyse de différents acides a été faite.

Tableau 33 : Tests de différents acides pour l'hydroamination.



Entrée	Acide	Rdt (%)	r.d.
1	TfOH	30	100/0
2	H ₂ SO ₄	33	100/0
3	TFA	0	/

L'utilisation d'acide triflique permet l'obtention du produit avec un rendement de 30% et une diastéréosélectivité totale (Tableau 33, entrée 1). Puis, l'utilisation de l'acide sulfurique permet également l'hydroamination avec un rendement similaire à l'acide triflique et une diastéréosélectivité identique (entrée 2). Enfin, l'utilisation de l'acide trifluoroacétique dans la réaction d'hydroamination ne conduit pas au produit cyclisé (entrée 3). Ce résultat peut être expliqué par une acidité plus faible. Pour des raisons de coût, le choix de l'acide sulfurique a été préféré pour la réaction d'hydroamination.

Le rendement étant assez faible, l'augmentation de l'acide à une charge stœchiométrique a été envisagée (Schéma 107).

¹²³ B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org.Lett* **2002**, 4, 1471-1474.

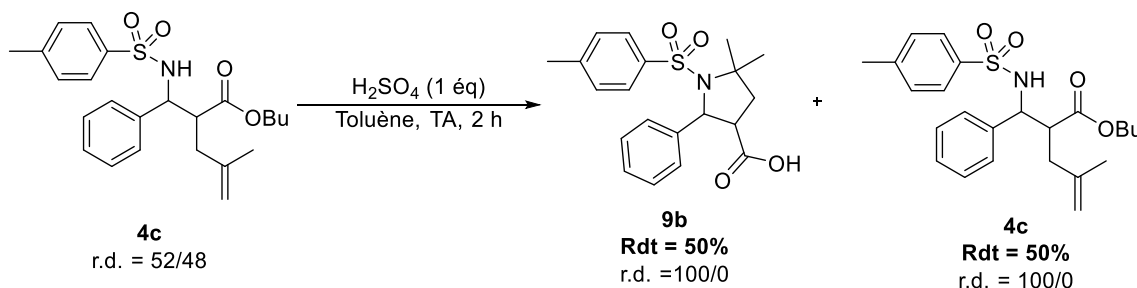
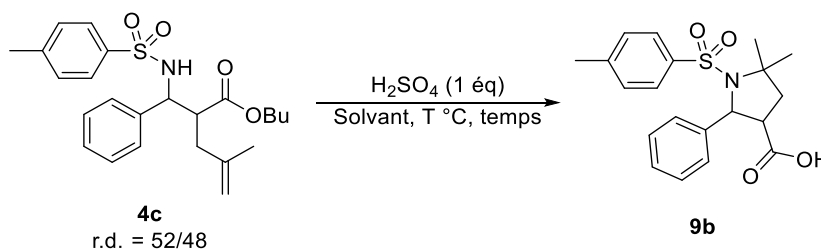


Schéma 107 : Test d'hydroamination avec la présence d'acide en quantité stœchiométrique.

La quantité stœchiométrique d'acide permet non seulement d'augmenter le rendement à 50%, mais il permet également de diminuer le temps de réaction et de réaliser la réaction à température ambiante tout en conservant la formation d'un diastéréoisomère. Cependant dans ces conditions, l'obtention de l'acide carboxylique est observée par hydrolyse de l'ester.

En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, il peut s'agir d'un effet du solvant. Ainsi pour confirmer cette hypothèse, une étude sur le solvant a été effectuée.

Tableau 34 : Effet du solvant.



Entrée	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	r.d.
1	Toluène	25	2	50	100/0
2	THF	60	3	0	/
3	Acétonitrile	25	4	40	53/47
4	MeOH	50	2	0	/

L'utilisation d'un solvant apolaire tel que le toluène conduit à la cyclisation du diastéréoisomère majoritaire (Tableau 34, entrée 1). Par ailleurs, l'utilisation d'un solvant polaire aprotique tel que le THF ne permet pas de réaliser la réaction d'hydroamination même avec une élévation de la température (entrée 2). En revanche, l'emploi de l'acétonitrile, qui est également un solvant polaire aprotique, a conduit à la cyclisation du $\beta^{2,3}$ -aminoester avec un rendement optimal de 40% au bout de 4 h (entrée 3). Cependant, la cyclisation des deux diastéréoisomères est observée avec un faible excès diastéréoisomérique (r.d. = 53/47). Enfin, le méthanol (solvant polaire protique) n'a pas conduit au produit désiré (entrée 4). Par

cette étude, le solvant joue un rôle déterminant dans la réaction pour le contrôle de la diastéréosélectivité.

Ainsi en fonction des besoins, les conditions peuvent être modulées pour conduire à des pyrrolidines portant une fonction acide ou ester.

4.1.2 Iodoamination

Dans la même idée de synthétiser des pyrrolidines fonctionnalisées, l'utilisation d'une réaction d'iodoamination a été envisagée afin d'apporter une nouvelle fonctionnalité et d'éviter les problèmes d'hydrolyse. Ainsi, la pyrrolidine désirée est obtenue avec un bon rendement de 66%. par action du diiode dans un mélange d'éther diéthylique et d'eau à -5 °C pendant quatre heures (Schéma 108).

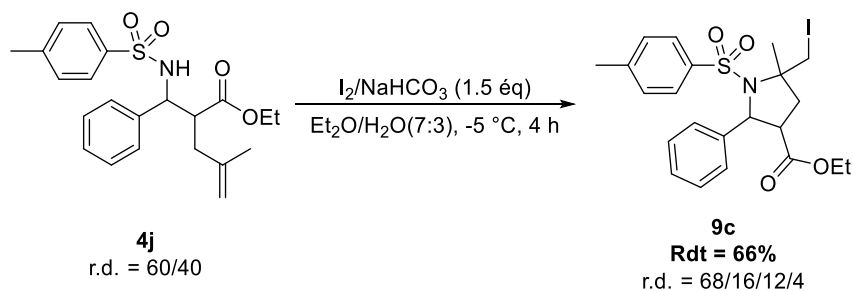


Schéma 108 : Réaction d'iodoamination.

De plus, ces conditions sont également applicables pour la synthèse de tétrahydrofuranes densément substitués. Ainsi, le $\beta^{2,3}$ -hydroxyester (**5p**) conduit au produit désiré avec un bon rendement de 62% après 16 h. Par ailleurs, en partant d'un seul diastéréoisomère, la réaction confère un bon contrôle de la stéréosélectivité du nouveau centre asymétrique formé (Schéma 109).

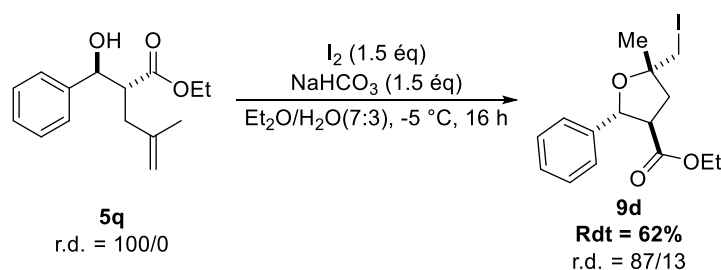


Schéma 109 : Réaction d'iodoétherification.

Comme le montre ces résultats, les composés carboxylés β -fonctionnalisés sont des substrats de choix pour la réalisation de réactions de post-condensation. En effet, il a été démontré

qu'ils pouvaient être facilement convertis en pyrrolidines ou en tétrahydrofuranes densément substitués.

4.2 Réaction de Barbier catalysée au cobalt

L'addition de réactifs de Grignard sur des doubles liaisons polarisées (carbonyle ou imine) est une méthode efficace pour la création d'alcools ou d'amines substitués. Cependant, elle requiert la préparation de ces réactifs qui, de plus, possèdent une faible tolérance fonctionnelle (Schéma 110).



Schéma 110 : Réaction générale utilisant un organométallique préformé.

Il est possible de contourner la préformation de l'espèce organométallique en la générant *in situ* selon des conditions dites de Barbier. Cependant, cette approche ne solutionne pas le problème de la compatibilité fonctionnelle. Alternativement, l'utilisation d'espèces organométalliques plus douces telles que les acides boroniques est possible en utilisant une catalyse par un métal de transition mais elle nécessite cependant la formation de l'acide boronique. L'emploi d'une catalyse par le rhodium ou le cobalt confère de plus un meilleur stéréocontrôle de la réaction (Schéma 111).¹²⁴

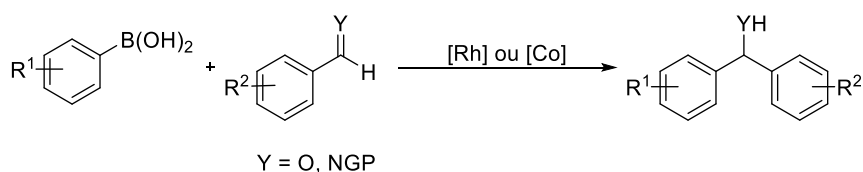


Schéma 111 : Utilisation d'acide boronique pour le couplage croisé réducteur.

Ainsi, une méthode plus éco-compatible consisterait à utiliser une espèce organométallique douce générée *in situ*. L'utilisation de conditions réductrices pour une telle réaction de Barbier permettrait ainsi de développer un nouveau couplage réducteur entre deux électrophiles (Schéma 112).^{82,125}

¹²⁴ a) D. J. Weix, Y. Shi, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092-1093. b) J. Karthikeyan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461-10463.

¹²⁵ D. A. Everson, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4793-4798.

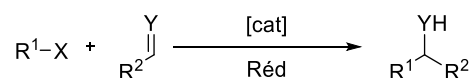
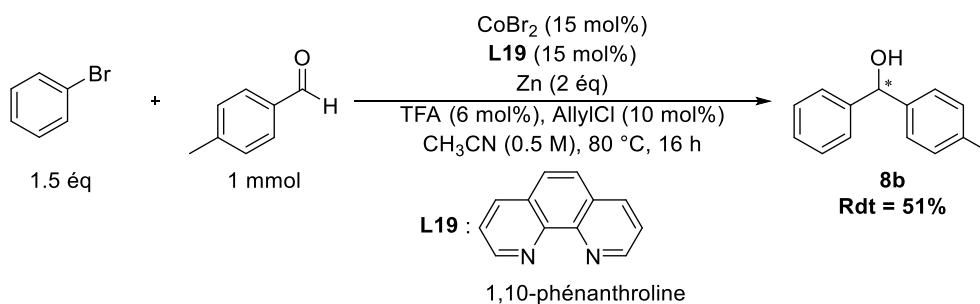


Schéma 112 : Réaction générale de couplage en présence d'un carbonyle ou une imine.

Une telle approche a déjà été envisagée mais seulement en utilisant une catalyse au nickel en présence de zinc comme réducteur.¹²⁶ En ce qui concerne l'utilisation d'une catalyse au cobalt, Gosmini a démontré que l'addition de sels de cobalt à une mélange d'organozincique et d'aldéhyde permettait d'accélérer significativement ce processus très lent par ailleurs. Cependant, pour réaliser cette réaction, seule l'utilisation de dérivés halogénés substitués par des groupes électroattracteurs fonctionne dans la réaction.¹²⁷

Au cours de l'étude mécanistique de la 3CR, il a été noté que la réaction entre le bromobenzène et le *para*-tolualdéhyde permet d'obtenir le produit de couplage désiré avec un rendement correct (Schéma 113).

Schéma 113 : Réaction de Barbier entre le bromobenzène et le *para*-tolualdéhyde.

Suite à la découverte de cette réaction, une étude a été réalisée afin de se rendre compte de l'étendue de la réaction.

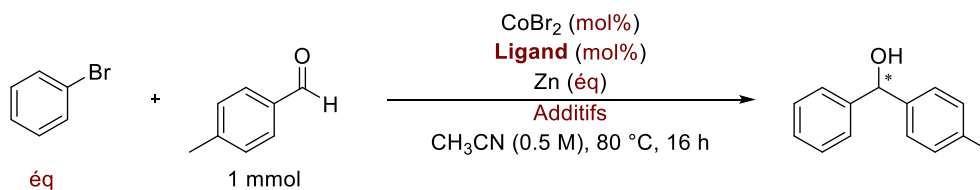
4.2.1 Optimisation de la réaction

Pour réaliser cette optimisation, la réaction entre le bromobenzène et le *para*-tolualdéhyde a été choisie comme réaction modèle. Ainsi plusieurs paramètres ont pu être testés afin de voir leur impact sur la réaction. Les réactions ont été analysées par CPG et les rendements sont déterminés grâce la présence d'un étalon interne.

¹²⁶ a) K. K. Majumdar, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2295-2298. b) D. K. Rayabarapu, H.-T. Chang, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2991-2996. c) J.-Q. He, C. Chen, W.-B. Yu, R.-R. Liu, M. Xu, Y.-J. Li, J.-R. Gao, Y.-X. Jia, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2805-2808. d) W.-W. Chena, M.-H. Xu, G.-Q. Lina, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7508-7511. e) J.-G. Lei, R. Hong, S.-G. Yuan, G.-Q. Lin, *Synlett* **2002**, 927-930.

¹²⁷ a) C. Gosmini, J. Périchon, Method of preparation an alcohol from a halogenoaromatic compound and an aldehyde, WO 2005/105730, 10 novembre **2005**. b) D. Glynn, J. Shannon, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1053-1060.

Tableau 35 : Optimisation de la réaction de Barbier.



Entrée	[Co] (mol%)	Ligand	Lg (mol%)	Zn (éq)	Additifs (mol%)	PhBr (éq)	Rdt (%)
1	15	L19	15	2	TFA (10), AllylCl (15)	1.5	55
2	15	Non	0	2	TFA (10), AllylCl (15)	1.5	0
3	15	L19	15	2	TFA (10)	1.5	10
4	10	L19	10	2	TFA (10), AllylCl (15)	1.5	52
5	5	L19	5	2	TFA (10), AllylCl (15)	1.5	0
6	15	L19	15	2	TFA (10), AllylCl (15)	1.1	<5
7	10	L19	10	2	TFA (10), AllylCl (15)	2	32
8	10	L19	10	2	TFA (10), AllylCl (15), AlCl₃ (100)	1.5	0
9	10	L19	10	2	TFA (10), AllylCl (15), Dowex (100)	1.5	0
10	10	L19	10	2	TFA (10), AllylCl (15), TMSCI (100)	1.5	31
11	10	L19	10	4	TFA (10), AllylCl (15)	1.5	69

L'augmentation des quantités d'additifs a été effectuée au départ pour des raisons de simplicité de prélèvement. Le rendement étant légèrement meilleur, ces quantités ont été conservées par la suite (Tableau 35, entrée 1). Puis, la nécessité du ligand sur le cobalt a été vérifiée (entrée 2). De plus, le retrait du chlorure d'allyle entraîne une diminution assez importante du rendement montrant qu'il est essentiel pour limiter la réaction de réduction de l'organométallique (entrée 3). Par ailleurs, la variation de la quantité du complexe de cobalt a aussi été évaluée indiquant que la diminution à 10 mol% de catalyseur permet d'obtenir un rendement similaire qu'avec 15 mol% de catalyseur (entrée 4). Cependant la charge catalytique ne peut pas être diminuée à 5 mol% car la réaction est alors totalement inhibée (entrée 5). La variation de la stœchiométrie du dérivé halogéné a été étudiée démontrant que la diminution à 1.1 équivalents entraîne une chute du rendement

quasi-totale (entrée 6). D'autre part, l'élévation à 2 équivalents a également un effet négatif car il diminue le rendement de 20% (entrée 7). Ainsi l'utilisation de 1.5 équivalents de dérivé halogéné semble le meilleur compromis pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement. Afin d'augmenter le rendement, d'autres additifs tels que AlCl_3 (comme acide de Lewis) et la Dowex (comme acide de Bronsted supporté) ont été ajoutés mais leur présence inhibe totalement la réaction (entrées 8-9). L'utilisation de chlorotriméthylsilane en quantité stœchiométrique pour piéger l'alcoolate formé diminue fortement le rendement (31%, entrée 10). Enfin, il a été trouvé que l'augmentation de la quantité de zinc à 4 équivalents permet d'obtenir le produit désiré avec un excellent rendement de 88% (entrée 11).

Afin de démontrer la généralité et l'utilité de ce protocole, la variation de l'échelle a été contrôlée pour voir si le système est également efficace à plus grande échelle. Ainsi la réaction réalisée sur 5 mmol de réactif limitant avec 2 équivalents de zinc, conduit au produit désiré avec un rendement de 61% (Schéma 114). Le rendement obtenu est légèrement meilleur que celui à 1 mmol ce qui peut s'expliquer par une meilleure agitation du mélange hétérogène.

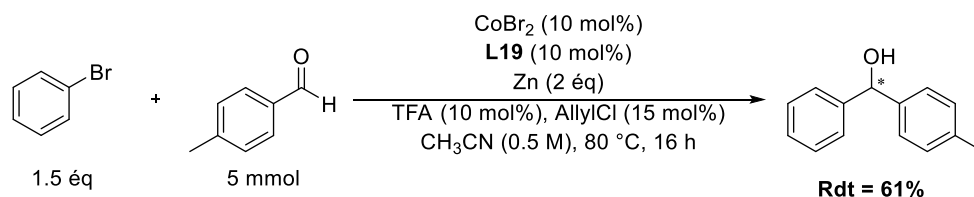
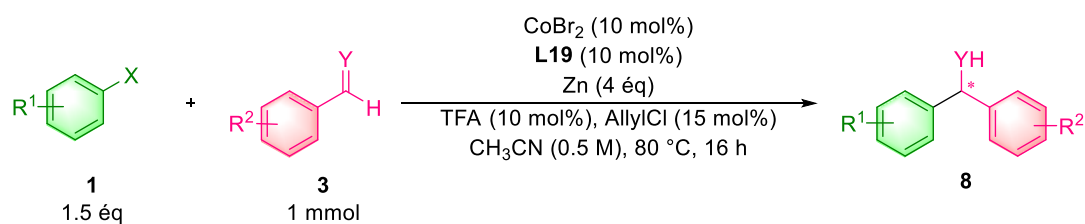


Schéma 114 : Test de la montée en échelle de la réaction.

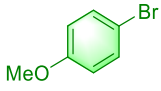
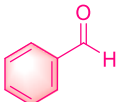
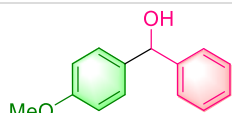
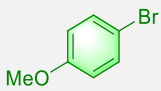
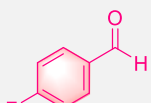
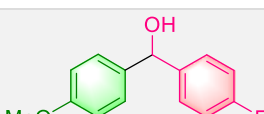
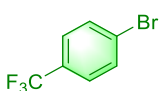
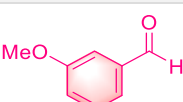
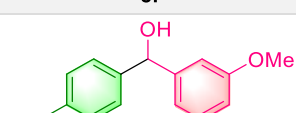
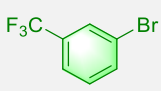
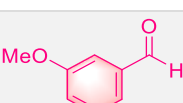
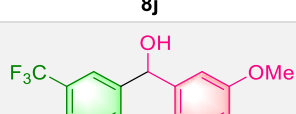
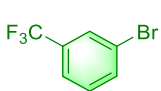
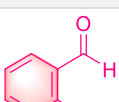
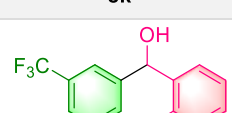
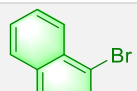
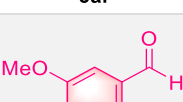
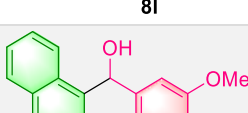
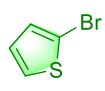
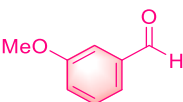
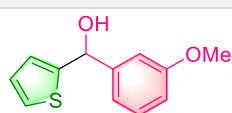
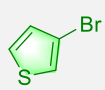
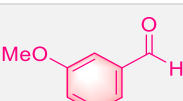
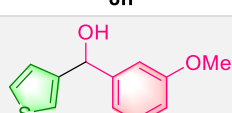
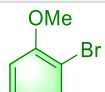
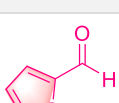
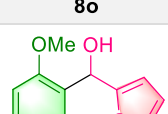
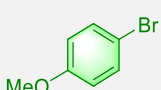
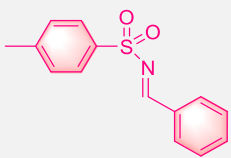
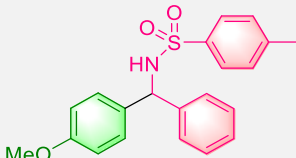
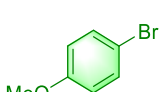
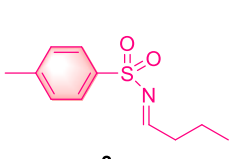
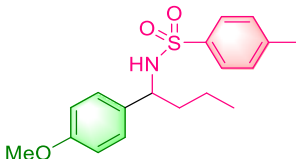
4.2.2 Etendue de la réaction

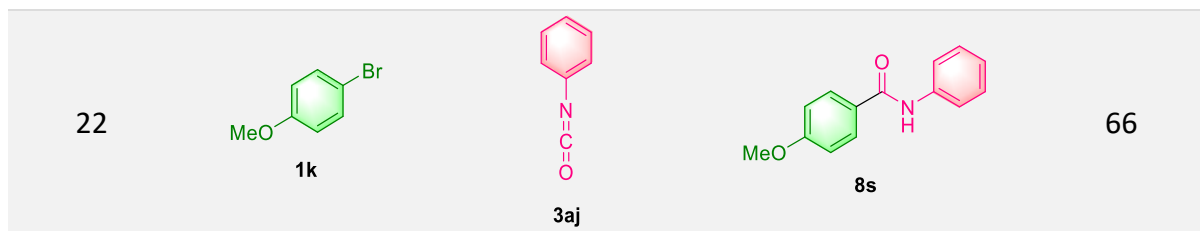
Après avoir déterminé les conditions optimales (1.5 équivalents de dérivé halogéné, 10 mol% de CoBr_2 et de 1,10-phénanthroline, 4 équivalents de zinc préalablement activé par 10 mol% d'acide trifluoroacétique et 15 mol% de chlorure d'allyle), l'application de ces conditions sur différents substrats a été réalisée afin de démontrer la généralité de la réaction.

Tableau 36 : Etendue de la réaction de Barbier.



Entrée	1	3	Produit	Rdt (%)
1				98
2				82
3				62
4				69
5				84
6				92
7				69
8				46
9				89
10				82

11	 1k	 3j	 8e	99
12	 1k	 3ah	 8i	>95
13	 1r	 3ae	 8j	30
14	 1ac	 3ae	 8k	42
15	 1ac	 3ai	 8l	35
16	 1ad	 3ae	 8m	75
17	 1ac	 3ae	 8n	>99
18	 1ad	 3ae	 8o	87
19	 1i	 3o	 8p	72
20	 1k	 3a	 8q	58
21	 1k	 3x	 8r	21



La réaction fonctionne avec différents dérivés halogénés : iodé, bromé et, de manière importante, chloré. L'ordre de réactivité suit l'ordre attendu ($I > Br > Cl$) avec des rendements de 62-98% (Tableau 36, entrées 1-3). Par la suite, les dérivés bromés ont été principalement étudiés car ils offrent le meilleur compromis entre réactivité et disponibilité. Le produit de la réaction entre le bromobenzène et le *para*-tolualdéhyde est obtenu avec un rendement de 69% (entrée 4). Par ailleurs, de meilleurs rendements sont obtenus avec le positionnement du groupe méthyle en *mé*ta (84%) ou en *ortho* (92%) du benzaldéhyde (entrées 5-6). De plus, l'utilisation d'un autre substituant tel que le méthoxy en position *para* entraîne une diminution du rendement (entrée 7). La substitution du dérivé bromé par un groupe méthyle a été étudiée en utilisant le *m*-anisaldéhyde (entrées 8-10). Les mêmes observations peuvent être réalisées, c'est-à-dire que les positions *ortho* et *mé*ta permettent un meilleur rendement que la position *para*. En revanche, la présence d'un substituant donneur par effet mésomère en *para* tel que le groupe méthoxy permet d'obtenir d'excellents rendements (entrées 11-12). En revanche, la présence d'un groupe attracteur en *mé*ta ou en *para* conduit au produit avec des rendements moyens (entrées 13-15). L'utilisation du bromonaphtalène a également été testée aboutissant à la formation du produit désiré avec un bon rendement de 75% (entrée 16). En ce qui concerne les composés hétéroaromatiques, l'emploi du 2-bromothiophène et du 3-bromothiophène comme dérivés bromés permet l'obtention des produits avec d'excellents rendements (87-99%, entrées 17-18). De plus, l'utilisation du thiophène-2-carboxaldéhyde en tant qu'électrophile permet aussi d'aboutir à un bon rendement de 72% (entrée 19). En revanche, l'utilisation d'autres composés hétéroaromatiques en tant que dérivé halogéné ou électrophile n'a pas conduit au produit désiré. De manière importante, ces conditions sont compatibles avec l'utilisation d'imines activées. La présence d'un électrophile aromatique permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement convenable de 58% (entrée 20) mais la présence d'un groupe alkyle diminue fortement le rendement à 21% (entrée 21). Enfin, l'isocyanate de phényle peut également être utilisé comme électrophile dans la réaction et a permis l'obtention de l'amide avec un bon rendement (66%, entrée 22).

Grâce à l'optimisation des conditions, la réaction de Barbier entre un dérivé halogéné et un électrophile catalysée par un système Co/Zn a pu être effectuée avec une bonne

variation des substrats utilisés. Cependant certaines limitations sont à prendre en compte, notamment en ce qui concerne l'utilisation d'électrophile comme des cétones ou des époxydes qui ne fonctionnent pas dans les conditions réactionnelles. Néanmoins les conditions sont généralisables à d'autres électrophiles tels que des imines ou un isocyanate.

4.3 Réaction d'annélation catalysée au cobalt

Comme il a été vu précédemment, Cheng a réussi à effectuer des réactions d'annélation impliquant un organométallique généré en conditions réductrices par une catalyse au Co^I. Plus particulièrement, il a tout d'abord développé une nouvelle synthèse d'indénols par cyclisation [3+2] entre une iodocétone et un alcyne interne. Il a ensuite pu étendre ces conditions à la synthèse d'indènes grâce à l'emploi d'accepteurs de Michael. Dans ce cas, une déshydratation de l'indénol intermédiaire est observée (cf Schéma 71, Schéma 72).

Il a ensuite développé une synthèse analogue d'indénamine en ajoutant une amine primaire au système réactionnel. Dans cette réaction à 3 composants, la condensation de l'amine et du composé carbonylé conduit à une iodoimine qui effectue la réaction de cyclisation avec l'alcyne grâce à un système catalytique CoCl₂(dppe)/Zn (Schéma 115).¹²⁸

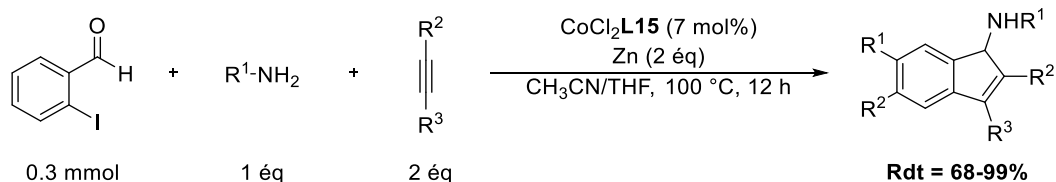


Schéma 115 : Réaction de cyclisation à trois composants avec formation d'imine in situ.

En revanche, la synthèse d'indanamines par cette stratégie s'est révélée plus complexe. En effet, afin d'obtenir le produit de cyclisation il est nécessaire d'employer une imine comportant un acide boronique en position 2 (au lieu d'un atome d'iode). Dans ces conditions, il est alors possible d'obtenir les indanamines désirées avec de bons rendements (Schéma 116).¹²⁹

¹²⁸ a) C.-C. Liu, R. P. Korivi, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9503-9506. b) C.-C. Liu, J.-C. Hsieh, R. P. Korivi, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9544-9549.

¹²⁹ M.-H. Chen, S. Mannathan, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14918-14922.

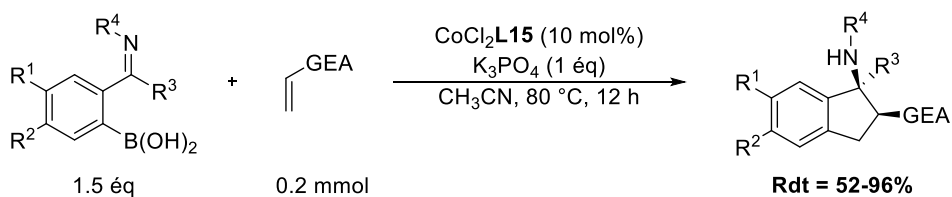


Schéma 116 : Réaction de cyclisation entre un acide boronique portant une imine avec un alcène activé.

Etant donné la similitude entre le système catalytique développé pour la 3CR et celui de Cheng, il a été cherché si celui-ci pouvait être généralisé à de telles réactions d'annélation. En effet, cela reviendrait à développer une version intramoléculaire de la 3CR où un des substrats porterait les fonctions dérivé halogéné et électrophile et serait mis en réaction avec des accepteurs de Michael (Schéma 117).

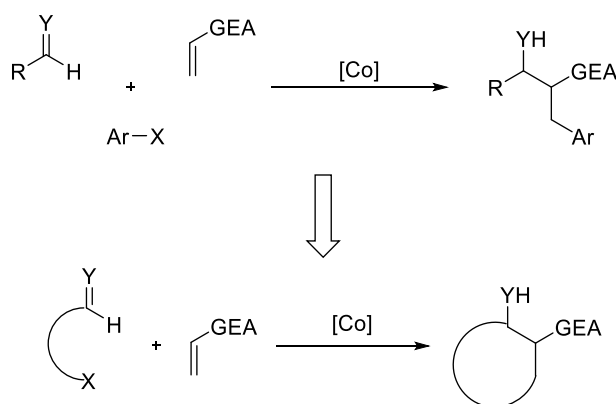
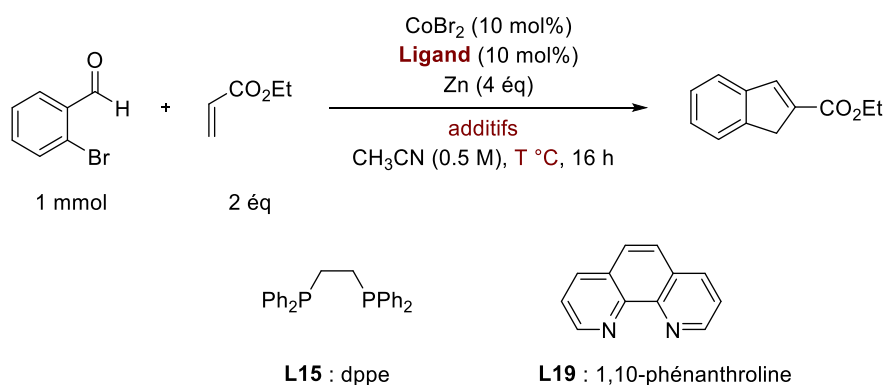


Schéma 117 : Développement d'une réaction de cyclisation.

4.3.1 Réactions d'annélation avec des électrophiles oxygénés

Pour commencer cette étude, le système catalytique de la 3CR a été appliqué aux réactions d'annélation déjà décrites pour comparer les résultats obtenus. L'étude a commencé avec la réaction entre l'*o*-bromobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle (alors que Cheng utilisait les dérivés iodés uniquement).

Tableau 37 : Optimisation de la réaction avec l'*o*-bromobenzaldéhyde.

Entrée	Additifs (mol%)	Ligand	T (°C)	Rdt (%) ^a
1	TFA (6), AllylCl (10)	L19	80 °C	10% ^b
2	TMSCl (10), Br(CH₂)₂Br (10)	L19	80 °C	13%
3	TMSCl (10), Br(CH ₂) ₂ Br (10)	Aucun	80 °C	5% ^b
4	TMSCl (10), Br(CH ₂) ₂ Br (10)	L15	80 °C	37%
5	TMSCl (10), Br(CH ₂) ₂ Br (10)	L15	120 °C	30%

^a Rendement isolé, ^b Rendement CPG

Le choix de la quantité de zinc à quatre équivalents a été défini par rapport à l'étude sur les réactions de Barbier. L'application des conditions précédentes a conduit à un rendement de 10% (Tableau 37, entrée 1). De plus comme décrit par Cheng, le produit obtenu est l'indène issu de la déshydratation de l'alcool. Pour obtenir un meilleur rendement, le changement d'additifs a été effectué en prenant le chlorotriméthylsilane avec le dibromoéthane (entrée 2) mais seule une légère augmentation est obtenue. En ce qui concerne les ligands, leur absence conduit à une forte diminution du rendement démontrant leur nécessité (entrée 3). De plus, les diphosphines telles que la dppe (**L15**) conduisent effectivement à de meilleurs résultats avec un rendement de 37% (entrée 4). Enfin, avec la dppe comme ligand, l'augmentation de la température a été étudiée mais le rendement diminue ce qui peut être expliqué par une faible stabilité des espèces à cette température (entrée 5).

Afin de vérifier l'origine de ce faible rendement, la réaction a été réalisée avec d'autres acrylates.

Tableau 38 : Etendue de la réaction avec une fonction aldéhyde comme électrophile.

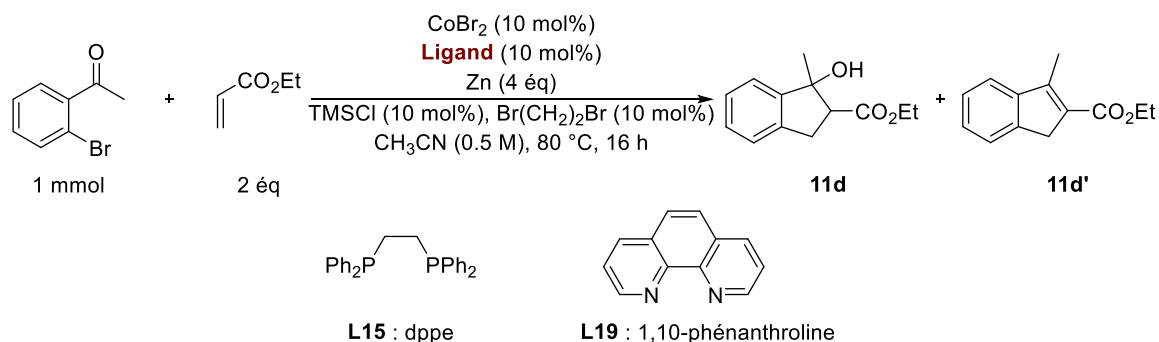
Entrée	9	2	Produit	Rdt (%)
1				37
2				11
3				37
4				61 ^a

^a Réaction réalisée avec L19.

Alors que la réaction entre l'*o*-bromobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle permet d'obtenir un rendement de 37% (Tableau 38, entrée 1), l'utilisation de l'*o*-chlorobenzaldéhyde est possible mais le rendement reste assez faible dû à une réactivité moins importante du dérivé chloré (entrée 2). Par ailleurs, la variation de la chaîne alkyle de l'ester a été effectuée et n'a pas d'influence (entrée 3). En revanche, l'utilisation d'acrylonitrile ou de diméthylacrylamide n'a pas conduit à la formation du produit. De plus, l'hex-3-yne a été utilisé dans la réaction permettant d'obtenir l'indénol correspondant avec un bon rendement de 61% (entrée 4).

Ces résultats confirment les observations de Cheng montrant une meilleure réactivité des alcynes par rapport aux alcènes activés. Cependant ces résultats montrent que les dérivés bromés sont moins actifs que les dérivés iodés dans cette réaction.

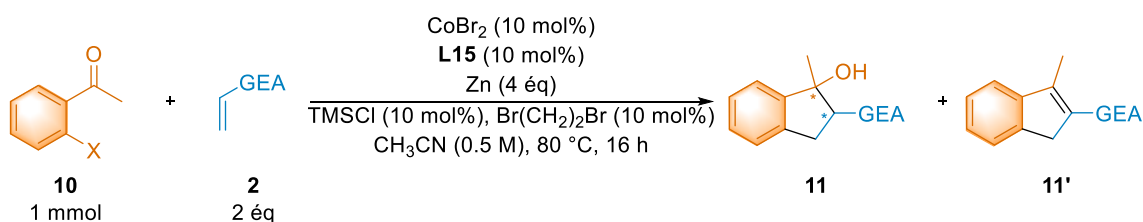
De manière générale, l'étude a ensuite porté sur l'emploi de la 2'-bromoacétophénone.

Tableau 39 : Effet du ligand avec la 2'-bromoacétophénone comme substrat.

Entr\u00e9e	Ligand	Rdt (%)
1	L19	47 (10d), 6 (10d')
2	L15	44 (10d), 35 (10d')
3	Aucun	35 (10d), 1 (10d')

L'emploi de la 1,10-ph\u00e9nanthroline comme ligand dans les conditions optimales permet l'obtention de deux produits dont le majoritaire est le β -hydroxyester cyclique (47%) et le minoritaire est l'ind\u00e8ne (6%) (Tableau 39, entr\u00e9e 1). Or, Cheng d\u00e9crit la formation seule de l'ind\u00e8ne dans les conditions de la r\u00e9action. Pour voir s'il s'agit d'un effet du ligand, l'utilisation de la dppe a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e montrant une augmentation du rendement global avec une formation du produit d\u00e9shydrat\u00e9 plus importante (35%) mais jamais unique (entr\u00e9e 2). Enfin, le cobalt seul a \u00e9t\u00e9 test\u00e9 dans la r\u00e9action et pr\u00e9sente le m\u00eame effet que le complexe $\text{CoBr}_2/1,10\text{-ph\u00e9nanthroline}$ \u00e0 savoir que la formation du β -hydroxyester est favoris\u00e9e au d\u00e9triment de l'ind\u00e8ne mais le rendement est plus faible (entr\u00e9e 3). Cette \u00e9tude d\u00e9montre clairement l'influence du ligand sur la s\u00e9lectivit\u00e9.

Ainsi, l'utilisation de d\u00e9riv\u00e9s brom\u00e9s conduit encore \u00e0 une modification de la r\u00e9action. La g\u00e9n\u00e9ralit\u00e9 de cette modification a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e avec diff\u00e9rents acrylates en utilisant la dppe comme ligand pour avoir un meilleur rendement global.

Tableau 40 : Etendue de la réaction avec la fonction cétone.

Entrée	9	2	Produit	Rdt (%)	r.d.
1			 11d 11d'	44 35	73/27
2			 11d 11d'	44 34	73/27
3			 11e'	50	/
4			 11f 11f'	63 24	59/41

La réaction réalisée à partir de la 2'-bromoacétophénone et de l'acrylate d'éthyle aboutit à la formation des deux produits avec un bon rendement global. En ce qui concerne la diastéréosélectivité du β -hydroxyester, les réactions de cyclisation permettent un meilleur contrôle que les réactions acycliques (Tableau 40, entrée 1). Par ailleurs, l'activation de dérivé chloré est également possible conduisant au même rendement et à la même diastéréosélectivité (entrée 2). De plus, le diméthylacrylamide a été utilisé comme accepteur de Michael conduisant à la formation exclusive de l'indène avec un rendement correct (entrée 3). Ainsi, la présence d'une fonction amide favoriserait le processus de déshydratation dans ces conditions en présence de la cétone comme électrophile. Enfin, l'allongement de la chaîne carbonée de l'ester a été étudié ce qui a permis d'obtenir un meilleur rendement global des deux produits. Cependant, la formation du β -hydroxyester est plus importante et la diastéréosélectivité diminue fortement (entrée 4).

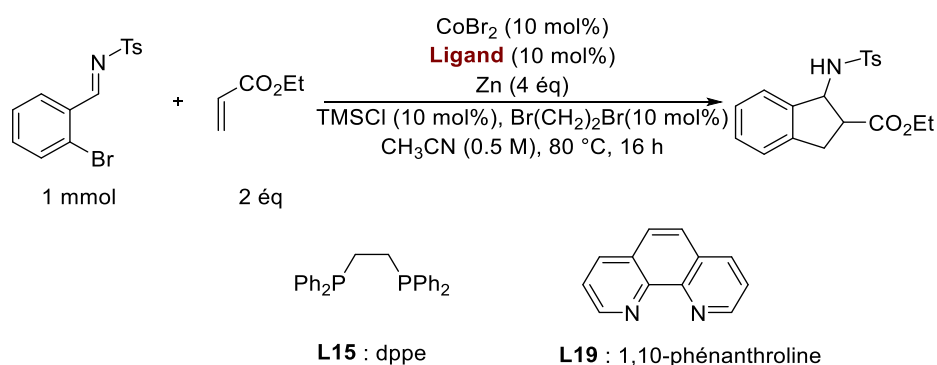
Cette étude a permis de mettre au point une méthode pour l'activation d'aldéhydes bromés et chlorés dans des réactions d'annélation. Ainsi, l'application de cette méthode à des

bromoimines comme électrophile avec des accepteurs de Michael a été étudiée afin de permettre la synthèse d'indanamines.

4.3.2 Réactions d'annélation avec des électrophiles azotés

Comme le montre les résultats précédents, le choix du ligand est essentiel pour une réaction ciblée. Ainsi, l'effet de ce choix sur la réaction entre une bromoimine et l'acrylate d'éthyle a d'abord été étudié dans les conditions optimales.

Tableau 41 : Effet du ligand sur la réaction utilisant l'imine comme substrat.



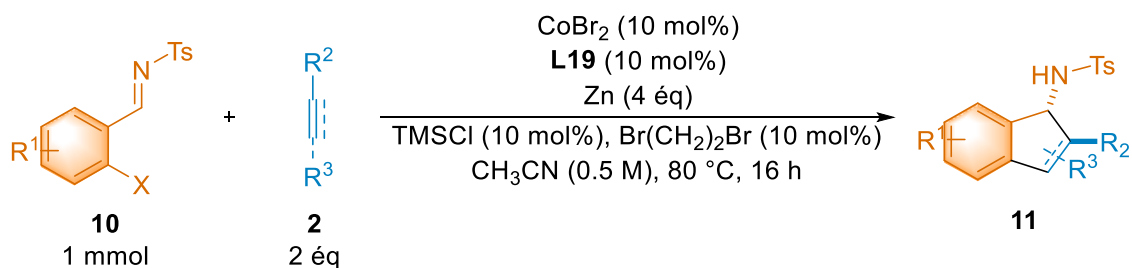
Entrée	Ligand	Rdt (%)
1	L19	63
2	L15	52 ^a
3	Aucun	55 ^a

^a Rendement par CPG.

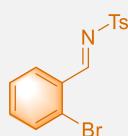

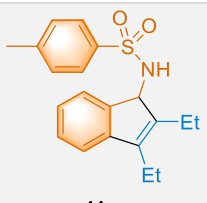
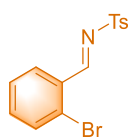

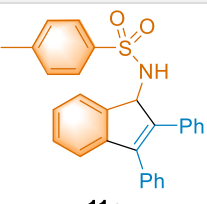
Le premier ligand étudié est la 1,10-phénanthroline qui permet d'obtenir le $\beta^{2,3}$ -aminoester cyclique avec un bon rendement (Tableau 41, entrée 1). En revanche à l'inverse de ce qui a été vu pour les dérivés oxygénés, l'utilisation d'une diphosphine telle que la dppe entraîne une diminution du rendement (entrée 2). Enfin, l'utilisation d'un cobalt seul permet l'obtention du produit désiré mais avec un rendement un peu plus faible (entrée 3).

L'étude de l'étendue de la réaction a pu être entreprise avec différents substrats.

Tableau 42 : Etendue de la réaction.



Entrée	9	2	Produit	Rdt (%)	r.d.
1				63	77/23
2				67	77/23
3				68	73/27
4				64	68/32
5				23	100/0
6				62	60/40
7				77	72/28

8	 10e	 2p	 11m	64	/
9	 10e	 2r	 11n	14	/

La réaction entre le bromobenzène possédant une imine tosylée et l'acrylate d'éthyle permet d'obtenir le produit à 63% avec une diastéréosélectivité correcte (Tableau 42, entrée 1). La configuration *anti* du diastéréoisomère majoritaire a pu être déterminée par RMN NOESY. L'activation des dérivés chlorés est également possible avec un rendement du même ordre et une diastéréosélectivité identique (entrée 2). La réaction permet l'utilisation de différents accepteurs de Michael. L'acrylate de butyle conduit à un rendement similaire (68%, entrée 3) et l'acrylonitrile conduit également au produit désiré sans détection de produit de dicyanation comme observé par Cheng (entrée 4). En ce qui concerne le diméthylacrylamide, le composé β -aminocarbonylé est obtenu avec un rendement faible (23%) mais une diastéréosélectivité totale, après purification (entrée 5). De plus, l'emploi de la phénylvinylsulfone a été possible avec un rendement similaire mais la diastéréosélectivité est diminuée ce qui peut être expliqué par une plus faible coordination (entrée 6). La substitution du noyau aromatique est également possible et la présence d'un fluor en *mé*ta permet d'augmenter le rendement (entrée 7). Enfin, la réaction est également possible avec des alcynes. Alors que l'hex-3-yne conduit à l'indénamine désirée avec un bon rendement (64%, entrée 8), le diphenylacétylène donne un rendement beaucoup plus faible (14%, entrée 9).

A la lumière de ces résultats encourageants, une tentative de réaction à trois composants a été initiée avec le 2-bromobenzaldéhyde, le tosylamide et l'acrylate d'éthyle dans les conditions déterminées pour la réaction avec l'imine préformée (Schéma 118).

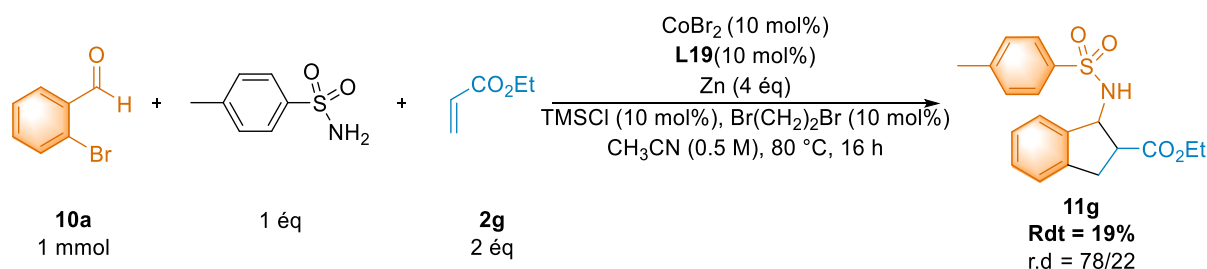
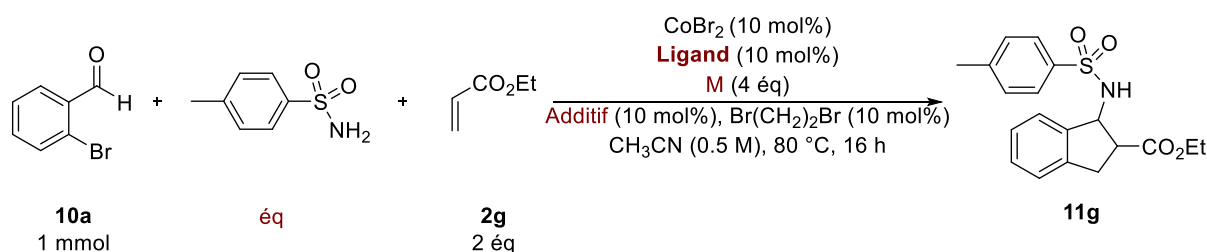


Schéma 118 : Essai de réaction de cyclisation à trois composants.

De manière satisfaisante, le produit est bien obtenu mais avec un rendement de 19%. Ainsi, une brève optimisation a été entreprise pour l'augmenter.

Tableau 43 : Optimisation de la réaction à trois composants.

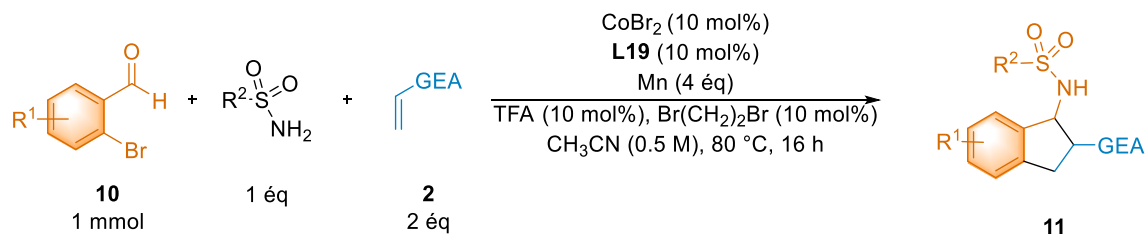
Entrée	Amine (éq)	Additif	M	Ligand	Rdt (%) ^a
1	1	TMSCl	Zn	L19	19
2	2	TMSCl	Zn	L19	15
3	1	TMSCl (1 éq)	Zn	L19	0
4	1	TMSCl	Mn	L19	30
5	1	TMSCl	Mn	Aucun	29
6	1	TFA	Mn	L19	31 ^b

^a Rendement CPG, ^b Rendement isolé.

Le premier paramètre modifié est la stœchiométrie de l'amine à 2 équivalent afin de favoriser la formation de l'imine, mais le rendement est diminué de 4% (Tableau 43, entrées 1-2). Par la suite, une augmentation du chlorotriméthylsilane à 1 équivalent a été envisagée afin de permettre à la fois l'activation du zinc mais également de favoriser la formation de l'imine (entrée 3), mais cela a entraîné une totale inhibition de la réaction. Le paramètre essentiel qui a permis une amélioration du rendement a été le changement du zinc par le manganèse (entrée 4). L'effet du ligand a été évalué et la réaction sans ligand conduit à un rendement similaire (entrée 5). Cependant, la suite de l'étude a été effectuée avec le complexe de cobalt car ce dernier est plus stable dans les conditions. Enfin, le changement du chlorotriméthylsilane par l'acide trifluoroacétique permet d'obtenir un rendement isolé de 31% qui est légèrement meilleur qu'avec le chlorotriméthylsilane (entrée 6).

L'étude de l'étendue de la réaction a été réalisée en variant les partenaires de la réaction.

Tableau 44 : Etendue de la réaction à trois composants.



Entrée	9	Amine	2	Produit	Rdt (%)	r.d.
1		Ts-NH ₂			31	77/23
2		Ts-NH ₂			20	77/23
3		Ts-NH ₂			20	72/28
4		Ms-NH ₂			19	75/25
5		Ts-NH ₂			40	78/22
6		Ts-NH ₂			50	73/27

7		Ts-NH ₂			29	68/32
8		Ts-NH ₂			53	/

La réaction réalisée avec le 2-bromobenzaldéhyde, la tosylamide et l'acrylate d'éthyle aboutit à la formation du $\beta^{2,3}$ -aminoester cyclique avec un rendement correct (Tableau 44, entrée 1). L'activation des dérivés chlorés est également possible avec une diastéréosélectivité identique mais le rendement est diminué (20%, entrée 2). La substitution du noyau aromatique de l'aldéhyde est également possible avec la présence d'un fluor en *mé*ta mais le rendement est seulement de 20% (entrée 3). En ce qui concerne le groupe protecteur, seul l'utilisation du groupe mésyle a conduit au produit avec un faible rendement (19%, entrée 4) et les groupes carbamates ou alkyles n'ont donné aucune réactivité. L'utilisation de l'acrylate de méthyle aboutit à la formation du produit avec un rendement de 40% (entrée 5). De plus, l'allongement de la chaîne carbonée sur l'ester permet aussi la formation du produit désiré avec un rendement similaire (50%, entrée 6). L'utilisation d'autres accepteurs de Michael tels que l'acrylonitrile conduit au produit désiré et sans détection de produit de décyanation (entrée 7). Enfin, l'utilisation de l'hex-3-yne dans la réaction a permis d'aboutir à l'indénamine avec un bon rendement de 53% (entrée 8).

De plus, nous avons envisagé d'appliquer ces conditions au développement d'une synthèse domino du noyau ABC de "strigolactames". Les "strigolactames" sont des phytohormones potentielles,¹³⁰ analogues azotés des strigolactones pour lesquelles notre groupe avait mis au point une synthèse par réaction entre un bromobenzaldéhyde et un itaconate catalysée au Co'.¹³¹

Ainsi, l'utilisation des conditions précédentes a conduit au produit désiré avec un rendement encourageant de 31%.

¹³⁰ M. Lachia, H. C. Wolf, P. J. M. Jung, C. Screpanti, A. De Mesmaeker, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2184-2188.

¹³¹ C. Le Floch, K. Laymand, E. Le Gall, E. Léonel, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 823-827.

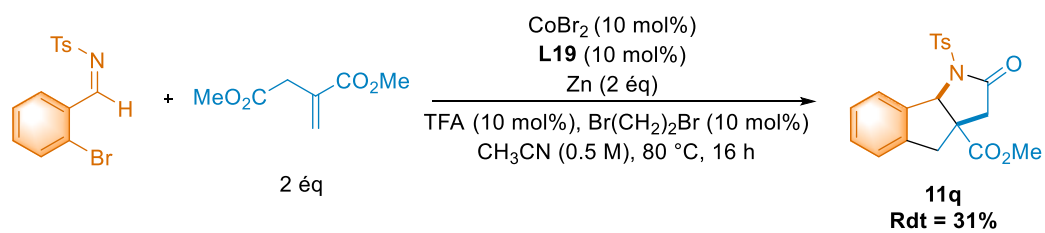


Schéma 119 : Synthèse de strigolactame.

Ainsi, l'utilisation du système CoBr_2 +1,10-phénanthroline/Zn a permis de mettre au point une nouvelle voie de synthèse d'indanamines. De plus, des premiers résultats encourageants ont été obtenus sur le développement d'une version à 3 composants et sur la synthèse de "strigolactames".

Conclusions

Conclusions

L'association des réactions multicomposants avec la catalyse au cobalt permet d'obtenir un certain nombre de processus chimiques plus éco-compatibles. De plus, ce système conduit à une diversité moléculaire importante, permettant d'élaborer de nombreuses molécules d'intérêt.

L'application de ce concept a permis la synthèse de carboxylés β -fonctionnalisés qui sont potentiellement des composés d'intérêt biologique. En effet, contrairement à leurs homologues α -fonctionnalisés, les composés carboxylés β -fonctionnalisés ne sont pas présents naturellement et leur développement requiert la mise au point de nouvelles réactions.

Dans un premier temps, nous avons élaboré des conditions permettant leur synthèse par une réaction multicomposants catalysée au cobalt. Ces travaux ont permis d'étendre l'utilité de cette réaction, en élargissant de manière significative la gamme de substrats utilisables et son économie d'atomes.

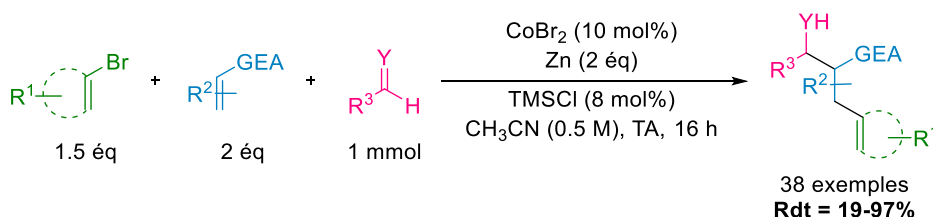


Schéma 120 : Réaction à 3 composants catalysée au cobalt.

De plus, l'emploi d'un ligand du cobalt a été étudié montrant ainsi la possibilité d'étendre la réaction aux acrylamides et, potentiellement, aux dérivés halogénés hétéroaromatiques. En revanche, l'utilisation de complexes de cobalt nécessite un apport d'énergie thermique pour être actif dans la réaction. Afin d'éviter cette contrainte, l'utilisation d'organozinciques préformés permet d'utiliser ces complexes à température ambiante avec de bons rendements.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la stéréosélectivité de la réaction. D'une part, le contrôle de la diastéréosélectivité a pu être étudié avec des auxiliaires chiraux dérivés du menthol sur chacun des substrats. Cette étude a permis de montrer que l'auxiliaire chiral doit être proche du centre électrophile lors de la formation des deux centres

asymétriques car sinon aucun effet n'est observé. De plus, il a pu être mis en évidence que les diastéréoisomères *anti* sont les diastéréoisomères majoritaires.

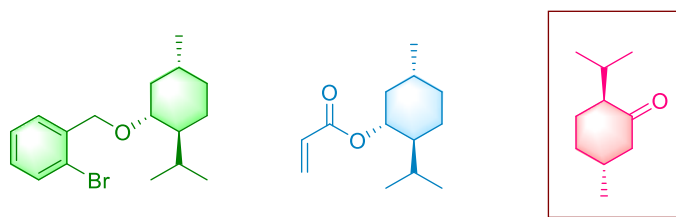


Figure 18 : Différents substrats chiraux utilisés.

D'autre part, l'utilisation de ligands chiraux a également été envisagée pour contrôler la diastéréosélectivité. L'utilisation d'un complexe de cobalt chiral n'a montré aucun effet, indiquant ainsi que le cobalt n'interagit pas directement dans la formation des centres asymétriques. En revanche, l'ajout de sels de zinc chiraux a conduit à une inversion de la diastéréosélectivité, les composés *syn* devenant majoritaires.

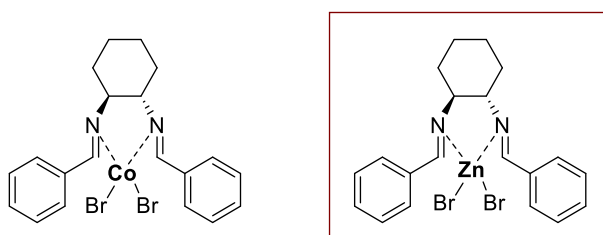


Figure 19 : Ligand utilisé sur le catalyseur (cobalt) ou co-catalyseur (zinc).

Pour essayer de comprendre les raisons de ces résultats, une étude mécanistique a été entreprise montrant que l'utilisation d'un cobalt ligandé ou non modifiait le mécanisme réactionnel.

Enfin, nous avons pu valoriser les produits synthétisés par cette méthode en utilisant une hydro- ou iodoamination aboutissant à des pyrrolidines et à des tétrahydrofuranes densément fonctionnalisés. De plus, les conditions établies au cours de cette étude ont permis l'élaboration de nouvelles réactivités élargissant ainsi le domaine d'application des réactions multicomposants catalysées au cobalt.

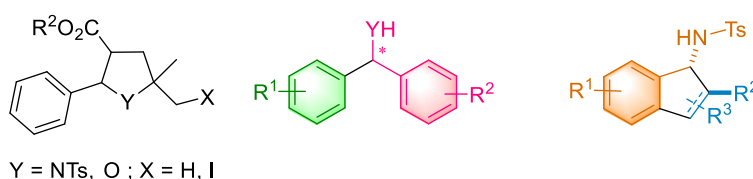


Figure 20 : Produits obtenus par extensions de la méthode.

Perspectives

Perspectives

Les différents résultats obtenus au cours de ces travaux offrent de nombreuses possibilités.

Tout d'abord, l'exploration de nouvelles réactions de post-condensation pourrait être envisagée pour valoriser encore plus les produits en formant des molécules polycycliques intéressantes. Par exemples, des réactions de Heck ou des aminations ou étherifications aromatiques pourraient potentiellement conduire à des structures intéressantes. De plus, la possibilité d'utiliser des dérivés halogénés vinyliques et des électrophiles aliphatiques permettrait la réalisation de réactions de Diels-Alder.

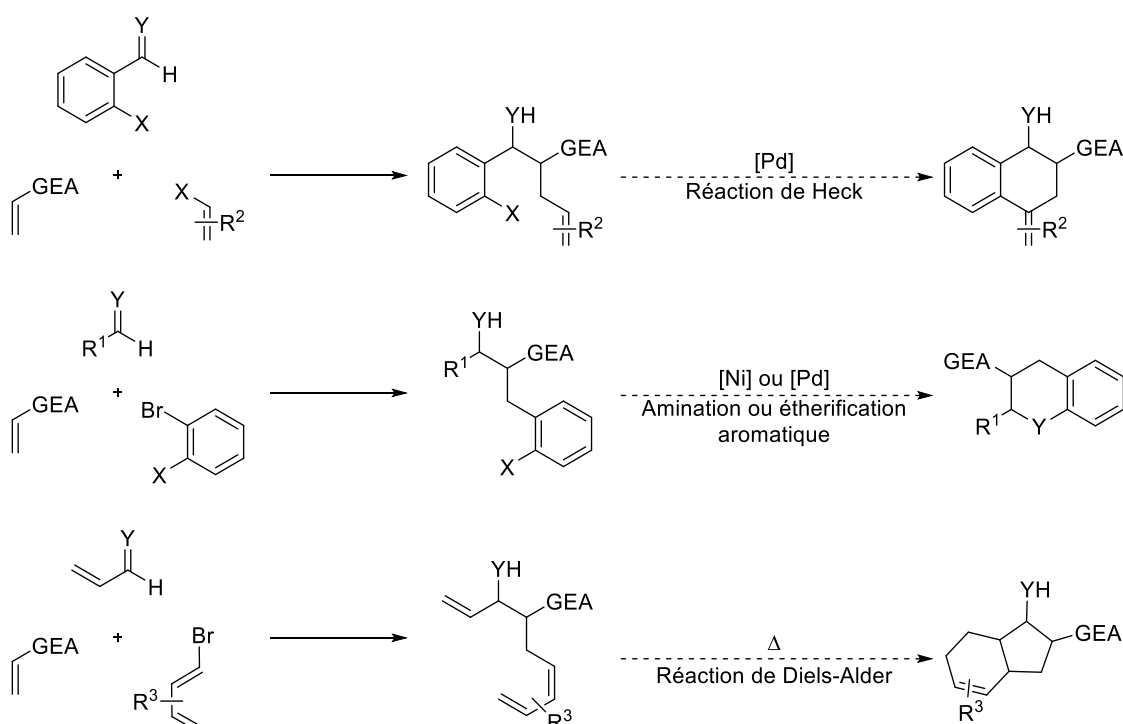


Schéma 121 : Réactions de post-condensation possibles avec des substrats déjà identifiés.

De plus, la compréhension du mécanisme pourrait être également approfondie par voltammétrie pour identifier les intermédiaires potentiellement formés. En se fondant sur les travaux de Buriez¹³² sur l'analyse du comportement de CoBr_2 en voltammétrie, nous avons noté une différence de potentiel entre CoBr_2 et le complexe CoBr_2 /phénanthroline expliquant ainsi l'existence de deux mécanismes différents.

¹³² a) S. Seka, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3597-3603. b) O. Buriez, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *506*, 162-169. c) O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, *495*, 57-61.

Par ailleurs, l'utilisation d'autres métaux de transition pourrait permettre d'activer des substrats qui n'ont pas fonctionné, tels que les dérivés halogénés aliphatiques mais également d'autres types d'accepteurs de Michael. Ce changement de catalyseur pourrait également ouvrir la porte à un potentiel contrôle de la stéréosélectivité.

Enfin, Ellman a très récemment décrit l'utilisation de la catalyse au cobalt dans des réactions à trois composants par C-H activation, dirigé par un groupe azoté. Une fois généré, l'organocobalt réagit avec un accepteur de Michael pour réaliser une addition 1,4. Puis, l'organométallique formé va réagir avec un électrophile (aldéhyde ou imine) dans des réactions d'aldolisation ou des réactions de Mannich. Cette réaction permet d'aboutir aux produits désirés avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité.¹²²

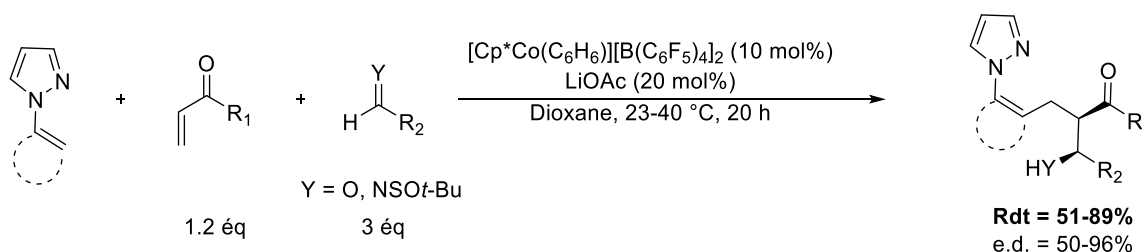


Schéma 122 : Réaction à 3 composants par C-H activation.

Cette réaction possédant de nombreuses similitudes avec nos travaux. L'application de la C-H activation au cobalt pourrait apporter une ouverture sur de nouveaux substrats mais également continuer d'augmenter le caractère vert des réactions multicomposants catalysées au cobalt.

Experimental Section

Experimental Section

General informations

All commercially available reagents were used as received. In particular, cobalt bromide and zinc dust (<10 μm) were purchased from Sigma-Aldrich; cobalt chloride and cobalt iodide from Alfa-Aesar; Mn powder from Acros. IBX was prepared following Santagostino's procedure.¹³³ Acetonitrile (over calcium hydride), THF (over sodium / benzophenone) and benzaldehyde were distilled prior to use.

Unless other precision, reactions were performed under an argon atmosphere in 10 mL microwave tubes sealed with a Teflon-coated stopper (Anton-Paar) under magnetic stirring. Liquids were added using syringes and solids were introduced by a quick removal of the stopper. Diastereomeric ratios were determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture.

Reactions were monitored by gas chromatography (GC) using a Shimadzu 2025 chromatograph fitted with an SGE capillary column (L = 5 m). Helium was used as carrier gas and column head pressure was 3 bar. Temperatures of the injector and the detector were maintained at 270 $^\circ\text{C}$ and the oven program was initial temperature of 50 $^\circ\text{C}$ raised to 270 $^\circ\text{C}$ at a rate of 8 $^\circ\text{C}/\text{min}$ with a final isotherm of 5 min. Detection was performed with a FID.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on TLC silica gel plates (0.25 mm) precoated with a fluorescent indicator. Flash chromatography (FC) was performed on 40-63 μm silica gel with mixtures of ethyl acetate (EtOAc) and petroleum ether (PE), following Still's method.¹³⁴ Visualization was effected with ultraviolet light and ethanolic KMnO_4 .

Melting point (mp) are uncorrected and were measured on a Büchi B-545 apparatus.

NMR spectra were recorded on a Bruker Avance II 400 MHz spectrometer. ^1H NMR chemical shifts were referenced to the residual solvent signal; ^{13}C NMR chemical shifts were referenced to the deuterated solvent signal. Multiplicity was defined by DEPT 135 analysis. ^{19}F NMR chemical shifts were referenced to external CFCl_3 (0.0 ppm). Data are presented as follows: chemical shift δ (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad), coupling constant J (Hz), integration.

High-Resolution Mass Spectra were performed by the Mass Spectrometry service of the ICOA (Institut de Chimie Organique et Analytique), Orléans, France.

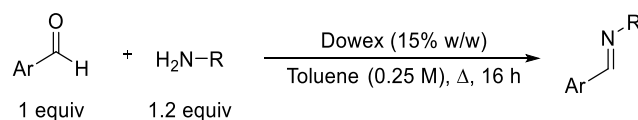
¹³³ M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹³⁴ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

1) Substrates

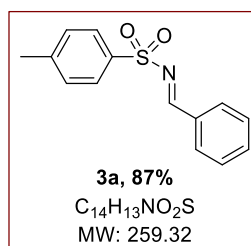
1.1) Electrophiles

1.1.1) Imines



General procedure A: In air, a RBF equipped with a stir bar was charged with sulfonamide (1.0 equiv), Dowex 50WX4 hydrogen form (15% w/w), toluene (0.25 M) and aldehyde (1.2 equiv). The RBF was equipped with a Dean-Stark apparatus and a condenser, and the reaction was refluxing (160 °C external temperature) overnight. Then, the hot reaction mixture was filtered on a fritted funnel, rinsed with toluene, and the filtrate was evaporated. Purification by recrystallization (EtOAc/PE) afforded the desired product.

Preparation of 3a



Following the general procedure A, the reaction performed with *p*-toluenesulfonamide (5.2 g, 30 mmol) and benzaldehyde **3j** (3.56 mL, 35 mmol) afforded the desired product **3a**¹³⁵ as a white solid (6.74 g, 87%).

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.60.

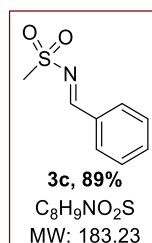
GC (5 m, 120+10/270-15): 9.90 min.

IR (neat): ν 3323, 3236, 3124, 1699, 1596, 1321, 1149, 1088, 668, 528 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 4H), 7.60 (t, *J*=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.4, 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (CH), 144.7 (C), 135.2 (C), 135.0 (CH), 132.4 (C), 131.4 (2 CH), 129.9 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 21.7 (CH₃).

Preparation of 3c



¹³⁵ R. Patel, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1610-1614.

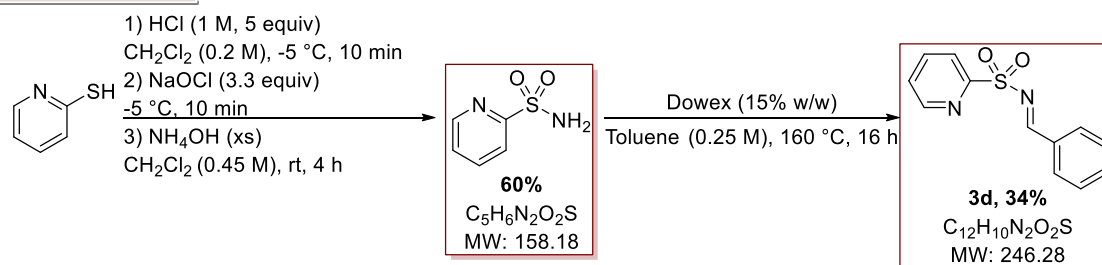
Following the general procedure A, the reaction performed with methanesulfonamide (4 g, 42 mmol) and benzaldehyde **3j** (3.56 mL, 50.3 mmol) afforded the desired product **3c**¹³⁶ as a white solid (6.90 g, 89%).

GC (5 m, 70+10/270-5): 8.48 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.68 (tt, $J=7.5, 1.3$ Hz, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8 (CH), 135.3 (CH), 132.2 (C), 131.4 (2 CH), 129.4 (2 CH), 40.4 (CH₃).

Preparation of **3d**



Step1: A 1 L RBF equipped with a stir bar was charged with CH₂Cl₂ (200 mL, 0.2 M) and 1 M aq. HCl (200 mL, 200 mmol, 5 equiv), closed with a Teflon-coated stopper and cooled down to -10 °C (ice / salt bath). 2-Mercaptopyridine (4.45 g, 40 mmol, 1 equiv) was added and the reaction was stirred for 10 min. 6% aq. bleach (208 mL, 132 mmol, 3.3 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred for 10 min. Then, the reaction mixture was transferred in a separatory funnel and the organic layer was isolated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layers were added dropwise to a 1 L RBF containing NH₄OH (80 mL) and CH₂Cl₂ (80 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was evaporated, dissolved in hot EtOAc, filtered and the filtrate was evaporated. Purification by recrystallization (EtOAc/PE) afforded the desired product.¹³⁷

GC (5 m, 70+10/270-5): 7.48 min.

IR (neat): ν 3327, 2194, 1641, 1427, 1308, 1153, 1043, 889, 734, 536cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.06 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J=7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.51 (br s, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, d⁶-DMSO): δ 159.9 (C), 149.8 (CH), 138.7 (CH), 126.8 (CH), 120.6 (CH).

Step 2: Following the general procedure A, the reaction performed with 2-pyridinesulfonamide (4 g, 25 mmol) and benzaldehyde **3j** (2.79 mL, 27 mmol) afforded the desired product **3d**¹³⁸ as a yellow solid (2.08 g, 34%).

mp: 143 °C.

GC (5 m, 120+10/270-15): 9.63 min.

IR (neat): ν 3326, 3027, 1695, 1452, 1225, 1085, 999, 864, 736, 540cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (s, 1H), 8.73-8.69 (m, 1H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.64 (tt, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H).

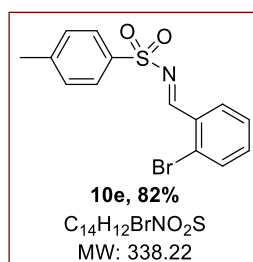
¹³⁶ D. Chen, X. Chen, T. Du, L. Kong, R. Zhen, S. Zhen, Y. Wen, G. Zhua, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5131-5133.

¹³⁷ A. Malankiewicz, K. Marciniec, M. Pawlowski, P. Zajdel, *Heterocycles* **2007**, *71*, 1975-1990.

¹³⁸ S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, H. Sano, M. Hattori, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145-2152.

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.5 (CH), 156.4 (C), 150.9 (CH), 138.3 (CH), 135.6 (CH), 132.4 (C), 131.9 (2 CH), 129.4 (2 CH), 127.4 (CH), 123.6 (CH).

Preparation of 10e

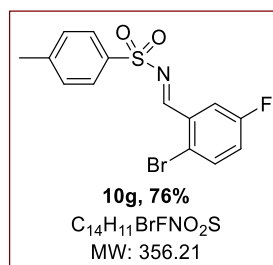


Following the general procedure A, the reaction performed with *p*-toluenesulfonamide (2.67 g, 15 mmol) and 2-bromobenzaldehyde (2 mL, 16.5 mmol) afforded the desired product **10e**¹³⁹ as a white solid (4.36 g, 82%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.42 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.2 (CH), 145.0 (C), 135.8 (CH), 134.7 (C), 133.9 (CH), 131.2 (C), 130.7 (CH), 130.0 (2 CH), 129.0 (C), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 21.8 (CH_3).

Preparation of 10g

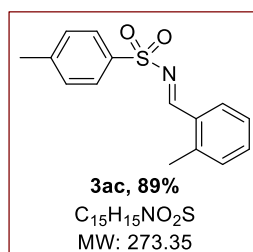


Following the general procedure A, the reaction performed with *p*-toluenesulfonamide (1.43 g, 8.3 mmol) and 2-bromo-5-fluoro-benzaldehyde (2.03 g, 10 mmol) afforded the desired product **10g** as a white solid (2.27 g, 76%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.36 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.17 (ddd, $J=8.8, 7.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 168.1 (d, $J=2.1$ Hz, CH), 161.9 (d, $J=250.1$ Hz, C), 145.3 (C), 135.3 (d, $J=7.5$ Hz, C), 134.4 (C), 132.9 (d, $J=7.5$ Hz, CH), 130.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 123.2 (d, $J=23.2$ Hz, CH), 123.1 (d, $J=3.5$ Hz, C), 117.1 (d, $J=24.3$ Hz, CH), 21.8 (CH_3).

Preparation of 3ac



¹³⁹ S. Syu, Y.-T. Lee, Y.-J. Jang, W. Lin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2888-2891.

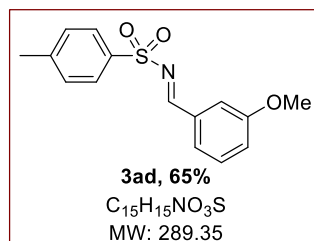
Following the general procedure A, the reaction performed with *p*-toluenesulfonamide (2.0 g, 11.7 mmol) and *o*-tolualdehyde (1.6 mL, 14 mmol) afforded the desired product **3ac**¹⁴⁰ as a white solid (2.85 g, 89%).

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.61.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.33 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.46 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 168.8 (CH), 144.6 (C), 142.4 (C), 135.5 (C), 134.7 (CH), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 130.5 (C), 129.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.7 (CH), 21.8 (CH₃), 19.8 (CH₃).

Preparation of 3ad



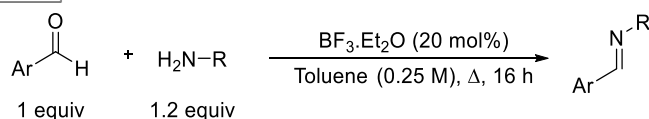
Following the general procedure A, the reaction performed with *p*-toluenesulfonamide (2.0 g, 11.7 mmol) and *m*-anisaldehyde (1.7 mL, 14 mmol) afforded the desired product **3ad**¹⁴¹ as a yellow solid (2.21 g, 65%).

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.15 (ddd, *J*=8.2, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

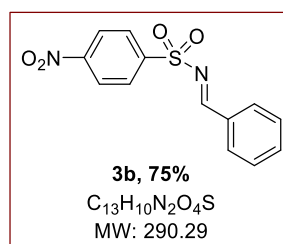
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (CH), 160.1 (C), 144.7 (C), 135.2 (C), 133.8 (C), 130.2 (CH), 129.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 125.4 (CH), 122.3 (CH), 113.4 (CH), 55.6 (CH₃), 21.8 (CH₃).

Preparation of 3b and 3e



General procedure B: In air, a RBF equipped with a stir bar was charged with sulfonamide (1.0 equiv), BF₃•Et₂O (20 mol%), toluene (0.25 M) and aldehyde (1.2 equiv). The RBF was equipped with a Dean-Stark apparatus and a condenser, and the reaction was stirred under reflux (160 °C external temperature) overnight. Then, the hot reaction mixture was filtered on a fritted funnel, rinsed with toluene, and the filtrate was evaporated. Purification by recrystallization (EtOAc/PE) afforded the desired product.

Preparation of 3b



¹⁴⁰ S. Ueno, M. Ohtsubo, R. Kuwano, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12904-12905.

¹⁴¹ T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 979-981.

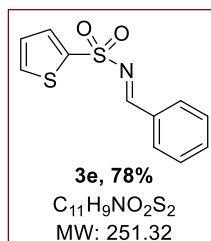
Following the general procedure B, the reaction performed with *p*-nitrobenzenesulfonamide (4 g, 20 mmol) and benzaldehyde **3j** (2.4 mL, 24 mmol) afforded the desired product **3b**¹⁴² as a yellow solid (4.33 g, 75%).

GC (5 m, 120+10/270-15): 11.83 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 180.2 (CH), 153.7 (C), 150.2 (C), 135.6 (CH), 131.9 (C), 131.4 (2 CH), 130.6 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.4 (2 CH).

Preparation of 3e



Following the general procedure B, the reaction performed with thiophene-2-sulfonamide (1.98 g, 12.1 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 14.7 mmol) afforded the desired product **3e**¹⁴³ as a white solid (2.36g, 78%).

mp: 109 °C.

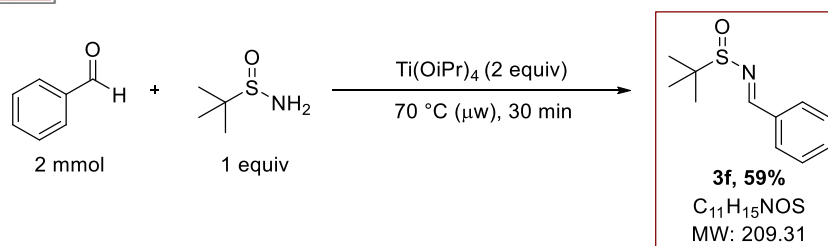
GC (5 m, 120+10/270-15): 8.89 min.

IR (neat): ν 3318, 3237, 3298, 2921, 2851, 1693, 1595, 1318, 1150, 1018, 723, 566, 525cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=7.1, 1.3 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J*=3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (tt, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J*=5.0, 3.8 Hz, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (CH), 138.5 (C), 135.2 (C), 134.2 (CH), 134.0 (2 CH), 132.1 (2 CH), 131.4 (CH), 129.2 (CH), 127.7 (CH).

Preparation of 3f



A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. 2-methyl-2-propanesulfonamide (242 mg, 2 mmol, 1 equiv), benzaldehyde **3j** (0.203 mL, 2 mmol, 1 equiv) and titanium (IV) isopropoxyde (1.2 mL, 4 mmol, 2 equiv) were successively added under Ar, and the reaction was heated under microwave irradiation at 70 °C for 30 min. Then, EtOAc (5 mL) was added and the mixture was transferred into a 50 mL RBF containing sat. aq. NaCl (0.5 mL). The solution was stirred for 5 minutes, filtered on Celite and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂,

¹⁴² T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 976-977.

¹⁴³ A. S. González, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2977-2980.

EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)] to afford **3f**¹³⁶ (250 mg, 50%) as a white solid.

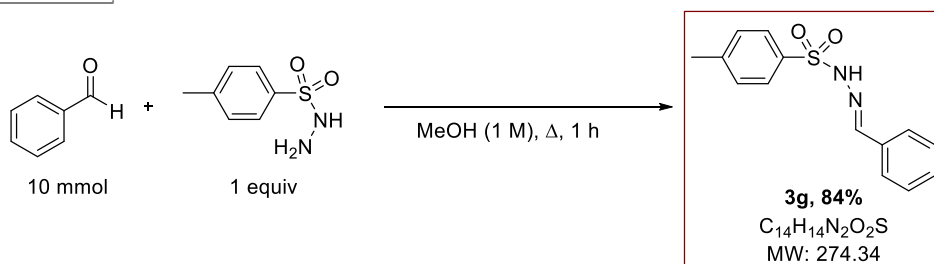
R_f (PE/EtOAc:7/3, UV+KMnO₄): 0.62.

GC (5 m, 50+8/270-5): 12.02 min.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)CO): δ 8.57 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 1.22 (s, 9H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, (CD₃)CO): δ 163.4 (CH), 135.2 (C), 133.4 (CH), 130.2 (2 CH), 130.0 (2 CH), 57.9 (C), 22.7 (3 CH₃).

Preparation of **3g**

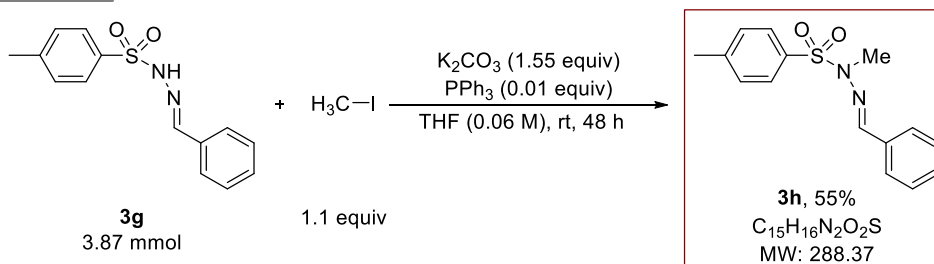


A 25 mL RBF equipped with a stir bar was charged *p*-toluenesulfonyl hydrazide (1.86 g, 10 mmol, 1 equiv), benzaldehyde **3j** (0.90 mL, 10 mmol, 1 equiv) and methanol (10 mL, C = 1 M), equipped with a condenser and the reaction was stirred at reflux for 1 h. Then, the reaction mixture was placed in an ice bath to provoke recrystallization of product which was collected by filtration. The desired product **3g**¹⁴⁴ was obtained as a white solid (2.31 g, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (br s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 5H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 148.2 (CH), 144.3 (C), 135.2 (C), 133.3 (C), 130.4 (CH), 129.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.4 (2 CH), 21.6 (CH₃).

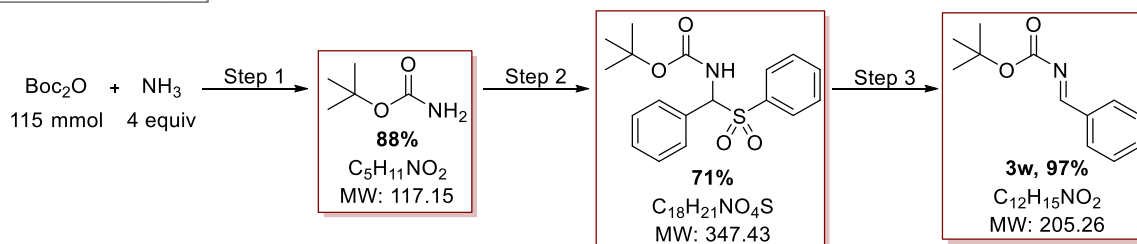
Preparation of **3h**



A 250 mL RBF equipped with a stir bar was charged with THF (65 mL, C = 0.06 M), potassium carbonate (831 mg, 6 mmol, 1.55 equiv), **3g** (1.06 g, 3.87 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (280 mg, 0.04 mmol, 0.01 equiv) and iodomethane (0.265 mL, 4.26 mmol, 1.1 equiv), closed with a Teflon-coated stopper and the reaction was stirred at room temperature for 48 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NaCl (50 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were evaporated and the crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (800 mL)] to afford **3h** (612 mg, 55%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹⁴⁴ V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6034-6035.

Preparation of 4f

Step 1: A 500 mL RBF equipped with a stir bar was charged with absolute ethanol (250 mL, C=0.5 M) and di-*tert*-butyl dicarbonate (25.1 g, 115 mmol, 1 equiv), equipped with an addition funnel and cooled down to 0 °C (ice/water bath). NH_4OH (31 mL, 460 mmol, 4 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for 15 h. Then, the mixture was evaporated at 60 °C and the resulting solid was purified by recrystallization (from PE) to afford the desired *tert*-butyl carbamate (11.92 g, 88%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.78 (br s, 2H), 1.39 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 156.8 (C), 79.3 (C), 28.3 (3 CH_3).

Step 2: A 250 mL RBF equipped with a stir bar closed with a Teflon-coated stopper was purged with Ar and charged with *tert*-butyl carbamate (6.5 g, 55 mmol, 1 equiv), THF (20 mL), water (50 mL), sodium *p*-toluenesulfinate (9.04 g, 55 mmol, 1 equiv), benzaldehyde **3j** (5.71 mL, 56 mmol, 1.02 equiv) and formic acid (12.1 mL, 319 mmol, 5.8 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the reaction mixture was filtered and the filtered cake was rinsed with water (100 mL). The solid was transferred to a 250 mL RBF equipped with a stir bar and a mixture of cyclohexane (75 mL) and CH_2Cl_2 (7 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h, and filtered to afford the desired product¹⁴⁵ (13.55 g, 71%) as a white solid.

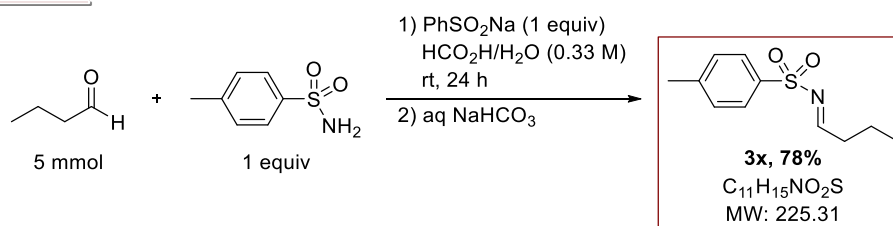
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.77-7.57 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.04 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H). (NH not detected)

$^{13}\text{C NMR}$ { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8 (C), 138.7 (C), 134.6 (CH), 131.7 (C), 130.5 (2 CH), 130.3 (2 CH), 130.2 (CH), 129.8 (2 CH), 129.1 (2 CH), 80.4 (C), 75.2 (CH), 28.2 (3 CH_3).

Step 3: A 250 mL RBF equipped with a stir bar was closed with a Teflon-coated stopper, purged with Ar and charged with potassium carbonate (12 g, 84 mmol, 6 equiv), THF (100 mL, C= 0.15 M) and *tert*-butyl (phenyl(phenylsulfonyl)methyl)carbamate (5.05 g, 14 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred at reflux for 16 h. Then, the mixture was filtered on Celite and evaporated to give the desired product **4f**¹⁴⁵ (2.9 g, 97%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.52 (tt, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 169.6 (CH), 162.6 (C), 134.0 (C), 133.5 (CH), 130.1 (2 CH), 128.8 (2 CH), 82.2 (C), 27.9 (3 CH_3).

Preparation of 3x

¹⁴⁵ A. M. Seayad, B. Ramalingam, K. Yoshinaga, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 264-267.

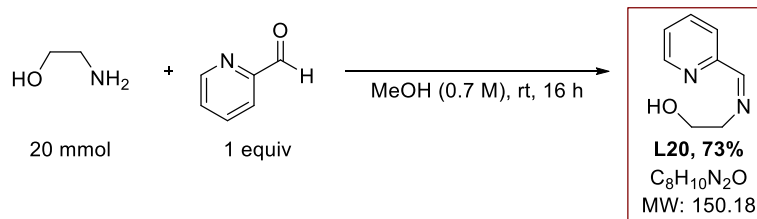
A 50 mL RBF equipped with a stir bar was closed with a Teflon-coated stopper and charged with *p*-toluenesulfonamide (856 mg, 5 mmol, 1 equiv), sodium *p*-toluenesulfinate (821 mg, 5 mmol, 1 equiv), water (7.5 mL), formic acid (7.5 mL) and benzaldehyde **3j** (0.450 mL, 5 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was filtered and the filtered cake was washed with water (2x20 mL) and EP (2x20 mL). The resulting solid was solubilized in CH₂Cl₂ (50 mL) and transferred in a separation funnel containing sat. aq. NaHCO₃ (35 mL). The mixture was vigorously shaken for 45 s and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL) and the combined organic layer were quickly dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the desired product **3x**¹⁴⁶ (879 mg, 78%) as a brown oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (t, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.47 (td, *J*=7.3, 4.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (sx, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 178.5 (CH), 144.6 (C), 134.5 (C), 129.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 37.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.0 (CH₂), 13.5 (CH₃).

1.1.2) Ligands

Preparation of L20

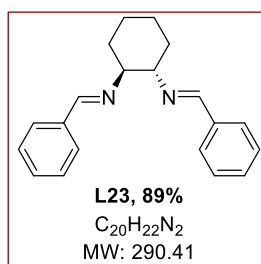


A 100 mL RBF equipped with a stir bar was charged with methanol (30 mL, C = 0.7 M) and aminoethanol (1.21 mL, 20 mmol, 1 equiv) and closed with a Teflon-coated stopper. The mixture was cooled down to 0 °C (ice/water bath) and pyridine-2-carboxaldehyde (1.90 mL, 20 mmol, 1 equiv) was slowly added. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the reaction mixture was evaporated to afford **L20** (2.19 g, 73%) as a red oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52-8.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.60 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J*=7.2, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.84 (dd, *J*=6.0, 4.5 Hz, 2H), 3.71 (td, *J*=5.2, 1.2 Hz, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (CH), 153.8 (C), 149.2 (CH), 136.6 (CH), 124.8 (CH), 121.5 (CH), 63.4 (CH₂), 61.7 (CH₂).

Preparation of L23



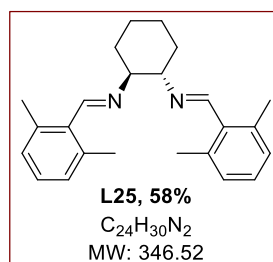
¹⁴⁶ Z. Cui, H.-J. Yu, R.-F. Yang, W.-Y. Gao, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 12394-12397.

Following the general procedure A, the reaction performed with 1,2-diaminocyclohexane (1.8 mL, 15 mmol, 1 equiv) and benzaldehyde **3j** (3.0 mL, 30 mmol, 2 equiv) afforded the desired product **L23**¹⁴⁷ as a yellow solid (3.89 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 7.32-7.30 (m, 6H), 3.44-3.42 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 161.2 (2 CH), 136.5 (2 C), 130.3 (2 CH), 128.5 (4 CH), 128.0 (4 CH), 73.9 (2 CH), 33.1 (2 CH₂), 24.6 (2 CH₂).

Preparation of L25

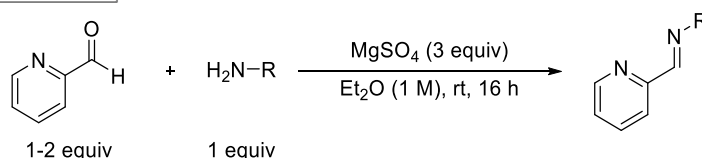


Following the general procedure A, the reaction performed with 1,2-diaminocyclohexane (0.162 mL, 1.35 mmol, 1 equiv) and 2,2'-dimethylbenzaldehyde (370 mg, 2.7 mmol, 2 equiv) afforded the desired product **L25** as a brown solid (272 mg, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 1.96-1.81 (m, 6H), 1.63-1.49 (m, 2H).

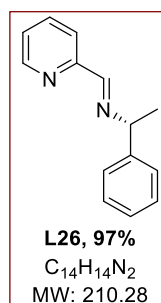
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (2 CH), 141.1 (4 C), 134.1 (2 C), 129.7 (4 CH), 128.5 (2 CH), 75.5 (2 CH), 33.5 (2 CH₂), 24.5 (2 CH₂), 20.5 (4 CH₃).

Preparation of L26 and L32



General procedure D: A RBF equipped with a stir bar was charged with magnesium sulfate (3 equiv), diethylether (C= 1 M), amine (1 equiv), aldehyde (1-2 equiv) and closed with a Teflon-coated stopper. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the mixture was filtered on Celite and the filtrate was evaporated to afford the desired product.

Preparation of L26



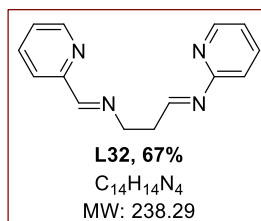
¹⁴⁷ M.D. Jones, , M.F. Mahon, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2377-2382.

Following the general procedure D, the reaction performed with (*S*)-2-methylbenzylamine (2.54 mL, 20 mmol) and pyridine-2-carboxaldehyde (1.90 mL, 20 mmol, 1 equiv) afforded the desired product **L26**¹⁴⁸ as a yellow oil (4.08 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.69-8.64 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.75 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 2H), 4.68 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.66 (s, *J*=6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (CH), 154.8 (C), 149.4 (CH), 144.6 (C), 136.5 (CH), 128.5 (2 CH), 127.0 (CH), 126.7 (2 CH), 124.7 (CH), 121.5 (CH), 69.6 (CH), 24.6 (CH₃).

Preparation of **L32**



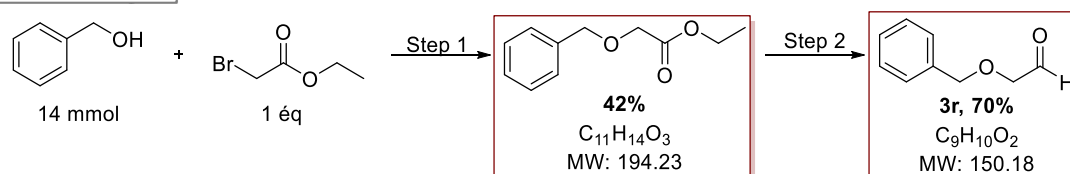
Following the general procedure D, the reaction performed with ethylenediamine (0.668 mL, 10 mmol) and pyridine-2-carboxaldehyde (1.90 mL, 20 mmol, 2 equiv) afforded the desired product **L32**¹⁴⁹ as a brown solid (1.6 g, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.38 (s, 2H), 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.67 (td, *J*=7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.02 (s, 4H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (2 CH), 154.4 (2 C), 149.4 (2 CH), 136.5 (2 CH), 124.8 (2 CH), 121.4 (2 CH), 61.3 (2 CH₂).

1.1.3) Aldehydes

Preparation of **3r**



Step 1: A 100 mL RBF equipped with a stir bar was charged with 60% sodium hydride (600 mg, 15 mmol, 1.07 equiv), closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. THF (20 mL, C = 0.7 M) was added followed by a dropwise addition of a solution of benzyl alcohol (1.45 mL, 14 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL). After 5 min, the mixture was cooled down to 0 °C (ice/water bath) and ethyl bromoacetate (1.56 mL, 14 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 16 h. Then, the mixture was filtered and rinsed with EtOAc (3x15 mL). The filtrate was washed with sat. aq. NaCl (50 mL), organic layer was dried with MgSO₄ and evaporated to afford the desired product (1.17 g, 42%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.33 (m, 5H), 4.66 (s, 2H), 4.25 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹⁴⁸ S. Sakthivel, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asym.* **2012**, *23*, 570-576.

¹⁴⁹ I. I. Ebralidze, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Wang, S. Shaik, R. Neumann, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4713-4720.

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C), 137.2 (C), 128.5 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.0 (CH), 73.3 (CH₂), 67.2 (CH₂), 60.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

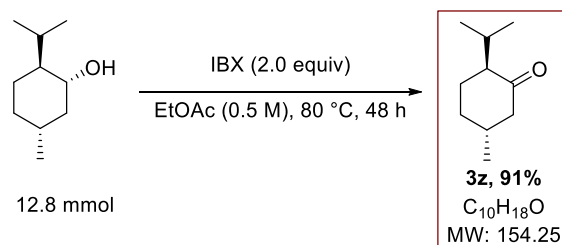
Step 2: A 100 mL RBF equipped with a stir bar and closed with a Teflon-coated stopper was purged with Ar and charged with ethyl-2-(benzyloxy)acetate (1 g, 5.1 mmol, 1 equiv) and CH₂Cl₂ (17 mL, C= 0.3 M). The mixture was cooled down to -78 °C (acetone/liquid nitrogen bath) and di-*isobutyl*aluminum hydride (1 M in CH₂Cl₂, 6 mL, 6 mmol, 1.18 equiv) was added. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h. Then, the reaction mixture was poured into water (30 mL) and aq. 1 M HCl was added until pH= 1-3. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to afford the desired product **3r**¹⁵⁰ (536 mg, 70%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.56.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 5H), 4.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4 (C), 136.9 (C), 128.6 (2 CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 CH), 75.3 (CH₂), 73.6 (CH₂).

Preparation of 3z



A 50 mL Schlenck flask equipped with a stir bar was charged with (L)-menthol (2 g, 12.8 mmol, 1 equiv), ethyl acetate (26 mL, C= 0.5 M) and IBX (7.16 g, 25.6 mmol, 2 equiv) and the flask was sealed with a glass stopper. The reaction was stirred at 80 °C for 48 h. Then, the reaction mixture was evaporated, and the solid was triturated with PE/Et₂O : 1/1 (100 mL), filtered through a plug of SiO₂ and the filtrate was evaporated to afford the desired product **3z**¹⁵¹ (1.69 g, 91%) as a yellow oil.

GC (5 m, 50+8/270-5): 4.43 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (ddd, *J*=12.9, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.93 (dd, *J*=12.7, 1.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 0.97 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 212.5(C), 55.9 (CH), 50.9 (CH₂), 35.5 (CH), 34.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.0 (CH), 22.4 (CH₃), 21.3 (CH₃), 18.8 (CH₃).

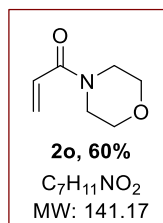
¹⁵⁰ A. Pollex, A. Millet, J. Müller, M. Hiersemann, L. Abraham, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5579-5591.

¹⁵¹ S. Velusamy, M. Ahamed, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4821-4824.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.48 (dd, $J=16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J=16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J=10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 6H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 166.2 (C), 130.8 (CH_2), 125.7 (CH), 48.2 (CH), 45.7 (CH), 21.4 (2 CH_3), 20.6 (2 CH_3).

Preparation of 2o



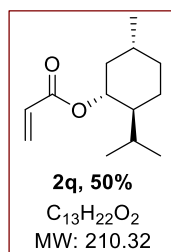
Following the general procedure C, the reaction performed with morpholine (2.2 mL, 25 mmol) and acryloyl chloride (2 mL, 25 mmol) for 14 h afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9.8/0.2 (500 mL) and $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9.6/0.4 (500 mL)], **2o** (2.13 g, 60%) as a yellow oil.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9.6/0.4, $\text{UV}+\text{KMnO}_4$): 0.3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.42 (dd, $J=16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J=16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=10.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 6H), 3.48-3.38 (m, 2H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 165.1 (C), 128.0 (CH_2), 126.9 (CH), 66.5 (2 CH_2), 46.1 (CH_2), 42.1 (CH_2).

Preparation of 2q



Following the general procedure C, the reaction performed with (L)-menthol (3.75 g, 12 mmol) and acryloyl chloride (1.95 mL, 12 mmol) for 3 h afforded after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , PE (400 mL) and EtOAc/PE :0.5/9.5 (400 mL)], **2q**¹⁵³ (1.26 g, 50%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc :9.5/0.5, $\text{UV}+\text{KMnO}_4$): 0.75.

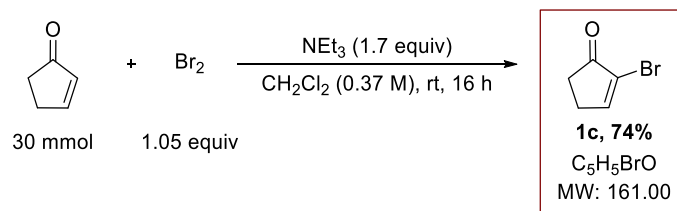
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.35 (dd, $J=17.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J=17.3, 10.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.73 (td, $J=10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.07-0.93 (m, 3H), 0.88 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ 156.9 (C), 130.3 (CH_2), 129.1 (CH), 74.4 (CH), 47.2 (CH), 41.0 (CH_2), 34.3 (CH_2), 31.5 (CH), 26.4 (CH), 23.6 (CH_2), 22.1 (CH_3), 20.8 (CH_3), 16.5 (CH_3).

¹⁵³ J. Hedin-Dahlström, S. Shoravi, S. Wikman, I. A. Nicholls, *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 2431-2436.

1.3) Brominated compounds

Preparation of **1c**



A 250 mL RBF equipped with a stir bar was charged with CH₂Cl₂ (80 mL), 2-cyclopenten-1-one (2.5 mL, 30 mmol, 1 equiv) and closed with a Teflon-coated stopper. The mixture was cooled down to 0 °C (ice/water bath) and a solution of bromine (1.6 mL, 31.5 mmol, 1.05 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added dropwise over 20 min. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h 30 min and triethylamine (7 mL, 51 mmol, 1.7 equiv) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. Then, the reaction mixture was poured into 1 M aq. HCl (50 mL) and the organic layer was collected, washed again with 1 M aq. HCl (50 mL), sat. aq. NaCl (50 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, Et₂O/PE:8/2 (600 mL)] to afford the desired product **1c**¹⁵⁴ (3.56 g, 74%) as a yellow solid.

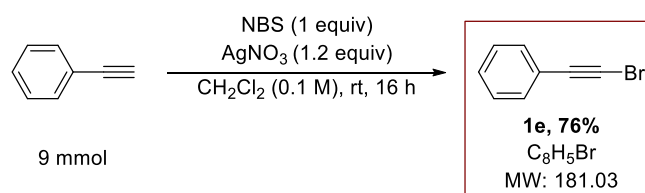
R_f (Et₂O:100%, UV+Aubepine): 0.92.

GC (5 m, 50+8/270-5): 4.01 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 201.9 (C), 162.0 (CH), 126.3 (C), 32.5 (CH₂), 28.1 (CH₂).

Preparation of **1e**



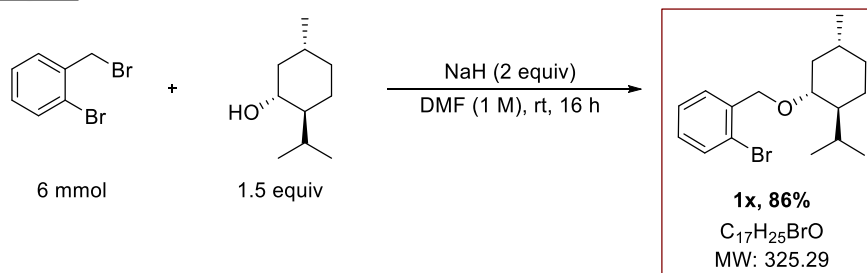
A 50 mL RBF equipped with a stir bar and closed with a Teflon-coated stopper was purged with Ar and charged with CH₂Cl₂ (10 mL, C= 0.1 M), *N*-bromosuccinimide (1.6 g, 9 mmol, 1 equiv), silver nitrate (1.9 g, 10.8 mmol, 1.2 equiv) and phenylacetylene (1 mL, 9 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into water (65 mL) and extracted with PE (70 mL). The organic layer was collected and washed again with sat. aq. Na₂S₂O₃ (3x25 mL), sat. aq. NaCl (50 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the desired product **1e**¹⁵⁵ (1.23 g, 76%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.45 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H),

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 132.1 (2 CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 CH), 122.8 (C), 80.2 (C), 49.9 (C).

¹⁵⁴ C. Ye, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8561-8563.

¹⁵⁵ D. L. Usanov, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286-1289.

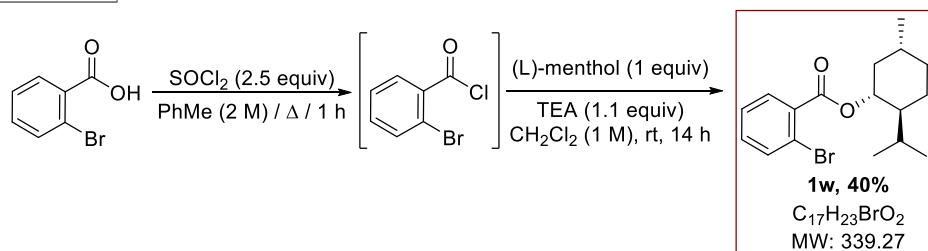
Preparation of 1x

A 25 mL RBF equipped with a stir bar and closed with a Teflon-coated stopper was charged with 60% sodium hydride (480 mg, 12 mmol, 2 equiv) and purged with Ar. 2-bromobenzyl bromide (1.5 g, 6 mmol, 1 equiv), DMF (6 mL, C = 1 M) and (L)-menthol (1.41 g, 9 mmol, 1.5 equiv) were added and the reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x25 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, PE (400 mL) and EtOAc/PE:1/9 (400 mL)] to afford **1x** (1.69 g, 86%) as a colorless oil.

R_f (PE:100%, UV+KMnO₄): 0.45.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.32 (td, *J*= 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (td, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=12.7 Hz; 1H), 4.46 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.24 (td, *J*=10.6, 4.1 Hz, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 4H), 0.98-0.87 (m, 7H), 0.74 (d, *J*=6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 138.7 (C), 132.5 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 122.8 (C), 79.3 (CH), 69.7 (CH₂), 48.5 (CH), 40.4 (CH₂), 34.7 (CH₂), 31.7 (CH), 25.7 (CH), 23.4 (CH₂), 22.5 (CH₃), 21.2 (CH₃), 16.3 (CH₃).

Preparation of 1w

A 50 mL RBF equipped with a stir bar was charged with 2-bromobenzoic acid (3.37 g, 16.8 mmol, 1 equiv) equipped with a condenser closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. Toluene (10 mL, C=2 M) and thionyl chloride (3 mL, 42 mmol, 2.5 equiv) were added and the reaction was stirred at reflux for 1 h. Then, the reaction mixture was evaporated to give the crude acyl chloride (2.82 g) which was used without any further purification.

A 100 mL RBF equipped with a stir bar was charged with (L)-menthol (2.0 g, 12.8 mmol, 1 equiv) closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. CH₂Cl₂ (10 mL), TEA (2 mL, 14.1 mmol, 1.1 equiv) and the crude acyl chloride in CH₂Cl₂ (5 mL) were added and the reaction was stirred at room temperature for 14 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2x25 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.1/9.9 (500 mL) and EtOAc/PE:0.25/9.75 (500 mL)] to afford **1w** (2.30 g, 40%) as a colorless oil.

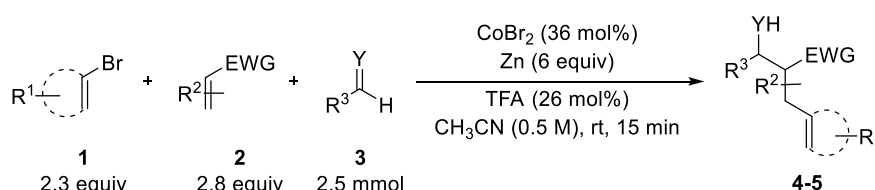
R_f (PE/EtOAc:9.5/0.5, UV+KMnO₄): 0.5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.99 (td, $J=10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 7H), 0.84 (d, $J=70$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C), 134.2 (CH), 133.3 (C), 132.2 (CH), 131.0 (CH), 127.2 (CH), 121.3 (C), 75.9 (CH), 47.1 (CH), 40.9 (CH₂), 34.3 (CH₂), 31.5 (CH), 26.3 (CH), 23.4 (CH₂), 22.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 16.3 (CH₃).

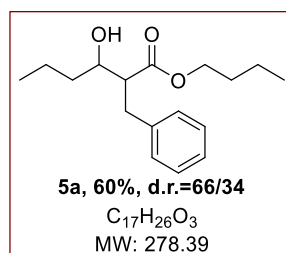
2) 3CRs

2.1) Original conditions



General procedure E: A 50 mL RBF equipped with a stir bar and closed with a Teflon-coated stopper was purged with Ar and charged with acetonitrile (5 mL), Zn dust (1 g, 15 mmol), electrophile **3** (1.0 equiv), Michael acceptor **2** (2.8 equiv), halogenated aromatic **1** (2.3 equiv), cobalt (II) bromide (200 mg, 0.9 mmol) and trifluoroacetic acid (50 μ L, 0.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 15 min. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (30 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of **5a**



Following the general procedure E, the reaction performed with butyraldehyde **3i** (0,225 mL, 2.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (1 mL, 7.0 mmol) and bromobenzene **1a** (0,604 mL, 5.75 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) and EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **5a** (419 mg, d.r.=66/34, 60%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9.5/0.5): 0.29 & 0.36.

GC (5 m, 120+10/270-15): 6.04 & 6.27 min.

IR (neat): ν 3064, 3031, 1730, 1435, 1207, 1015, 748, 699 cm⁻¹.

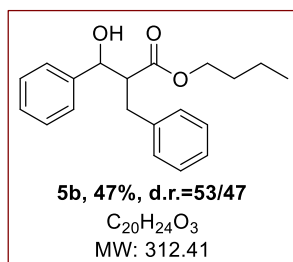
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₆NaO₃ (M+Na)⁺ 301.1774, found 301.1778.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.20-7.13 (m, 4H), 7.12-7.05 (m, 6H), 3.92 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.77 (td, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.96-2.80 (m,

4H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 12H), 1.19-1.02 (m, 4H), 0.85 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.74 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). (two OH not detected).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.2 (C), 174.9 (C), 139.3 (C), 138.8 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 71.8 (CH), 71.5 (CH), 64.4 (CH_2), 64.4 (CH_2), 53.6 (CH), 52.7 (CH), 38.0 (CH_2), 36.6 (CH_2), 35.7 (CH_2), 33.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 19.1 (2 CH_2), 19.0 (CH_2), 19.0 (CH_2), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.6 (2 CH_3).

Preparation of 5b



Following the general procedure E, the reaction performed with benzaldehyde **3j** (0.254 mL, 2.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (1 mL, 7.0 mmol) and bromobenzene **1a** (0.604 mL, 5.75 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5b** (367 mg, d.r.=53/47, 47%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+ KMnO_4): 0.34 & 0.31.

GC (5 m, 50+8/270-5): 19.61 & 19.67 min.

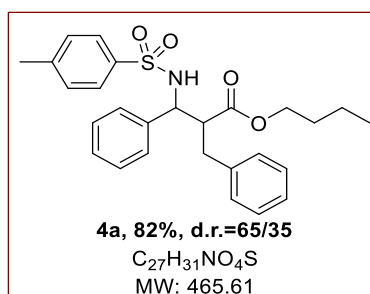
IR (neat): ν 3443, 3029, 2956, 2930, 2871, 1705, 1232, 1176, 1058, 759, 703 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 335.1618, found 335.1618.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.30-7.22 (m, 8H), 7.19-7.09 (m, 7H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.92 (dd, $J=4.4$, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J=6.5$, 0.6 Hz, 2H), 3.70 (td, $J=6.6$, 1.0 Hz, 2H), 3.05 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.98-2.86 (m, 5H), 2.80 (dd, $J=13.5$, 9.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=13.5$, 6.0 Hz, 1H), 1.25-1.10 (m, 4H), 0.95-0.90 (m, 4H), 0.67 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.5 (C), 142.1 (C), 141.4 (C), 139.2 (C), 138.5 (C), 129.0 (4 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.7 (CH), 74.3 (CH), 64.6 (CH_2), 64.5 (CH_2), 55.3 (CH), 55.0 (CH), 36.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 18.9 (2 CH_2), 13.7 (2 CH_3).

Preparation of 4a



Following the general procedure E, the reaction performed with imine **3a** (648 mg, 2.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (1 mL, 7.0 mmol) and bromobenzene **1a** (0.604 mL, 5.75 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4a** (848 mg, d.r.=65/35, 82%) as a white solid.

mp= 108-111 & 113-115 °C

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV + KMnO₄): 0.55 & 0.62.

GC (5 m, 120+10/270-10): 17.36 & 17.76 min.

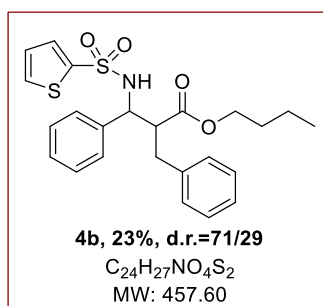
IR (neat): ν 3279, 2956, 2932, 1718, 1709, 1329, 1159, 700, 664 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₂NO₄S: 466.2047; found: 466.2047.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) 7.56 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 6H), 7.16-7.05 (m, 14H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.35 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J =9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J =9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J =8.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J =6.5 Hz, 2H), 3.65 (td, J =6.5, 2.0 Hz, 2H), 3.15-2.84 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 4H), 0.77 (t, J =7.2 Hz, 3H), 0.74 (t, J =7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.9 (C), 172.4 (C), 143.2 (C), 142.9 (C), 139.0 (C), 138.6 (C), 138.2 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 137.4 (C), 139.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 CH), 64.8 (CH₂), 64.5 (CH₂), 59.6 (CH), 58.6 (CH), 54.3 (CH), 54.2 (CH), 36.6 (CH₂), 35.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃), 18.8 (2 CH₂), 13.6 (2 CH₃).

Preparation of 4b



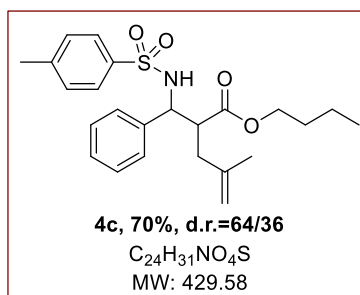
Following the general procedure E, the reaction performed with imine **3e** (628 mg, 2.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (1 mL, 7.0 mmol) and bromobenzene **1a** (0.604 mL, 5.75 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4b** (261 mg, d.r.=71/29, 23%) as a white solid.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.11 & 0.17.

GC (5 m, 120+10/270-15): 16.21 & 16.46 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.42 (dd, J =5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J =5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 8H), 7.22-7.11 (m, 12 H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, J =5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J =5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J =9.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, J =9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.85 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.16-2.94 (m, 4H), 2.91 (dd, J =11.4, 4.4 Hz, 2H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.08-0.95 (m, 4H), 0.77 (t, J =7.3 Hz, 3H), 0.76 (t, J =7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.9 (C), 172.4 (C), 142.3 (C), 141.5 (C), 138.8 (C), 138.5 (C), 138.0 (2 C), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (2 CH), 64.8 (CH₂), 64.6 (CH₂), 59.8 (CH), 58.7 (CH), 54.2 (CH), 54.2 (CH), 36.6 (CH₂), 35.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 18.9 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.6 (2 CH₃).

Preparation of 4c

Following the general procedure E, the reaction performed with imine **3a** (648 mg, 2.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (1 mL, 7.0 mmol) and 2-bromopropene **1b** (0.51 mL, 5.75 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4c** (754 mg, d.r.=64/36, 70%) as a white solid.

mp= 84 °C

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV + KMnO₄): 0.13 & 0.19.

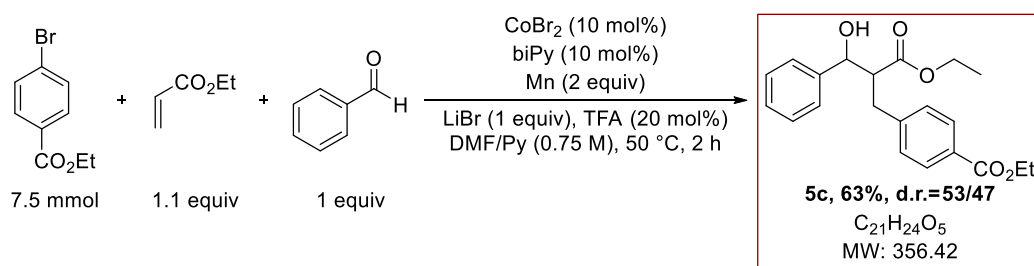
GC (5 m, 120+10/270-10): 13.95 & 14.13 min.

IR (neat): ν 3281, 3219, 2960, 2874, 1712, 1461, 1331, 1159, 703, 662, 559, 542 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₁NNaO₄S (M+Na)⁺ 452.1866, found 452.1865.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) 7.52-7.43 (m, 4H), 7.15-7.01 (m, 10H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.14 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 4.80-4.64 (m, 4H), 4.61 (dd, *J*=9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.89 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (dd, *J*=14.4, 5.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.19-1.08 (m, 4H), 0.81 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.80 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR {1H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.2 (C), 172.6 (C), 143.2 (C), 142.8 (C), 142.3 (C), 141.5 (C), 139.2 (C), 138.2 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.4 (2 CH), 113.3 (CH₂), 112.6 (CH₂), 64.8 (CH₂), 64.7 (CH₂), 59.3 (CH), 58.8 (CH), 50.6 (CH), 50.3 (CH), 38.7 (CH₂), 37.1 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 22.4 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃), 19.1 (CH₂), 19.0 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.7 (CH₃).

2.2) Gosmini's conditionPreparation of 5c

A 100 mL RBF equipped with a stir bar and closed with a Teflon-coated stopper was charged with DMF (9 mL), pyridine (1 mL), cobalt (II) bromide (164 mg, 0.75 mmol), 2,2'-bipyridine (117 mg, 0.75 mmol), lithium bromide (651 mg, 7.5 mmol), Mn dust (824 mg, 15 mmol), ethyl 4-bromobenzoate (7.5 mmol, 1.0 equiv), ethyl acrylate **2g** (8.25 mmol, 1.1 equiv), benzaldehyde **3j** (7.5 mmol, 1 equiv) and trifluoroacetic acid (100 μ L, 1.5 mmol). The reaction was stirred at 50 °C (external temperature) for 2 h. Then, the reaction mixture was poured

into aq. 1 M HCl (50 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (500 mL), EtOAc/PE:2/8 (500 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)] to afford **5c** (1.674 g, d.r.=53/47, 63%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.19 & 0.28.

GC (5 m, 50+8/270-5): 23.22 min.

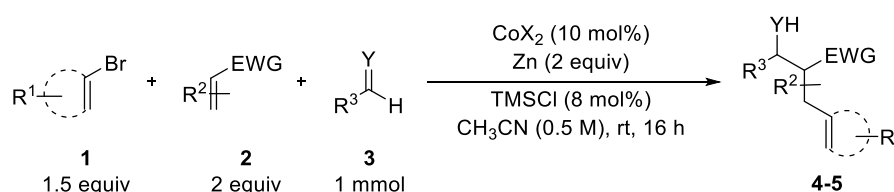
IR (neat): ν 3495, 3032, 2980, 1714, 1275, 1241, 1022, 755, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₂₄NaO₅ (M+Na)⁺ 379.1516, found 379.1513.

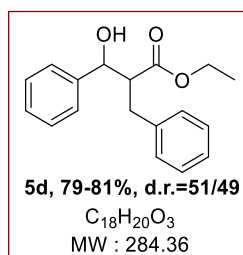
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 10H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.87 (qd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.95 (dd, $J=13.4, 9.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=13.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two OH not detected).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.3 (C), 171.7 (C), 169.0 (C), 166.6 (C), 144.1 (C), 143.9 (C), 142.1 (C), 141.8 (C), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.9 (C), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.9 (CH), 74.2 (CH), 61.0 (CH₂), 61.0 (CH₂), 60.9 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.0 (CH), 54.7 (CH), 35.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

2.3) Optimized conditions



General procedure F: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (131 mg, 2 mmol, 2.0 equiv), closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. CoBr₂ or CoI₂ (22mg or 31 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), CH₃CN (2 mL, C = 0.5 M), halogenated derivative **1** (1.5 equiv), Michael acceptor **2** (2.0 mmol, 2.0 equiv), electrophile **3** (1 mmol, 1.0 equiv) and Me₃SiCl (10 μ L, 8 mol%) were successively added under Ar, and the reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 5d

Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5d** (225 mg-230 mg, d.r.=51/49, 79-81%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.50 & 0.41.

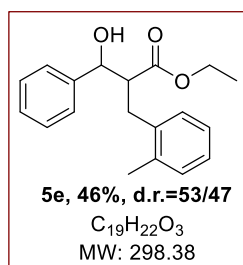
GC (5 m, 50+8/270-5): 17.61 & 17.66 min.

IR (neat): ν 3467, 3062, 3030, 2995, 1708, 1174, 1056, 740, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{20}NaO_3$ ($M+Na$)⁺ 307.1305, found 307.1304.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 4.92-4.91 (m, 1H), 3.75 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.92-2.90 (m, 3H), 0.79 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (minor diastereomer) δ 7.28-7.23 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.04-6.02 (m, 2H), 4.72 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.20 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.80 (dd, $J=13.5, 9.9$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=13.5, 5.8$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 174.3 (C), 141.5 (C), 139.2 (C), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (CH), 126.3 (3 CH), 74.2 (CH), 60.5 (CH₂), 55.3 (CH), 33.5 (CH₂), 13.9 (CH₃). (minor diastereomer) δ 174.7 (C), 142.1 (C), 138.5 (C), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (2 CH), 74.7 (CH), 60.6 (CH₂), 55.0 (CH), 35.8 (CH₂), 14.0 (CH₃).

Preparation of 5e

Following the general procedure F, the reaction performed with 2-iodotoluene **1f** (0.191 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5e** (130 mg, d.r.=53/47, 46%) as a white solid.

mp: 51-52 °C & 69-71 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.49 & 0.36.

GC (5 m, 50+8/270-5): 18.55 & 18.65 min.

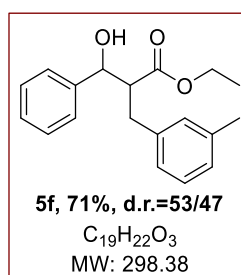
IR (neat): ν 3481, 3062, 2981, 2952, 2894, 1704, 1231, 1164, 1021, 760, 702 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}NaO_3$ ($M+Na$)⁺ 321.1461, found 321.1460.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 6H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 6H), 7.06-7.03 (m, 2H), 5.07 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.87 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.91 (dd, $J=13.6$, 10.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=13.6$, 5.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.8 (C), 142.1 (C), 141.4 (C), 137.4 (C), 136.7 (C), 136.3 (C), 136.2 (C), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 75.0 (CH), 74.3 (CH), 60.7 (CH₂), 60.6 (CH₂), 53.7 (CH), 53.5 (CH), 33.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 19.2 (CH₃), 19.1 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5f



Following the general procedure F, the reaction performed with 3-iodotoluene **1g** (0.193 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc:2/8 (400 mL)], **5f** (213 mg, d.r.=53/47, 71%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.49 & 0.40.

GC (5 m, 50+8/270-5): 18.80 min (broad peak).

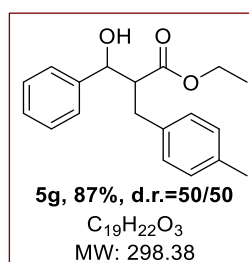
IR (neat): ν 3481, 3029, 2980, 1710, 1176, 1095, 1023, 744, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}NaO_3$ ($M+Na$)⁺ 321.1461, found 321.1459.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.33-7.14 (m, 10H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.93-6.77 (m, 6H), 4.91 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.11 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.99-2.82 (m, 5H), 2.78 (dd, $J=13.5$, 9.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=13.5$, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 174.4 (C), 142.1 (C), 141.5 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 129.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 126.0 (2 CH), 74.7 (CH), 74.3 (CH), 60.7 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.3 (CH), 54.9 (CH), 35.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 21.4 (2 CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5g



Following the general procedure F, the reaction performed with 4-iodotoluene **1h** (327 mg, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5g** (259 mg, d.r.=50/50, 85%) as a white solid.

mp: 84–86 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.49 & 0.40.

GC (5 m, 50+8/270-5): 19.07 min (broad peak).

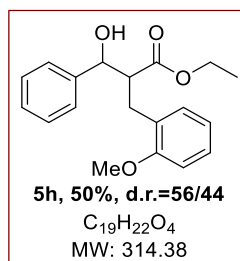
IR (neat): ν 3484, 2979, 2924, 2874, 1715, 1159, 1102, 1023, 771, 704, 559 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 321.1461, found 321.1460.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.32–7.13 (m, 10H), 6.96–6.87 (m, 8H), 4.88 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.90–3.85 (m, 2H), 3.76 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.93–2.85 (m, 4H), 2.76 (dd, $J=13.5, 9.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=13.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 174.3 (C), 142.1 (C), 141.5 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 135.3 (C), 129.1 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.8 (4 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.6 (CH), 74.3 (CH), 60.7 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.4 (CH), 55.0 (CH), 35.4 (CH₂), 33.1 (CH₂), 21.1 (2 CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5h



Following the general procedure F, the reaction performed with 2-bromoanisole **1i** (0.187 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5h** (157 mg, d.r.=56/44, 50%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.48 & 0.38.

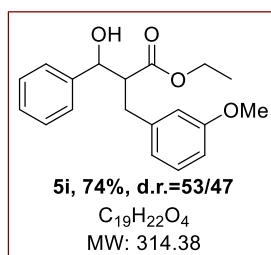
GC (5 m, 50+8/270-5): 19.54 min (broad peak).

IR (neat): ν 3463, 3033, 2980, 2937, 2835, 1709, 1494, 1241, 1175, 1049, 752, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 337.1410, found 337.1409.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.43–7.28 (m, 10H), 7.17 (ddd, $J=15.9, 8.2, 1.7$ Hz, 2H), 7.06 (ddd, $J=20.1, 7.4, 1.6$ Hz, 2H), 6.86–6.78 (m, 4H), 5.03 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.94 (qd, $J=14.3, 0.8$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.23–3.12 (m, 4H), 3.04–2.92 (m, 2H), 2.87 (dd, $J=7.7, 2.3$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.0 (C), 174.7 (C), 157.6 (2 C), 142.3 (C), 141.5 (C), 130.8 (CH), 130.8 (CH), 128.4 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (C), 126.9 (C), 126.4 (2 CH), 126.4 (2 CH), 120.4 (CH), 120.4 (CH), 110.3 (CH), 110.2 (CH), 74.9 (CH), 74.1 (CH), 60.4 (CH₂), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.2 (CH₃), 52.7 (CH), 52.5 (CH), 31.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Preparation of 5i

Following the general procedure F, the reaction performed with 3-bromoanisole **1j** (0.190 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5i** (233 mg, d.r.=53/47, 74%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.28 & 0.19.

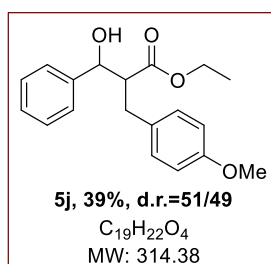
GC (5 m, 50+8/270-5): 20.35 & 20.42 min.

IR (neat): ν 3492, 3031, 2939, 2836, 1713, 1260, 1153, 1039, 770, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}NaO_4$ ($M+Na$)⁺ 337.1410, found 337.1409.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.41-7.33 (m, 8H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.69-6.64 (m, 3H), 5.00 (br s, 1H), 4.81 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.00 (qd, $J=7.1, 4.0$ Hz, 2H), 3.88 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 3H), 2.88 (dd, $J=13.5, 9.7$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=13.5, 5.8$ Hz, 1H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.7 (C), 174.2 (C), 159.6 (C), 159.6 (C), 142.0 (C), 141.5 (C), 140.9 (C), 140.0 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (2 CH), 126.3 (2 CH), 121.3 (CH), 121.3 (CH), 114.6 (CH), 114.5 (CH), 112.0 (CH), 111.8 (CH), 74.7 (CH), 74.3 (CH), 60.7 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.2 (CH₃), 55.2 (CH), 54.8 (CH), 35.9 (CH₂), 33.6 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5j

Following the general procedure F, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0.188 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5j** (123 mg, d.r.=51/49, 39%) as a brown oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.40 & 0.31.

GC (5 m, 50+8/270-5): 20.42 min (broad peak).

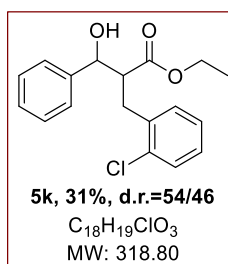
IR (neat): ν 3498, 3062, 3032, 2935, 2836, 1725, 1511, 1246, 1174, 1029, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}NaO_4$ ($M+Na$)⁺ 337.1410, found 337.1409.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.30-7.15 (m, 10H), 6.92 (dd, $J=12.0$, 8.7 Hz, 4H), 6.67 (t, $J=8.7$ Hz, 4H), 4.88 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.88 (qd, $J=7.1$, 1.0 Hz, 2H), 3.76 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.13 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.74 (dd, $J=13.6$, 9.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=13.6$, 6.0 Hz, 1H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 174.3 (C), 158.3 (C), 158.1 (C), 142.1 (C), 141.5 (C), 131.2 (C), 130.5 (C), 129.9 (4 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (2 CH), 126.3 (2 CH), 113.9 (2 CH), 113.8 (2 CH), 74.6 (CH), 74.3 (CH), 60.7 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.3 (CH₃), 55.3 (CH), 55.1 (CH), 35.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5k



Following the general procedure F, the reaction performed with 2-chloro-1-bromobenzene **1l** (0.176 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography (100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)] afforded **5k** (102 mg, d.r.=54/46, 31%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.41 & 0.52.

GC (5 m, 50+8/270-5): 22.83 & 22.89 min.

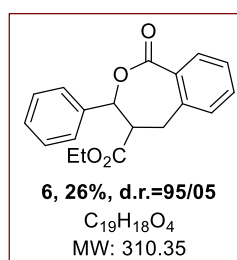
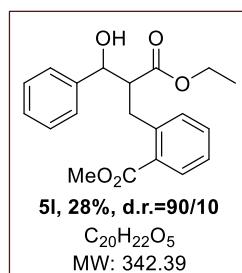
IR (neat): ν 3172, 3027, 2932, 1723, 1460, 1211, 1031, 754, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 341.0915, found 341.0914.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.32-7.12 (m, 10H), 7.09-7.02 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.90 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.96-2.86 (m, 4H), 2.75 (dd, $J=13.6$, 10.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.3 (C), 173.9 (C), 141.7 (C), 141.4 (C), 141.4 (C), 140.6 (C), 134.2 (C), 134.0 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.8 (CH), 74.1 (CH), 60.8 (CH₂), 60.7 (CH₂), 55.2 (CH), 54.8 (CH), 35.4 (CH₂), 33.1 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5l and 6



Following the general procedure F, the reaction performed with methyl-2-bromobenzoate **1m** (0.210 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5l** (96 mg, d.r.=90/10, 28%) as a yellow oil and **6** (80 mg, d.r.=95/05, 26%) as a white solid.

Compound 5l

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.31.

GC (5 m, 50+8/270-5): 21.19 min.

IR (neat): ν 3497, 2982, 2952, 1714, 1261, 1182, 1081, 751, 702 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ (M+Na)⁺ 365.1359, found 365.1360.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): (major diastereomer) δ 7.84 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.83 (br s, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (br s, 1H), 3.29 (dd, $J=12.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.19-3.05 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl_3): (major diastereomer) δ 174.7 (C), 167.9 (C), 142.2 (C), 140.5 (C), 132.1 (CH), 132.0 (CH), 131.2 (CH), 129.6 (C), 128.4 (2 CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (2 CH), 74.8 (CH), 60.5 (CH₂), 54.1 (CH₃), 52.1 (CH), 34.6 (CH₂), 13.9 (CH₃).

Compound 5

mp: 108-110 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.48.

GC (5 m, 50+8/270-5): 20.98 min.

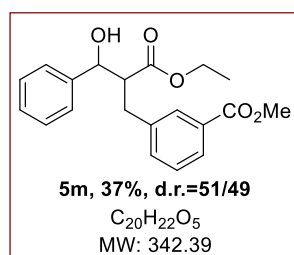
IR (neat): ν 2980, 1716, 1228, 1176, 1087, 1018, 744, 696 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ (M+Na)⁺ 333.1097, found 333.1097.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): (single diastereomer) δ 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.02 (qq, $J=10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl_3): (single diastereoisomer) δ 171.3 (C), 170.5 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 133.0 (CH), 131.2 (C), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (CH), 127.5 (2 CH), 80.5 (CH), 61.0 (CH₂), 51.8 (CH), 34.2 (CH₂), 14.1 (CH₃).

Preparation of 5m



Following the general procedure F, the reaction performed with methyl-3-bromobenzoate **1n** (322 mg, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5m** (125 mg, d.r.=51/49, 37%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.25 & 0.20.

GC (5 m, 50+8/270-5): 22.15 min (broad peak).

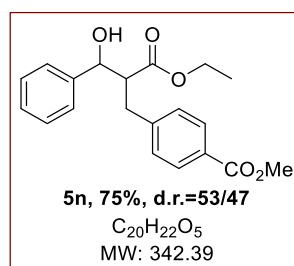
IR (neat): ν 3496, 2981, 2952, 1719, 1282, 1201, 1086, 770, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ (M+Na)⁺ 365.1359, found 365.1359.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.70 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 14H), 4.93 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.88 (qd, $J=7.1, 3.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.09 (br s, 1H), 3.01-2.93 (m, 5H), 2.84 (dd, $J=13.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J=13.5, 5.7$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.4 (C), 174.0 (C), 167.2 (C), 167.2 (C), 141.8 (C), 141.3 (C), 139.7 (C), 138.9 (C), 133.7 (CH), 133.7 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.9 (CH), 74.2 (CH), 60.8 (CH_2), 60.7 (CH_2), 55.1 (CH_3), 54.8 (CH_3), 52.2 (CH), 52.2 (CH), 35.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

Preparation of **5n**



Following the general procedure F, the reaction performed with methyl-4-bromobenzoate **1n** (322 mg, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5n** (256 mg, d.r.=53/47, 75%) as a white solid.

mp: 69-70 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.26 & 0.20.

GC (5 m, 50+8/270-5): 22.71 min (broad peak).

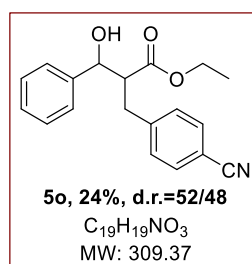
IR (neat): ν 3483, 3033, 2982, 2957, 1721, 1700, 1272, 1178, 1101, 1020, 759, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 365.1359, found 365.1359.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.91 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.42-7.28 (m, 10H), 7.18 (t, $J=8.1$ Hz, 4H), 5.03 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (qd, $J=7.1, 1.5$ Hz, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.94 (dd, $J=13.5, 10.1$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=13.5, 5.5$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.3 (C), 173.9 (C), 167.2 (C), 167.1 (C), 145.0 (C), 144.0 (C), 141.7 (C), 141.3 (C), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (C), 128.3 (C), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 74.9 (CH), 74.2 (CH), 60.8 (CH_2), 60.7 (CH_2), 55.1 (CH_3), 54.7 (CH_3), 52.1 (CH), 52.1 (CH), 35.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

Preparation of **5o**



Following the general procedure F, the reaction performed with 4-iodobenzonitrile **1p** (343 mg, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr₂ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **5o** (75 mg, d.r.=52/48, 24%) as a yellow paste.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.07.

GC (5 m, 50+8/270-5): 21.21 & 21.32 min.

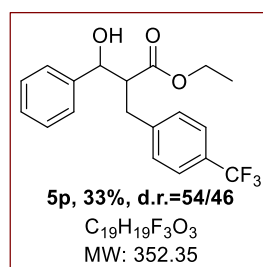
IR (neat): ν 3452, 3022, 2980, 1707, 1232, 1065, 974, 744, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₄NaO₃ (M+Na)⁺ 335.1618, not detected (decomposed).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.53-7.46 (m, 4H), 7.39-7.27 (m, 10H), 7.22-7.16 (m, 4H), 5.00 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.84 (qd, $J=7.1, 1.3$ Hz, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.11 (br s, 1H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.90 (dd, $J=13.5, 10.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=13.6, 5.6$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {**1H**} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.9 (C), 173.4 (C), 145.3 (C), 144.3 (C), 141.4 (C), 141.2 (C), 132.2 (2 CH), 132.1 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (2 CH), 126.2 (2 CH), 199.0 (C), 118.9 (C), 110.4 (C), 110.1 (C), 74.9 (CH), 74.1 (CH), 60.9 (CH₂), 60.7 (CH₂), 55.0 (CH), 54.6 (CH), 35.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5p



Following the general procedure F, the reaction performed with 4-bromobenzotrifluoride **1q** (0.210 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr₂ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5p** (118 mg, d.r.=54/46, 33%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.37 & 0.26.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.42 & 17.31 min.

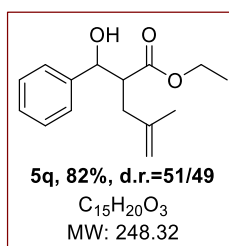
IR (neat): ν 2983, 1714, 1323, 1160, 1121, 1066, 1019, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₉F₃NaO₃ (M+Na)⁺ 375.1178, found 375.1178.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.49 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.41-7.35 (m, 7H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.21 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 5.02 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.86 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.09-2.98 (m, 5H), 2.93 (dd, $J=13.4, 10.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=13.4, 5.5$ Hz, 1H), 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {**1H**} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.3 (C), 173.8 (C), 143.6 (C), 142.7 (C), 141.7 (C), 141.3 (C), 129.3 (2 CH), 129.3 (2 C), 129.0 (q, $J=32.5$ Hz, C), 128.8 (2 CH), 128.7 (q, $J=32.2$ Hz, C), 128.6 (2 CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 125.4 (q, $J=3.8$ Hz, 2 CH), 125.3 (q, $J=3.8$ Hz, 2 CH), 124.4 (q, $J=271.8$ Hz, C), 124.3 (q, $J=271.9$ Hz, C), 74.9 (CH), 74.2 (CH), 60.9 (CH₂), 60.7 (CH₂), 55.1 (CH), 54.8 (CH), 35.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.8 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ -62.40 (s, 3F), -62.44 (s, 3F).

Preparation of 5q

Following the general procedure F, the reaction performed with 2-bromopropene **1b** (0.133 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5q** (203 mg, d.r.=51/49, 82%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:2/8, UV+KMnO₄): 0.57 & 0.43.

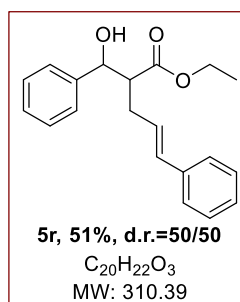
GC (5 m, 50+8/270-5): 13.09 & 13.15 min.

IR (neat): ν 3483, 3075, 3031, 2980, 1713, 1649, 1160, 1025, 892, 769, 701 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{20}NaO_3$ (M+Na)⁺ 271.1305, found 271.1304.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.37-7.30 (m, 8H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.93 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.79-4.78 (m, 1H), 4.74-4.70 (m, 4H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.06 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.49 (dd, $J=14.4, 11.2$ Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.02 (dd, $J=14.1, 5.0$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.4 (C), 143.1 (C), 142.2 (C), 142.1 (C), 141.5 (C), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 112.7 (CH₂), 112.2 (CH₂), 75.3 (CH), 74.4 (CH), 60.7 (CH₂), 60.6 (CH₂), 51.7 (CH), 51.5 (CH), 38.1 (CH₂), 35.7 (CH₂), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Preparation of 5r

Following the general procedure F, the reaction performed with β -bromostyrene **1d** (0.192 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5r** (158 mg, (*E*) diastereomers, d.r.=50/50, 51%) as a yellow paste.

R_f (PE/EtOAc:7/3, UV+KMnO₄): 0.67 & 0.55.

GC (5 m, 50+8/270-5): 21.01 & 20.93 min.

IR (neat): ν 3455, 3028, 2980, 2932, 1708, 1177, 1025, 974, 766, 744, 698 cm^{-1} .

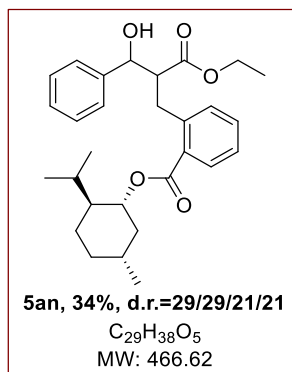
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{22}NaO_3$ (M+Na)⁺ 333.1461, found 333.1461.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.38-7.36 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.37 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.07 (ddd, $J=15.7, 7.9, 6.6$ Hz,

1H), 4.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.93 (ddd, $J=9.0, 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (^1H) (100 MHz, CDCl_3): (major diastereomer) δ 174.7 (C), 141.8 (C), 137.3 (C), 132.6 (CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (CH), 127.4 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 74.9 (CH), 60.9 (CH_2), 53.1 (CH), 33.2 (CH_2), 14.3 (CH_3).

Preparation of **5an**



Following the general procedure F, the reaction performed with brominated derivative **1w** (509 mg, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5an** (161 mg, d.r.=29/29/21/21, 34%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.60 & 0.73.

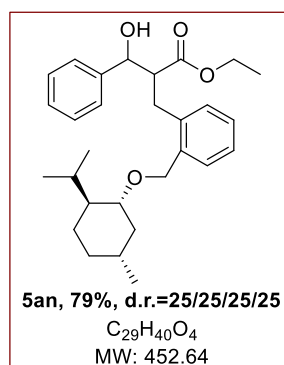
GC (5 m, 50+8/270-5): 33.80 min.

IR (neat): ν 3479, 3030, 2956, 1709, 1452, 1253, 1037, 747, 701 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 489.2611, found 489.2609.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (4 diastereomers) δ 7.95-7.87 (m, 3H), 7.45-7.22 (m, 30H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.04-4.87 (m, 8H), 3.97-3.67 (m, 12H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.34-3.12 (m, 8H), 2.23-2.10 (m, 7H), 2.08-1.93 (m, 5H), 1.83-1.71 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 7H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 10H), 1.04-0.92 (m, 24H), 0.91-0.84 (m, 12H), 0.84-0.77 (m, 12H).

^{13}C NMR (^1H) (100 MHz, CDCl_3): (4 diastereomers) δ 174.6 (C), 174.6 (C), 173.8 (C), 173.8 (C), 167.1 (C), 167.1 (C), 167.0 (C), 167.0 (C), 142.2 (C), 142.2 (C), 141.8 (C), 141.8 (C), 141.2 (2 C), 140.4 (C), 140.2 (C), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 131.7 (3 CH), 131.6 (CH), 130.7 (2 CH), 130.7 (2 CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (C), 130.0 (C), 128.2 (4 CH), 128.2 (4 CH), 127.7 (2 CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (5 CH), 126.5 (3 CH), 126.0 (2 CH), 125.9 (2 CH), 75.0 (2 CH), 74.9 (2 CH), 74.8 (CH), 74.8 (CH), 74.3 (CH), 74.3 (CH), 60.3 (CH_2), 60.3 (CH_2), 60.2 (CH_2), 60.2 (CH_2), 55.4 (CH), 55.3 (CH), 53.7 (CH), 53.5 (CH), 47.2 (2 CH), 47.2 (CH), 47.2 (CH), 41.0 (CH_2), 41.0 (CH_2), 41.0 (2 CH_2), 34.6 (CH), 34.4 (CH), 34.3 (CH), 34.3 (4 CH_2), 34.2 (CH), 31.5 (4 CH_2), 26.4 (CH), 26.4 (CH), 26.4 (CH), 26.4 (CH), 23.5 (CH_2), 23.4 (3 CH_2), 22.1 (4 CH_3), 20.9 (4 CH_3), 16.4 (CH_3), 16.4 (2 CH_3), 16.3 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.7 (CH_3).

Preparation of 5ao

Following the general procedure F, the reaction performed with brominated derivative **1x** (488 mg, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ao** (360 mg, d.r.=25/25/25/25, 79%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.38 & 0.58.

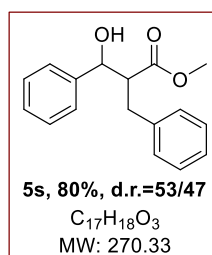
GC (5 m, 50+8/270-5): 23.00 min.

IR (neat): ν 3501, 3030, 2953, 1725, 1453, 1179, 1081, 753, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{29}H_{40}NaO_4$ ($M+Na$)⁺ 475.2818, found 475.2817.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (4 diastereomers) δ 7.44-7.37 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 16H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.22-7.11 (m, 10H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.02 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.65 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.96 (qd, $J=7.1, 1.1$ Hz, 4H), 3.86 (qd, $J=7.1, 2.7$ Hz, 4H), 3.44-3.20 (m, 4H), 3.18-3.02 (m, 10H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.85 (td, $J=13.5, 5.9$ Hz, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 8H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 8H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.03-0.92 (m, 20H), 0.92-0.80 (m, 24H), 0.74 (dd, $J=6.9, 3.8$ Hz, 6H), 0.64 (dd, $J=9.2, 7.0$ Hz, 6H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (4 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.7 (C), 174.7 (2 C), 142.3 (C), 142.3 (C), 141.6 (C), 141.5 (C), 137.5 (C), 137.3 (C), 137.2 (2 C), 137.1 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 136.8 (C), 130.1 (CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (3 CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (4 CH), 128.4 (4 CH), 127.9 (2 CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 126.3 (2 CH), 126.2 (2 CH), 79.3 (CH), 79.2 (CH), 79.2 (CH), 79.1 (CH), 74.5 (CH), 74.4 (CH), 74.3 (CH), 74.3 (CH), 68.1 (CH₂), 68.0 (CH₂), 67.9 (2 CH₂), 60.6 (CH₂), 60.6 (CH₂), 60.6 (CH₂), 60.6 (CH₂), 54.8 (CH), 54.7 (CH), 54.3 (CH), 54.2 (CH), 48.4 (3 CH), 48.3 (CH), 40.3 (CH₂), 40.3 (CH₂), 40.3 (2 CH₂), 34.7 (4 CH₂), 32.3 (CH), 32.0 (CH), 31.7 (CH), 31.7 (4 CH₂), 31.0 (CH), 25.6 (CH), 25.6 (CH), 25.5 (CH), 25.5 (CH), 23.3 (2 CH₂), 23.3 (2 CH₂), 22.5 (4 CH₃), 21.2 (CH₃), 21.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 21.1 (CH₃), 16.2 (CH₃), 16.2 (CH₃), 16.1 (2 CH₃), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5s

Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), methyl acrylate **2h** (0.180 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5s** (216 mg, d.r.=53/47, 80%) as a white solid.

mp: 51-52 °C & 69-70 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.61 & 0.43.

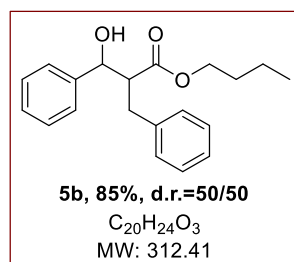
GC (5 m, 50+8/270-5): 17.24 & 17.33 min.

IR (neat): ν 3479, 3062, 3029, 2952, 1713, 1437, 1160, 1011, 737, 696 cm^{-1} .

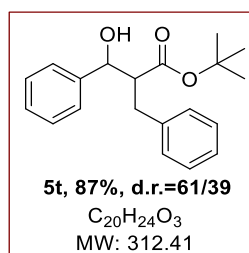
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{18}NaO_3$ (M+Na)⁺ 293.1148, found 193.1147.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.31-7.24 (m, 8H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 6H), 7.00 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.72 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.06 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 3H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.80 (dd, $J=13.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=13.5, 5.7$ Hz, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 175.1 (C), 174.6 (C), 141.9 (C), 141.5 (C), 139.2 (C), 138.4 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (3 CH), 126.2 (2 CH), 74.8 (CH), 74.2 (CH), 55.5 (CH₃), 55.1 (CH₃), 51.8 (CH), 51.6 (CH), 35.8 (CH₂), 33.4 (CH₂).

Preparation of 5b

Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5mmol), butyl acrylate **2a** (0.180 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5b** (266 mg, d.r.=50/50, 85%) as a white solid.

Preparation of 5t

Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5mmol), *tert*-butyl acrylate **2i** (0.290 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5t** (273 mg, d.r.=61/39, 87%) as a white solid.

mp: 116-117 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.45-0.46.

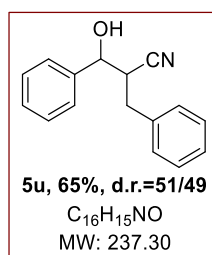
GC (5 m, 50+8/270-5): 18.42 & 18.46 min.

IR (neat): ν 3481, 3061, 3031, 2982, 2954, 1702, 1367, 1247, 1149, 747, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{24}NaO_3$ (M+Na)⁺ 335.1618, found 335.1618.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 7H), 7.26-7.20 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 6H), 4.90 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=13.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.04 (s, 9H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.1 (C), 173.4 (C), 142.3 (C), 141.7 (C), 139.3 (C), 138.6 (C), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (2 CH), 126.2 (CH), 81.3 (C), 80.9 (C), 74.6 (CH), 74.6 (CH), 55.8 (CH), 55.1 (CH), 36.0 (CH₂), 34.0 (CH₂), 27.8 (3 CH₃), 27.6 (3 CH₃).

Preparation of 5u

Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), acrylonitrile **2d** (0.133 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoI_2 (31 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5u** (155 mg, d.r.=51/49, 65%) as a white solid.

mp: 79-80 °C & 96-97 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.26-0.28.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.58 min (broad peak).

IR (neat): ν 3562, 3393, 3031, 2244, 1493, 1062, 743, 700 cm^{-1} .

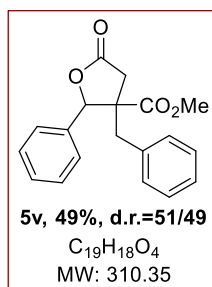
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{15}NNO$ (M+Na)⁺ 260.1046, found 260.1044.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.46-7.39 (m, 10H), 7.36-7.33 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 6H), 4.84 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J=9.8, 6.7, 4.6$ Hz,

1H), 3.07 (ddd, $J=9.0, 6.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.89 (dd, $J=13.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.52 (br s, 2H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 140.4 (C), 139.9 (C), 136.8 (C), 136.8 (C), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (3 CH), 128.9 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (2 CH), 126.2 (2 CH), 119.7 (C), 119.6 (C), 73.4 (CH), 73.0 (CH), 43.3 (CH), 42.7 (CH), 35.4 (CH_2), 34.1 (CH_2).

Preparation of 5v



Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), dimethyl itaconate **2I** (0.281 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5v** (150 mg, d.r.=51/49, 49%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:7/3 , UV+KMnO_4): 0.30 & 0.32.

GC (5 m, 120+3/270-10): 23.73 & 24.06 min.

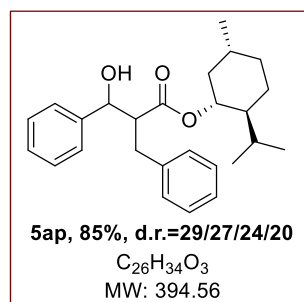
IR (neat): ν 3033, 2999, 1787, 1731, 1434, 1207, 1033, 749, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 333.1097, found 333.1096.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.47-7.39 (m, 7H), 7.33-7.28 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.18 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=13.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.5 (C), 174.4 (C), 173.0 (C), 170.9 (C), 135.7 (C), 135.7 (C), 135.0 (C), 134.4 (C), 129.9 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (2 CH), 125.9 (2 CH), 87.1 (CH), 85.7 (CH), 58.2 (C), 56.2 (C), 52.8 (CH), 52.0 (CH), 40.8 (CH_2), 39.0 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.6 (CH_2).

Preparation of 5ap



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5 mmol), (–)-menthyl acrylate **2q** (421 mg, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j**

(0.102 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) then EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **5ap** (335 mg, d.r.=29/27/24/20, 85%) as a white solid.

mp: 71-72 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.65 & 0.59 & 0.53.

GC (5 m, 50+8/270-5): 24.25 min (broad peak).

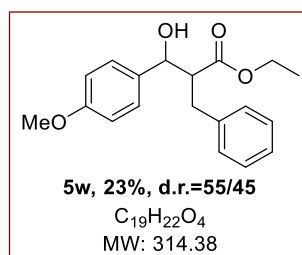
IR (neat): ν 3490, 3062, 3030, 2952, 2867, 1720, 1698, 1170, 1012, 741, 696 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 417.2400, found 417.2399.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (4 diastereomers) δ 7.43-7.38 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 12H), 7.30-7.25 (m, 8H), 7.23-7.20 (m, 8H), 7.18-7.13 (m, 8H), 4.96 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 6H), 3.01-2.92 (m, 5H), 2.80 (dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.59-1.46 (m, 10H), 1.33-1.22 (m, 6H), 1.15-0.99 (m, 7H), 0.94-0.84 (m, 8H), 0.80 (dd, $J=6.5, 1.1$ Hz, 8H), 0.75 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 8H), 0.67-0.64 (m, 12H), 0.58 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 0.46 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 6H), 0.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.38 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): (4 diastereomers) δ 174.8 (C), 174.5 (C), 173.7 (C), 173.7 (C), 142.4 (C), 142.2 (C), 141.7 (C), 141.5 (C), 139.2 (C), 139.0 (C), 138.5 (C), 138.4 (C), 129.3 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.6 (4 CH), 128.5 (6 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (2 CH), 126.7 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (2 CH), 125.8 (2 CH), 75.2 (CH), 75.1 (CH), 74.9 (CH), 74.8 (CH), 74.5 (CH), 74.2 (2 CH), 74.0 (CH), 56.2 (CH), 55.7 (CH), 55.2 (CH), 54.6 (CH), 46.6 (CH), 46.5 (CH), 46.5 (CH), 46.4 (CH), 40.5 (CH_2), 40.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.2 (CH), 34.1 (2 CH), 34.1 (CH), 31.3 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.2 (2 CH_2), 25.4 (CH), 25.3 (CH), 25.3 (CH), 25.1 (CH), 23.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.9 (CH_2), 22.0 (CH_3), 22.0 (2 CH_3), 22.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3), 16.0 (CH_3), 15.9 (CH_3), 15.9 (CH_3), 15.9 (CH_3).

Preparation of **5w**



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and *p*-anisaldehyde **3k** (0.122 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5w** (72 mg, d.r.=55/45, 23%) as a brown paste.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.20 & 0.26.

GC (5 m, 50+8/270-5): 20.26 & 20.39 min.

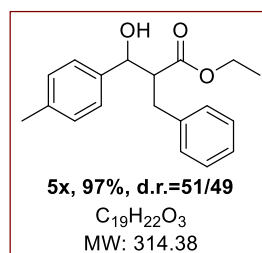
IR (neat): ν 3542, 3028, 2984, 1723, 1465, 1224, 1026, 755, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 337.1410, found 337.1409.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.33-7.13 (m, 10H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.92-6.82 (m, 4H), 4.94 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.84 (q,

$J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.84 (dd, $J=13.5$, 10.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=13.5$, 5.6 Hz, 1H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two OH not detected).
 ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.8 (C), 174.2 (C), 159.4 (C), 159.3 (C), 139.3 (C), 138.6 (C), 134.2 (C), 133.7 (C), 129.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 114.1 (2 CH), 113.9 (2 CH), 74.6 (CH), 74.0 (CH), 60.7 (CH_2), 60.5 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.4 (CH_3), 55.4 (CH), 55.2 (CH), 35.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3).

Preparation of **5x**



Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and *p*-tolualdehyde **3l** (0.118 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5x** (290 mg, d.r.=51/49, 97%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.38 & 0.5.

GC (5 m, 50+8/270-5): 18.70 & 18.83 min.

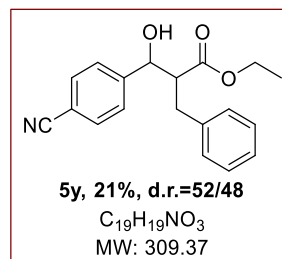
IR (neat): ν 3479, 3027, 2979, 1724, 1374, 1171, 1029, 753, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 321.1461, found 321.1460.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 5H), 7.19-7.13 (m, 4H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.84 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.92 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 4H), 2.92 (dd, $J=13.5$, 9.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=13.5$, 5.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two OH not detected).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.7 (C), 174.3 (C), 139.3 (C), 139.1 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 137.8 (C), 137.6 (C), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.5 (CH), 126.3 (3 CH), 126.3 (2 CH), 74.7 (CH), 74.1 (CH), 60.7 (CH_2), 60.5 (CH_2), 55.3 (CH), 55.0 (CH), 35.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 21.2 (2 CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

Preparation of **5y**



Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and *p*-cyanobenzaldehyde **3m** (131 mg, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash

chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5y** (65 mg, d.r.=52/48, 21%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.18 & 0.26.

GC (5 m, 50+8/270-5): 20.97 & 21.08 min.

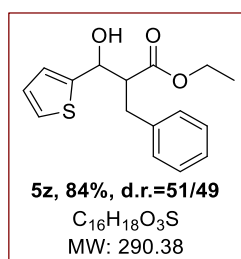
IR (neat): ν 3469, 3029, 2981, 2229, 1723, 1177, 1028, 841, 747, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₉NNaO₃ (M+Na)⁺ 332.1257, found 332.1257.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.58-7.52 (m, 4H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.23-7.06 (m, 8H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.01 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two OH not detected).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.2 (C), 174.1 (C), 147.8 (C), 146.9 (C), 138.5 (C), 137.8 (C), 132.3 (2 CH), 132.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.8 (3 CH), 126.5 (CH), 118.8 (C), 118.7 (C), 111.5 (2 C), 73.2 (CH), 73.2 (CH), 61.0 (CH₂), 60.9 (CH₂), 54.7 (CH), 54.1 (CH), 35.7 (CH₂), 33.1 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of 5z



Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and thiophene-2- carboxaldehyde **3o** (0.093 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr₂ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5z** (243 mg, d.r.=51/49, 84%) as a brown oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.36 & 0.30.

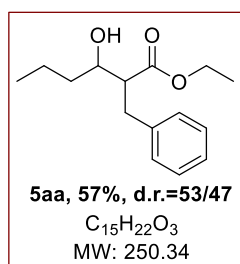
IR (neat): ν 3467, 3064, 3028, 2980, 1710, 1159, 1028, 744, 699 cm⁻¹.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.78 & 17.71 min.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₈NaO₃S (M+Na)⁺ 313.0869, found 313.0868.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.30-7.23 (m, 7H), 7.21-7.15 (m, 5H), 7.01-6.97 (m, 4H), 5.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.15-3.04 (m, 3H), 3.01-2.85 (m, 3H), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.6 (C), 173.9 (C), 146.4 (C), 145.3 (C), 139.0 (C), 138.2 (C), 129.1 (4 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 70.8 (CH), 70.7 (CH), 61.0 (CH₂), 60.8 (CH₂), 55.6 (CH), 54.8 (CH), 35.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Preparation of 5aa

Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and butyraldehyde **3i** (0.090 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5aa** (142 mg, d.r.=53/47, 57%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc: 8/2, UV+ $KMnO_4$): 0.46-0.48.

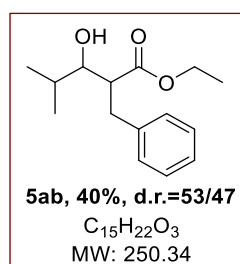
GC (5 m, 50+8/270-5): 13.34 & 13.06 min.

IR (neat): ν 3499, 3063, 3029, 2959, 2934, 1711, 1162, 1076, 745, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{22}NaO_3$ (M+Na)⁺ 273.1461, found 273.1460.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (2 diastereomers) δ 7.35-7.29 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 6H), 4.11 (q, $J=8.5, 4.3$ Hz, 2H), 4.06 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 3.91 (dt, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.82-2.72 (m, 3H), 2.45 (br s, 2H), 1.61-1.38 (m, 8H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, $CDCl_3$): (2 diastereomers) δ 175.2 (C), 174.9 (C), 139.4 (C), 138.9 (C), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 71.7 (CH), 71.5 (CH), 60.6 (CH₂), 60.6 (CH₂), 53.2 (CH), 52.6 (CH), 38.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 19.2 (CH₂), 19.2 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Preparation of 5ab

Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and *iso*-butyraldehyde **3q** (0.091 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)] afforded **5ab** (100 mg, d.r.=53/47, 40%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+ $KMnO_4$): 0.20-0.21.

GC (5 m, 50+8/270-5): 12.69 & 12.37 min.

IR (neat): ν 3501, 3063, 3029, 2961, 2873, 1710, 1162, 1008, 744, 699 cm^{-1} .

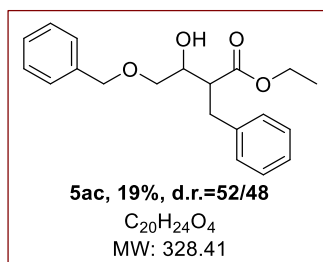
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{22}NaO_3$ (M+Na)⁺ 273.1461, found 273.1460.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (2 diastereomers) δ 7.34-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 6H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J=6.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=7.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 3H), 2.99-2.87 (m, 3H), 2.70 (br s, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.15

(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 175.5 (C), 175.2 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 77.1 (CH), 77.0 (CH), 60.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 51.1 (CH), 49.8 (CH), 36.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.8 (CH), 31.0 (CH), 19.6 (CH₃), 19.5 (CH₃), 18.4 (CH₃), 17.5 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Preparation of 5ac



Following the general procedure F, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and aldehyde **3r** (150 mg, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)] afforded **5ac** (64 mg, d.r.=52/48, 19%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.26.

GC (5 m, 50+8/270-5): 23.97 min.

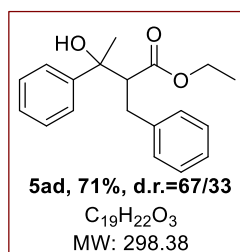
IR (neat): ν 3028, 2980, 1723, 1495, 1162, 1028, 742, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 351.1566, found 351.1564.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.44-7.27 (m, 13H), 7.26-7.18 (m, 7H), 4.57 (s, 2H), 4.55 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.12-3.88 (m, 6H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.14 (dd, $J=13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.06-2.88 (m, 5H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two OH not detected).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 174.5 (C), 173.7 (C), 139.1 (C), 138.6 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (4 CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (CH), 127.9 (2 CH), 127.9 (CH), 127.8 (2 CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 73.6 (CH₂), 73.5 (CH₂), 72.6 (CH₂), 71.9 (CH₂), 70.8 (CH), 70.8 (CH), 60.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 50.7 (CH), 49.8 (CH), 35.4 (CH₂), 34.4 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Preparation of 5ad



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and acetophenone **3s** (0.117 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:0.9/9.5 (400 mL) then EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **5ad** (213 mg, d.r.=67/33, 71%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9.5/0.5, UV+ KMnO_4): 0.24 & 0.19.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.18 min (broad peak).

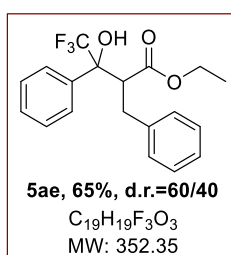
IR (neat): ν 3497, 3061, 3028, 2980, 2934, 1703, 1374, 1195, 1164, 747, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 321.1461, found 321.1460.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.02 (m, 12H), 6.87-6.85 (m, 2H), 4.05 (s br, 2H), 3.89 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.94 (dd, $J=12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=13.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.53 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 176.2 (C), 175.6 (C), 147.3 (C), 145.2 (C), 139.2 (C), 139.1 (C), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (2 CH), 124.9 (2 CH), 75.1 (C), 74.6 (C), 60.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 58.3 (CH), 57.4 (CH), 34.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 30.3 (CH₃), 27.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.6 (CH₃).

Preparation of 5ae



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and 2,2,2-trifluoroacetophenone **3t** (0.140 mL, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) then EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **5ae** (229 mg, d.r.=60/40, 65%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.58 & 0.68.

GC (5 m, 50+8/270-5): 15.69 & 15.82 min.

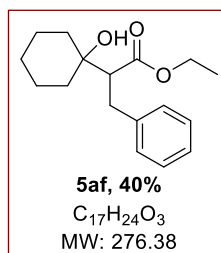
IR (neat): ν 3400, 3031, 2981, 1704, 1453, 1154, 1022, 748, 701 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 375.1178, found 375.1177.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.78-7.69 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 3H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.46 (br s, 1H), 4.04 (qq, $J=10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.50 (dd, $J=12.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J=13.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (minor diastereoisomer) δ 7.59 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 4.84 (br s, 1H), 3.66 (dd, $J=11.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=13.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=13.5, 11.9$ Hz, 1H), 0.54 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 175.2 (C), 137.4 (C), 135.5 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.9 (CH), 126.2 (2 CH), 125.4 (q, $J=287.8$ Hz, C), 77.9 (q, $J=27.9$ Hz, C), 61.7 (CH₂), 50.0 (CH), 34.3 (CH₂), 13.7 (CH₃). (minor diastereoisomer) δ 174.1 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 129.3 (2 CH), 128.9 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.9 (CH), 126.5 (2 CH), 124.7 (q, $J=284.5$ Hz, C), 78.0 (q, $J=29.0$ Hz, C), 61.0 (CH₂), 52.8 (CH), 33.6 (q, $J=2.7$ Hz, CH₂), 13.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): (major diastereoisomer) δ -77.3 (s, 3F). (minor diastereoisomer) δ -74.0 (s, 3F).

Preparation of 5af

Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and cyclohexanone **3u** (0.104 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) then EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **5af** (147 mg, 40%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ $KMnO_4$): 0.64.

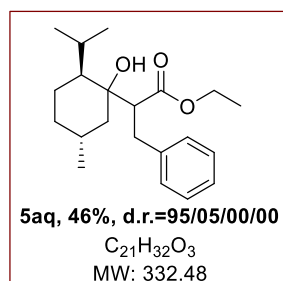
GC (5 m, 50+8/270-5): 16.04 min.

IR (neat): ν 3515, 2932, 2859, 1706, 1393, 1179, 1032, 746, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{24}NaO_3$ ($M+Na$)⁺ 299.1618, found 299.1621.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.75 (dd, $J=10.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.38 (m, 8H), 1.36-1.23 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR { 1H } (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.8 (C), 139.4 (C), 129.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.3 (CH), 71.7 (C), 60.3 (CH_2), 56.7 (CH), 37.5 (CH_2), 34.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.8 (CH_2), 14.0 (CH_3).

Preparation of 5aq

Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and (–)-menthone **3z** (0.173 mL, 1.0 mmol) in the presence of $CoBr_2$ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5aq** (153 mg, d.r.=95/05/00/00, 46%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ $KMnO_4$): 0.83.

GC (5 m, 50+8/270-5): 18.41 & 18.51 min.

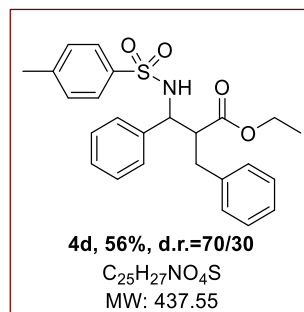
IR (neat): ν 3565, 3063, 3028, 2950, 2869, 1727, 1454, 1154, 746, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{32}NaO_3$ ($M+Na$)⁺ 355.2244, found 355.2245.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (major diastereomer) δ 7.30-7.16 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J=12.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=13.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 1H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J=6.5$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J=6.4$ Hz, 4H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (major diastereomer) δ 174.1 (C), 140.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.3 (CH), 76.5 (C), 60.7 (CH_2), 55.5 (CH), 46.9 (CH), 43.2 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 27.9 (CH), 25.9 (CH), 23.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 20.7 (CH_2), 18.2 (CH_2), 14.2 (CH_3).

Preparation of 4d



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and imine **3a** (259 mg, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4d** (246 mg, d.r.=70/30, 56%) as a white solid.

mp: 114-115 °C & 129-130 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.26 & 0.28.

GC (5 m, 50+8/270-5): 27.48 & 27.29 min.

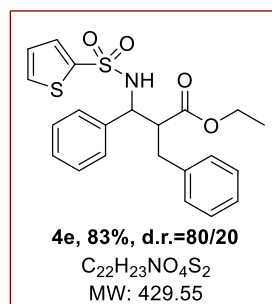
IR (neat): ν 3257, 3065, 3062, 2935, 1712, 1329, 1159, 700, 676, 560 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 460.1553, found 460.1555.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 4H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 8H), 6.89-6.87 (m, 4H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 2H), 6.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=9.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=8.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.71 (qd, $J=7.1, 1.2$ Hz, 2H), 3.57 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 3H), 2.68 (dd, $J=11.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 0.76 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.67 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.8 (C), 172.3 (C), 143.2 (C), 142.9 (C), 139.0 (C), 138.6 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 138.1 (C), 137.4 (C), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (2 CH), 60.9 (CH_2), 60.6 (CH_2), 59.5 (CH), 58.6 (CH), 54.3 (CH), 54.0 (CH), 36.5 (CH_2), 35.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3).

Preparation of 4e



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and imine **3e** (252 mg, 1.0 mmol) in the

presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4e** (358 mg, d.r.=80/20, 83%) as a white solid.

mp: 106-107 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.26-0.28.

GC (5 m, 50+8/270-5): 26.81 & 26.64 min.

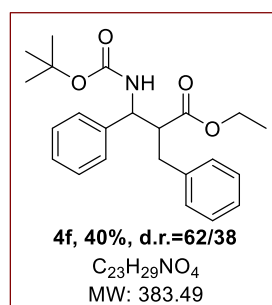
IR (neat): ν 3262, 3092, 3001, 1708, 1324, 1155, 1026, 702, 614, 578, 526 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 452.0961, found 452.0962.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.16 (dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 8H), 6.93-6.79 (m, 12H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=5.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=5.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=9.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.65 (qd, $J=7.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.50 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.89-2.67 (m, 4H), 2.63 (dd, $J=11.6, 4.6$ Hz, 2H), 0.69 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.59 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.8 (C), 172.2 (C), 142.1 (C), 141.4 (C), 138.7 (C), 138.5 (C), 137.9 (2 C), 132.6 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (CH), 131.5 (CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (4 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (2 CH), 61.0 (CH₂), 60.7 (CH₂), 59.8 (CH), 58.7 (CH), 54.2 (CH), 54.1 (CH), 36.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃).

Preparation of 4f



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.440 mL, 4.0 mmol) and imine **3w** (252 mg, 1.0 mmol) in the presence of CoBr_2 (22 mg, 0.1 mmol) without Me_3SiCl afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4f** (155 mg, d.r.=62/38, 40%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.26-0.32.

GC (5 m, 50+8/270-5): 21.12 & 21.44 min.

IR (neat): ν 3064, 3030, 2978, 2932, 1712, 1495, 1161, 746, 698 cm^{-1} .

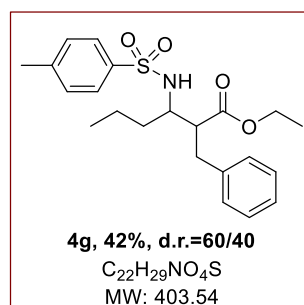
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NNO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 406.1989, found 406.1989.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): (2 diastereomers, 2 rotamers each) δ 7.46-7.38 (m, 6H), 7.38-7.28 (m, 10H), 7.28-7.20 (m, 14H), 7.20-7.11 (m, 10H), 6.84 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.88 (dd, $J=7.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.70 (dd, $J=13.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 36H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers, major rotamers) δ 174.1 (C), 172.5 (C), 155.4 (C), 155.2 (C), 141.1 (C), 140.1 (C), 139.0 (C), 138.4 (C), 128.9 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.6 (4 CH), 128.5 (2 CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (2 CH), 126.7 (2 CH), 126.5

(CH), 126.2 (CH), 79.6 (C), 79.6 (C), 60.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 56.5 (CH), 55.2 (CH), 54.1 (CH), 53.5 (CH), 36.6 (CH₂), 31.0 (CH₂), 28.5 (3 CH₃), 28.4 (3 CH₃), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparation of **4g**



Following the general procedure F, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and imine **3x** (225 mg, 1.0 mmol) in the presence of CoBr₂ (22 mg, 0.1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) then EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4g** (173 mg, d.r.=60/40, 42%) as a white solid.

mp: 106-108 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.37 & 0.48.

GC (5 m, 50+8/270-5): 24.52 min (broad peak).

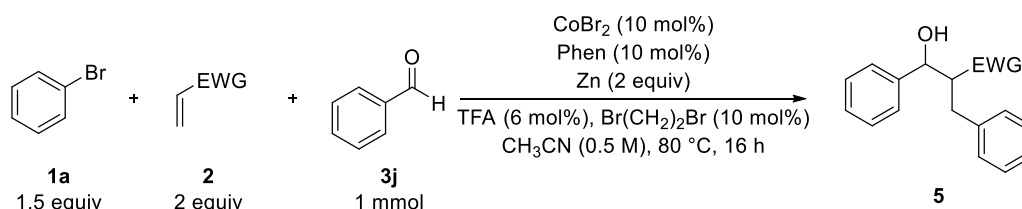
IR (neat): ν 3237, 3030, 3062, 2958, 2872, 1729, 1333, 1159, 697, 662, 552 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₉NNaO₄S (M+Na)⁺ 426.1710, found 426.1709.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.32-7.20 (m, 12H), 7.07 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 2H), 5.48 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.00 (qd, *J*=7.1, 2.9 Hz, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.53-1.36 (m, 3H), 1.32-1.18 (m, 5H), 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.80 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.0 (C), 172.9 (C), 143.3 (C), 143.2 (C), 138.9 (C), 138.7 (C), 138.5 (C), 138.0 (C), 129.7 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 61.0 (CH₂), 60.8 (CH₂), 54.9 (CH), 54.0 (CH), 50.8 (CH), 50.0 (CH), 36.7 (CH₂), 35.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 33.2 (CH₂), 21.6 (2 CH₃), 19.1 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.7 (2 CH₃).

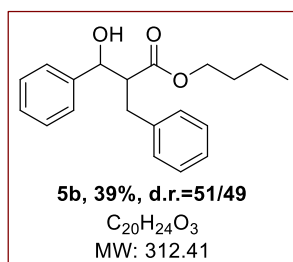
2.4) Ligated cobalt species



General procedure G: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (131 mg, 2 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trifluoroacetic acid (5 μL, 0.06 mmol) and 1,2-dibromoethane (9 μL, 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Under stirring, cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol),

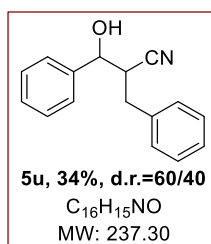
1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol), aryl bromide **1** (1.5 equiv), Michael acceptor **2** (2.0 equiv), aldehyde **3** (1 equiv) were successively added, and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 5b



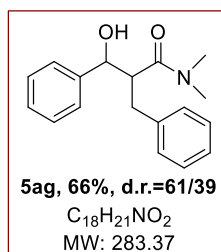
Following the general procedure G, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography (50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5b** (123 mg, d.r.=51/49, 39%) as a yellow paste.

Preparation of 5u



Following the general procedure G, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), acrylonitrile **2d** (0.133 mL, 2 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5u** (81 mg, d.r.=60/40, 34%) as a white solid.

Preparation of 5ag



Following the general procedure G, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), *N,N*-dimethylacrylamide **2e** (0.206 mL, 2 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:3/7 (400 mL) and EtOAc/PE:4/6 (400 mL)], **5ag** (187 mg, d.r.=61/39, 66%) as a white solid.

mp: 141-143°C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.15 & 0.21.

GC (5 m, 50+8/270-5): 19.07 & 19.31 min.

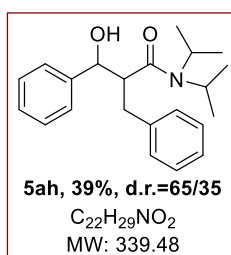
IR (neat): ν 3383, 3029, 2961, 1621, 1454, 1080, 755, 702 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂NO₂: 284.1645; found: 284.1644.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.44 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.13 (dt, $J=11.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 175.6 (C), 142.0 (C), 139.6 (C), 129.0 (2 CH), 128.3 (4 CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (2 CH), 73.8 (CH), 50.0 (CH), 37.0 (CH₃), 35.4 (CH₃), 32.7 (CH₂).

Preparation of 5ah



Following the general procedure G, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), *N,N*-di-isopropylacrylamide **2n** (310 mg, 2 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ah** (132 mg, d.r.=65/35, 39%) as a white solid.

mp: 148-150°C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.55 & 0.57.

GC (5 m, 50+8/270-5): 20.98 min.

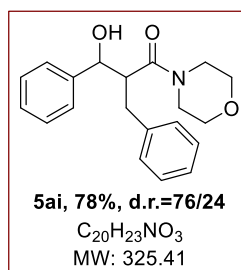
IR (neat): ν 3316, 3005, 2964, 1596, 1443, 1208, 1065, 744, 698 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₉NNaO₂: 362.2090; found: 362.2089.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.35-7.26 (m, 8H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.32 (br s, 1H), 4.93 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J=12.6, 11.0$ Hz, 1H), 3.29 (hept, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.09 (dd, $J=12.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.01 (br s, 1H), 1.23 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.27-0.25 (m, 6H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 173.8 (C), 144.2 (C), 139.5 (C), 129.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (2 CH), 76.1 (CH), 50.2 (CH), 49.5 (CH), 46.4 (CH), 38.7 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.3 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.7 (CH₃).

Preparation of 5ai



Following the general procedure G, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol), morpholinylacrylamide **2o** (282 mg, 2 mmol) and benzaldehyde **3j** (0.102 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:3/7 (400 mL) and EtOAc/PE:4/6 (400 mL)], **5ai** (254 mg, d.r.=76/24, 78%) as a white solid.

mp: 171-173°C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.12 & 0.15.

GC (5 m, 50+8/270-5): 22.47 & 22.65 min.

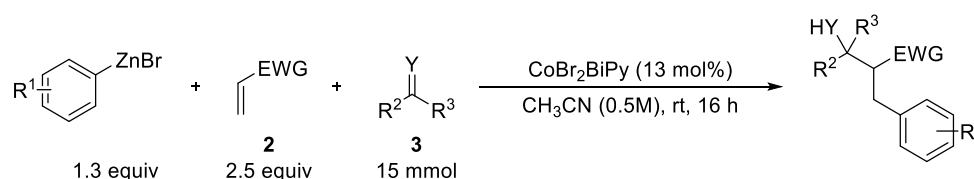
IR (neat): ν 3369, 3031, 2929, 1604, 1474, 1328, 1078, 750, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₃NNaO₃: 348.1570; found: 348.1570.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.34 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.87 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J=13.0, 7.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.38 (ddd, $J=10.9, 7.7, 2.9$ Hz, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 173.5 (C), 142.1 (C), 139.5 (C), 129.2 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 122.7 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (2 CH), 74.3 (CH), 66.5 (CH₂), 65.4 (CH₂), 50.2 (CH), 46.0 (CH₂), 41.8 (CH₂), 33.6 (CH₂).

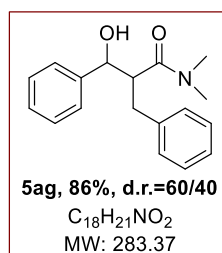
2.5) Preformed organozinc reagents



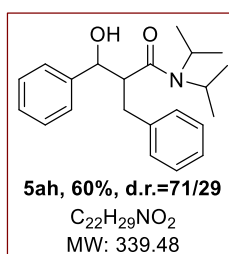
General procedure H:

Synthesis of the organozinc reagent: To an oven-dried 100-mL round-bottomed flask under argon was added anhydrous acetonitrile (40 mL) and zinc dust (6 g, 92 mmol). To the stirred mixture (~500 rpm) was added successively trifluoroacetic acid (0.2 mL, 2.6 mmol) and 1,2-dibromoethane (0.4 mL, 4.6 mmol). The mixture was heated (~ 70°C) until gas was released, and then let at ambient temperature for 10 min. The aryl bromide (30 mmol), 2,2'-bipyridyl (0.47 g, 3 mmol) and anhydrous cobalt bromide (0.66 g, 3 mmol) were added successively and the mixture was stirred for 30-45 min at room temperature to furnish the arylzinc bromide in 60-80% GC yield (titration after iodolysis). After decantation, the clear arylzinc solution was taken up using a syringe and transferred in another flask for the following step (3CR).

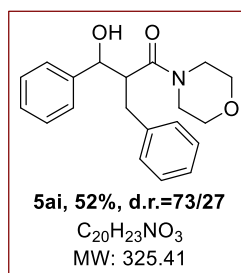
Three-component reaction: To the stirred solution of the organozinc reagent in acetonitrile under argon was added the Michael acceptor (38 mmol, 2.5 equiv) and the electrophile (15 mmol, 1 equiv). Stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (100 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (2x150 mL). The combined organic phases were washed with sat. aq. NH₄Cl (100 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 5ag

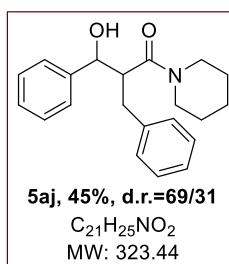
Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), *N,N*-dimethylacrylamide **2e** (4 mL, 39 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:3/7 (400 mL) and EtOAc/PE:4/6 (400 mL)], **5ag** (3.65 g, d.r.=60/40, 86%) as a white solid.

Preparation of 5ah

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), *N,N*-di-isopropylacrylamide **2n** (4.2 g, 27 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ah** (3.05 g, d.r.=71/29, 60%) as a white solid.

Preparation of 5ai

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), morpholinylacrylamide **2o** (4.8 g, 34 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:3/7 (400 mL) and EtOAc/PE:4/6 (400 mL)], **5ai** (2.54 g, d.r.=73/27, 52%) as a white solid.

Preparation of 5aj

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), piperidinylacrylamide **2p** (5.8 g, 42 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **5aj** (2.18 g, d.r.=69/31, 45%) as a white solid.

mp: 142-145°C.

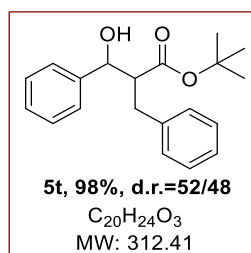
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.21 & 0.30.

IR (neat): ν 3410, 3024, 2938, 1604, 1475, 1204, 1079, 747, 701 cm⁻¹.

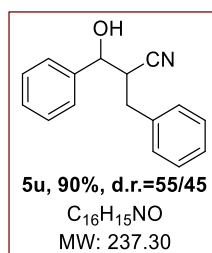
HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₆NO₂: 324.1958; found: 324.1957.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.46 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.24-7.13 (m, 10H), 7.06 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 5H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.35 (br s, 5H), 1.29-1.23 (m, 4H), 1.15 (br s, 1H), 1.01 (br s, 1H), 0.71 (br s, 1H), 0.59 (br s, 1H), 0.52 (br s, 1H).

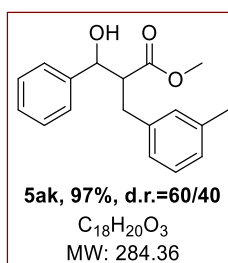
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.2 (C), 172.4 (C), 143.8 (C), 142.2 (C), 139.7 (C), 139.2 (C), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (2 CH), 125.5 (2 CH), 75.1 (CH), 74.1 (CH), 49.8 (CH), 49.2 (CH), 46.7 (2 CH₂), 42.6 (CH₂), 42.5 (CH₂), 37.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 24.1 (CH₂).

Preparation of 5t

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), *tert*-butyl acrylate **2i** (4 mL, 27 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5t** (4.59 g, d.r.=52/48, 98%) as a white solid.

Preparation of 5u

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), acrylonitrile **2d** (4 mL, 60 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5u** (3.21 g, d.r.=55/45, 90%) as a white solid.

Preparation of 5ak

Following the general procedure H, the reaction performed with 3-bromotoluene **1y** (3.6 mL, 30 mmol), methyl acrylate **2h** (4 mL, 44 mmol) and benzaldehyde **3j** (1.5 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ak** (4.14 g, d.r.=60/40, 97%) as a yellow oil.

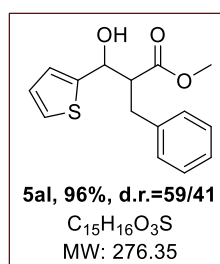
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.41 & 0.59.

IR (neat): ν 3476, 3028, 2949, 1729, 1452, 1160, 1022, 745, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NaO₃: 307.1305; found: 307.1305.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.42-7.29 (m, 10H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 4H), 5.02 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.07-2.87 (m, 6H), 2.88 (dd, $J=13.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=13.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 175.2 (C), 174.6 (C), 142.0 (C), 141.5 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (2 CH), 126.2 (2 CH), 125.8 (CH), 125.8 (CH), 74.8 (CH), 74.3 (CH), 55.5 (CH₃), 55.1 (CH₃), 51.7 (CH), 51.5 (CH), 35.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 21.4 (2 CH₃).

Preparation of 5al

Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), methyl acrylate **2h** (4 mL, 44 mmol) and 2-thiophenecarboxaldehyde **3o** (1.4 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5al** (3.98 g, d.r.=59/41, 96%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.46 & 0.48.

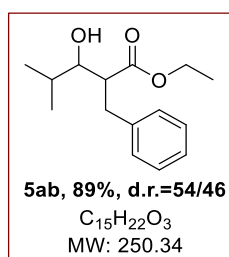
IR (neat): ν 3468, 3027, 2949, 1726, 1453, 1163, 1029, 744, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₆NaO₃S: 299.0712; found: 299.0710.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.33-7.29 (m, 6H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.04-7.00 (m, 4H), 5.27 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 6H), 2.96 (dd, $J=13.5, 9.4$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=13.5, 6.0$ Hz, 1H).

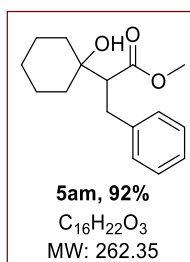
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.9 (C), 174.1 (C), 146.1 (C), 145.4 (C), 138.9 (C), 138.2 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 70.7 (2 CH), 55.8 (CH₃), 55.1 (CH₃), 51.9 (CH), 51.7 (CH), 35.7 (CH₂), 34.0 (CH₂).

Preparation of 5ab



Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), ethyl acrylate **2g** (4 mL, 38 mmol) and *iso*-butyraldehyde **3q** (1.35 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ab** (3.34 g, d.r.=54/46, 89%) as a yellow oil.

Preparation of 5am



Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), methyl acrylate **2h** (4 mL, 44 mmol) and cyclohexanone **3u** (1.55 mL, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5am** (3.63 g, 92%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.72 & 0.82.

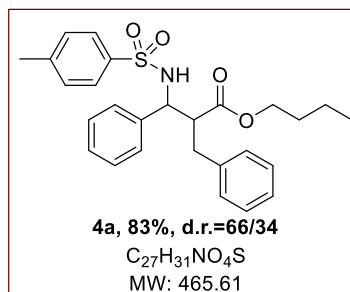
IR (neat): ν 3518, 3028, 2932, 1711, 1446, 1164, 1030, 747, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₂NaO₃: 285.1461; found: 285.1460.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 2.73 (dd, $J=10.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.72-1.45 (m, 7H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H).

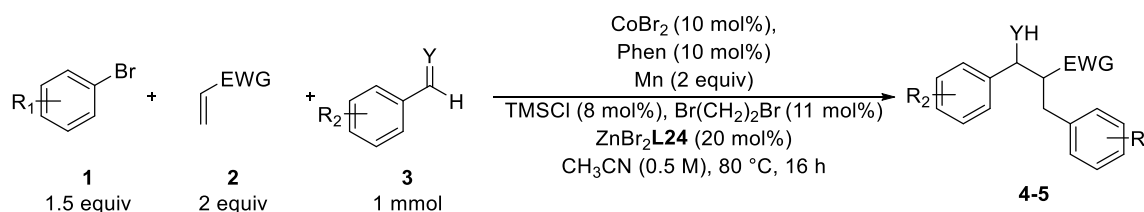
^{13}C NMR {1H} (100 MHz, CDCl_3): δ 176.0 (C), 139.5 (C), 128.8 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.3 (CH), 71.7 (C), 57.2 (CH), 51.3 (CH_3), 37.2 (CH_2), 34.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.8 (CH_2).

Preparation of 4a

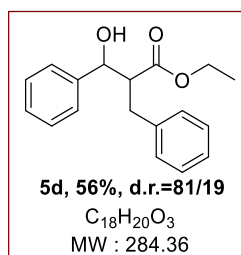


Following the general procedure H, the reaction performed with bromobenzene **1a** (3.2 mL, 30 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (4 mL, 28 mmol) and imine **3a** (3.89 g, 15 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [200 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **4a** (5.80 g, d.r.=66/34, 83%) as a white solid.

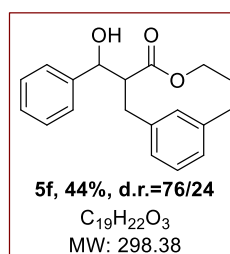
2.6) Chiral co-catalysis



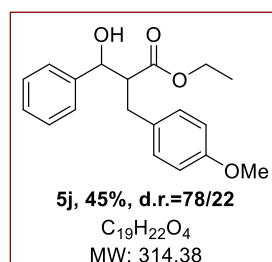
General procedure I: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Mn dust (110 mg, 2 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trimethylsilyl chloride (10 μL , 0.08 mmol) and 1,2-dibromoethane (10 μL , 0.11 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol) and 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Halide **1** (1.5 equiv), Michael acceptor **2** (2 equiv), electrophile **3** (1.0 mmol) and ZnBr₂.L24 (103 mg, 0.2 mmol, 20 mol%) were successively added and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH_4Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO_2 , mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 5d

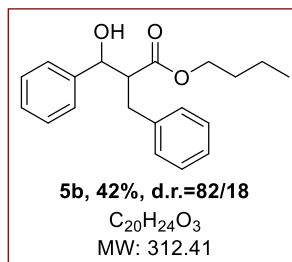
Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5d** (161 mg, d.r.=81/19, 56%) as a yellow oil.

Preparation of 5f

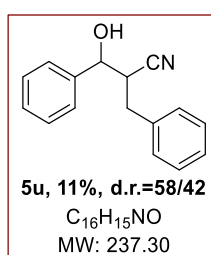
Following the general procedure I, the reaction performed with 3-bromotoluene **1y** (0,182 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (220 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5f** (133 mg, d.r.=76/24, 44%) as a yellow oil.

Preparation of 5j

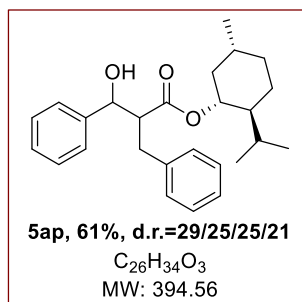
Following the general procedure I, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0,188 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5j** (143 mg, d.r.=78/22, 45%) as a yellow oil.

Preparation of 5b

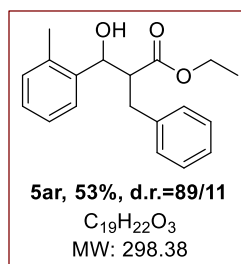
Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol), *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5b** (133 mg, d.r.=82/18, 42%) as a yellow oil.

Preparation of 5u

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol), acrylonitrile **2d** (0.133 mL, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5u** (27 mg, d.r.=58/42, 11%) as a white solid.

Preparation of 5ap

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv), (-)-menthyl acrylate **2q** (421 mg, 2.0 mmol) and benzaldehyde **3j** (0,102 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ap** (243 mg, d.r.=29/25/25/21, 61%) as a yellow oil.

Preparation of 5ar

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and *o*-tolualdehyde **3ab** (0,116 mL, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **5ar** (160 mg, d.r.=89/11, 53%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.31 & 0.45.

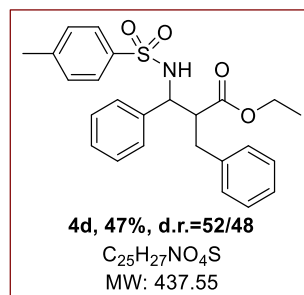
GC (5 m, 50+8/270-5): 21.73 min.

IR (neat): ν 3492, 3220, 2990, 1704, 1494, 1243, 1046, 739, 696 cm⁻¹.

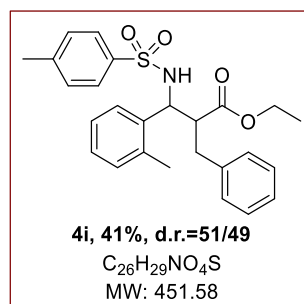
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}NaO_3$ (M+Na)⁺ 321.1461, found 321.1458.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.47 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 8H), 5.28 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 4H), 3.49 (br s, 2H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.98 (dd, $J=13.2, 9.7$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=13.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomer) δ 174.7 (C), 174.6 (C), 142.0 (C), 140.1 (C), 138.4 (C), 138.4 (C), 135.0 (C), 134.7 (C), 130.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 70.9 (2 CH), 60.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.0 (CH), 54.2 (CH), 35.8 (CH₂), 35.7 (CH₂), 19.1 (2 CH₃), 13.9 (CH₃), 13.7 (CH₃).

Preparation of 4d

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and imine **3a** (259 mg, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **4d** (208 mg, d.r.=52/48, 47%) as a white solid.

Preparation of 4i

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (158 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and imine **3ac** (273 mg, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (800 mL)], **4i** (187 mg, d.r.=51/49, 41%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.35.

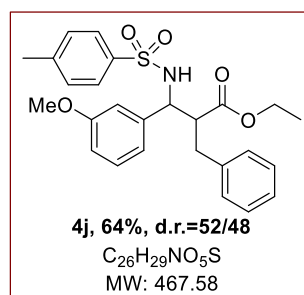
GC (5 m, 50+8/270-5): 32.75 & 33.40 min.

IR (neat): ν 3272, 3028, 2980, 1724, 1322, 1155, 1038, 726, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₂₉NNaO₄S (M+Na)⁺ 474.1709, found 474.1706.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 7H), 7.10-7.02 (m, 5H), 7.02-6.95 (m, 5H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.58 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J=9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.33 (dd, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.12-2.94 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.67 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.7 (C), 172.1 (C), 142.9 (C), 142.6 (C), 138.6 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 137.4 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 135.3 (C), 134.6 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.1 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (2 CH), 126.7 (CH), 126.7 (3 CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 60.9 (CH₂), 60.2 (CH₂), 55.2 (CH), 54.5 (CH), 53.8 (CH), 53.2 (CH), 36.1 (CH₂), 35.7 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃), 19.2 (CH₃), 18.8 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.5 (CH₃).

Preparation of 4j

Following the general procedure I, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0,158 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv), ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2.0 mmol) and imine **3ad** (289 mg, 1.0 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **4j** (300 mg, d.r.=52/48, 64%) as a white solid.

mp: 118-120 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.18.

GC (5 m, 50+8/270-5): 36.07 & 36.87 min.

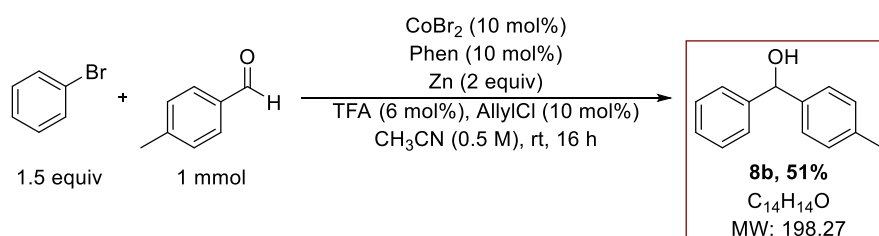
IR (neat): ν 3270, 3028, 2935, 1725, 1492, 1235, 1092, 746, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{26}H_{29}NNaO_5S$ ($M+Na$)⁺ 490.1658, found 490.1657.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26-7.13 (m, 6H), 7.12-6.96 (m, 8H), 6.68-6.60 (m, 4H), 6.56-6.44 (m, 4H), 4.65 (dd, $J=9.4$, 6.7 Hz, 1H), 4.53 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.68 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=13.4$, 3.8 Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=13.0$, 10.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, $J=13.4$, 5.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (two NH not detected).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.4 (C), 172.1 (C), 159.5 (C), 159.2 (C), 142.9 (C), 142.7 (C), 140.1 (C), 139.6 (C), 138.5 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 137.4 (C), 129.4 (CH), 129.1 (3 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 119.4 (CH), 119.0 (CH), 113.5 (CH), 113.2 (CH), 112.3 (CH), 111.8 (CH), 60.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 59.7 (CH₃), 59.1 (CH₃), 54.9 (CH), 54.9 (CH), 54.4 (CH), 54.2 (CH), 36.2 (CH₂), 35.5 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.6 (CH₃).

3) Mechanistic studies



A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (131 mg, 2 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trifluoroacetic acid (5 μ L, 0.06 mmol) and allyl chloride (8 μ L, 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol), 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Then, bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) and *p*-tolualdehyde **3I** (0.118 mL, 1 mmol) were successively added, and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)] to afford **8b**¹⁵⁶ (101 mg, 51%) as a yellow solid.

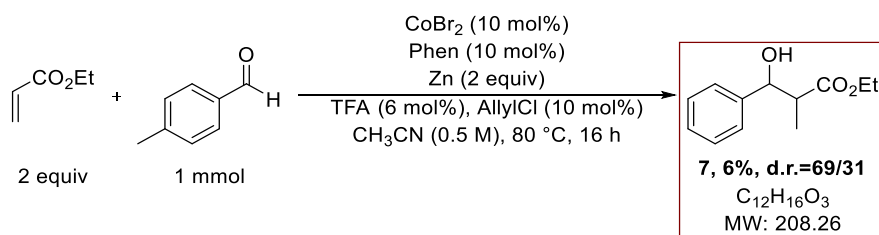
mp: 53-55 °C.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (C), 141.0 (C), 137.2 (C), 129.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.4 (CH), 126.6 (2 CH), 126.5 (2 CH), 76.0 (CH), 21.2 (CH₃).

¹⁵⁶ T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4153-4155.



A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (131 mg, 2 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trifluoroacetic acid (5 μ L, 0.06 mmol) and allyl chloride (8 μ L, 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol), 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Then, ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2 mmol) and *p*-tolualdehyde **3I** (0.118 mL, 1 mmol) were successively added, and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)] to afford **7** (12 mg, d.r.=69/31, 6%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.16.

GC (5 m, 50+8/270-5): 13.12 min.

IR (neat): ν 3486, 3030, 2980, 1714, 1454, 1180, 1024, 768, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₆NaO₃ (M+Na)⁺ 231.0991, found 231.0991.

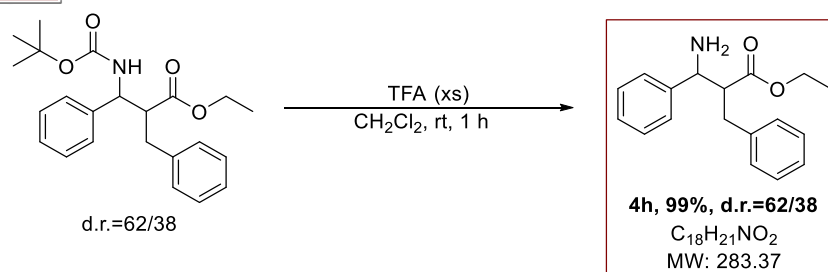
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (m, 10H), 5.07 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.84-2.68 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, *J*=7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 176.0 (C), 175.9 (C), 141.8 (C), 141.6 (C), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (2 CH), 126.1 (2 CH), 76.5 (CH), 73.8 (CH), 60.9 (CH₂), 60.8 (CH₂), 47.3 (CH), 46.6 (CH), 14.6 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃), 11.0 (CH₃).

4) Post-condensation reactions

4.1) Deprotection

Preparation of **4h**



A 50 mL RBF equipped with a stir bar was charged with **6c** (153 mg, d.e.=24%, 0.4 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL, C = 0.4 M). Trifluoroacetic acid (1 mL, 13.2 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. Then, the reaction mixture was evaporated and the residue was solubilized in CH₂Cl₂ (5 mL). This solution was poured into

1 M aq. NaOH (50 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2x25 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to afford the desired product **4h** (112 mg, d.r.=62/38, 99%) as a colorless oil.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.68 & 17.78 min.

IR (neat): ν 3062, 3028, 2979, 1723, 1375, 1158, 1076, 749, 699 cm⁻¹.

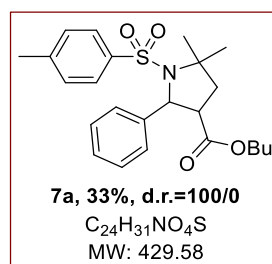
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₁NNaO₂ (M+Na)⁺ 306.1464, found 306.1463.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.27-7.13 (m, 10H), 7.09 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 7.05-7.00 (m, 4H), 6.92 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.67 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.65 (dd, $J=13.5, 10.9$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=13.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.89 (br s, 4H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 174.5 (2 C), 143.1(2 C), 139.4 (C), 138.9 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (2 CH), 126.8 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 60.4 (CH₂), 60.2 (CH₂), 58.4 (CH), 57.8 (CH), 56.2 (2 CH), 36.7 (CH₂), 34.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃).

4.2) Hydroamination

Preparation of 7a



A 10 mL Schlenk flask equipped with a stir bar was charged with the substrate **4c** (429 mg, d.e.=4%, 1 mmol) dissolved in toluene (1 mL). 36% aq HCl (18 μ L, 0.26 mmol, 0.05 equiv) was added by syringe and the Schlenk was sealed. The reaction was stirred overnight at 100 °C (external temperature). Then, the mixture was cooled down to room temperature and triethylamine (0.5 mL) was added. The resulting solution was directly purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (800 mL)] to afford **7a** (142 mg, d.r.=100/0, 33%) as a yellow oil.

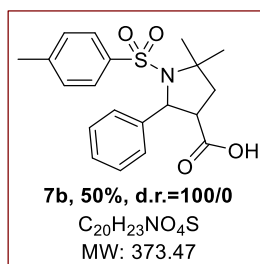
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV + KMnO₄): 0.70.

GC (5 m, 120+10/270-10): 13.60 min.

IR (neat): ν 2960, 2873, 1729, 1494, 1182, 1028, 677, 549 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.49 (d, $J= 8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J= 5.0$ Hz, 1H), 4.02 (qt, $J=10.8, 6.7$ Hz, 2H), 2.88 (td, $J=7.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (d, $J= 7.0$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.89 (t, $J= 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 172.5 (C), 142.5 (C), 141.8 (C), 139.1 (C), 129.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.3 (CH), 126.8 (2 CH), 67.3 (CH), 66.7 (C), 65.2 (CH₂), 51.2 (CH), 43.8 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.3 (CH₃), 27.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 19.1 (CH₂), 13.8 (CH₃).

Preparation of 7b

A 10 mL Schlenck equipped with a stir bar was charged with the substrate **4c** (848 mg, d.e.=4%, 2 mmol) dissolved in toluene (2 mL). 36% aq HCl (107 μ L, 2 mmol, 1 equiv) was added by syringe and the Schlenck was sealed. The reaction was stirred overnight at 100 °C (external temperature). Then, the mixture was cooled down to room temperature and triethylamine (2.5 mL) was added. The resulting solution was directly purified by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and CH₂Cl₂ (400 mL)] to afford **7b** (187 mg, d.r.=100/0, 50%) as a white solid.

mp: 162 °C

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV + KMnO₄): 0.21.

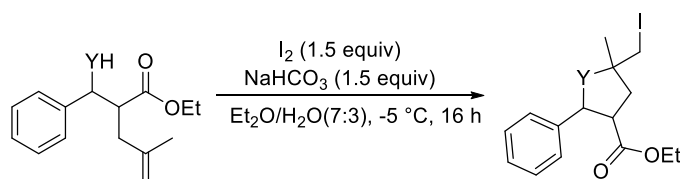
GC (5 m, 120+10/270-10): 13.60 min.

IR (neat): ν 3414, 3266, 2974, 1743, 1553, 1126, 1091, 760, 670, 552 cm⁻¹.

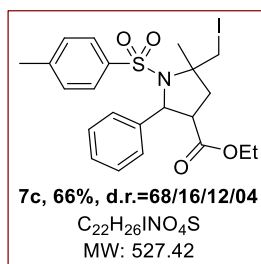
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₃NNaO₄S (M+Na)⁺ 396.1240, found 396.1240.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 7H), 4.30 (dd, J =7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). (OH not detected).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 176.1 (C), 143.4 (C), 137.7 (C), 136.7 (C), 129.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (CH), 127.7 (2 CH), 127.5 (2 CH), 83.3 (CH), 59.2 (C), 46.2 (CH), 38.8 (CH₂), 28.7 (CH₃), 27.1 (CH₃), 21.6 (CH₃).

4.3) Iodoamination/Iodoetherification

General procedure J: A 50 mL RBF equipped with a stir bar was charged with the substrate (1 equiv), closed with a septum and purged with Ar. Et₂O (C=0.2 M) and H₂O (C=0.5 M) were added by syringes and the mixture was cooled down to -5 °C (brine/ice bath). NaHCO₃ (1.5 equiv) and I₂ (1.5 equiv) were added by quick removal of the septum and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. Then, the reaction mixture was poured in a mixture of sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) and sat. aq. Na₂S₂O₃ (50 mL), and the solution was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 7c

Following the general procedure J, the reaction performed with substrate **4j** (456 mg, d.e.=20%, 1.14 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **7c** (348 mg, d.r.=68:16:12:4, 66%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV + KMnO₄): 0.58 & 0.54.

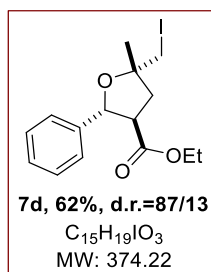
GC (5 m, 50-3+10/270-5): 31.69 min.

IR (neat): ν 3266, 3033, 2958, 2872, 1730, 1337, 1089, 678, 546 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₆INNaO₄S (M+Na)⁺ 550.0519, found 550.0518.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.65-3.47 (m, 1H), 3.42 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 172.3 (C), 142.6 (C), 140.0 (C), 138.4 (C), 128.8 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 CH), 127.0 (2 CH), 68.9 (C), 67.2 (CH), 61.5 (CH₂), 50.2 (CH), 41.5 (CH₂), 26.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 15.3 (CH₂), 14.1 (CH₃).

Preparation of 7d

Following the general procedure J, the reaction performed with substrate **5p** (215 mg, d.e.>90%, 0.87 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250mL)], **7d** (201 mg, d.r.=87/13, 62%) as a colorless oil, which turned orange after few hours at room temperature.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV + KMnO₄): 0.76.

GC (5 m, 50-3+10/270-5): 18.00 min.

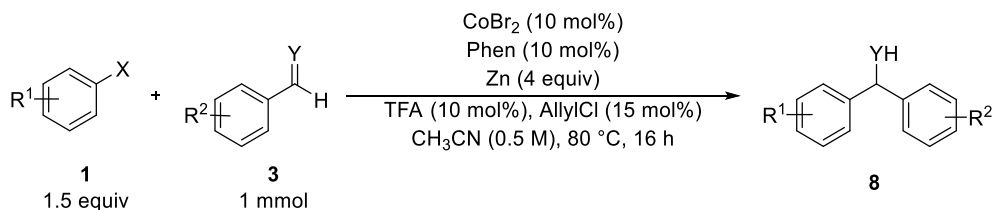
IR (neat): ν 3032, 2976, 1727, 1349, 1283, 1177, 1025, 758, 698 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₁₉INaO₃ (M+Na)⁺ 397.0271, found 397.0269.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 7.29-7.17 (m, 5H), 5.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J=10.1, 9.3, 8.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J=12.8, 10.1$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J=12.8, 8.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

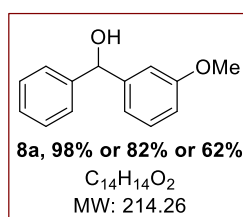
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (major diastereomer) δ 171.9 (C), 140.0 (C), 128.3 (2 CH), 127.9 (CH), 125.9 (2 CH), 83.4 (CH), 81.8 (C), 60.2 (CH₂), 53.2 (CH), 41.9 (CH₂), 26.7 (CH₃), 16.6 (CH₂), 14.0 (CH₃).

5) Barbier reactions



General procedure K: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (261 mg, 4 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trifluoroacetic acid (8 μ L, 0.10 mmol) and allyl chloride (12 μ L, 0.15 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Anhydrous cobalt bromide (22 mg, 0.1 mmol), 1-10 phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and stirred for a few minutes at room temperature. Then, halogenated aromatic **1** (1.5 mmol) and electrophile **3** (1.0 mmol) were successively added, and the reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of **8a**



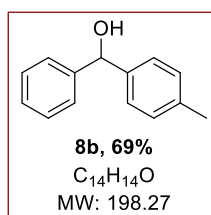
Following the general procedure K, the reaction performed with iodobenzene **1v** (0.168 mL, 1.5 mmol) or bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) or chlorobenzene **1z** (0.148 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde (**3ae**, 0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8a**¹⁵⁷ (211 mg or 176 mg or 134 mg, 98% or 82% or 62%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.52.

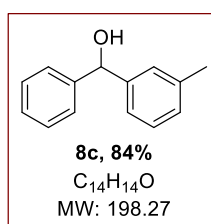
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.78 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 145.6 (C), 143.8 (C), 129.5 (CH), 128.5 (2 CH), 127.5 (CH), 126.6 (2 CH), 119.0 (CH), 112.9 (CH), 112.1 (CH), 76.0 (CH), 55.2 (CH₃).

¹⁵⁷ C. Qin, H. Wu, J. Cheng, X. Chen, M. Liu, W. Zhang, W. Su, J. Ding, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4102-4107.

Preparation of 8b

Following the general procedure K, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) and *p*-tolualdehyde **3l** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8b** (138 mg, 69%) as a yellow solid.

Preparation of 8c

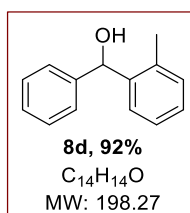
Following the general procedure K, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) and *m*-tolualdehyde **3af** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8c**¹⁵⁸ (176 mg, 84%) as a white solid.

mp: 52-54 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.46.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.33 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (C), 143.9 (C), 138.1 (C), 128.5 (2 CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (2 CH), 123.7 (CH), 76.2 (CH), 21.5 (CH₃).

Preparation of 8d

Following the general procedure K, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) and *o*-tolualdehyde **3ag** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8d**¹⁵⁶ (183 mg, 92%) as a yellow solid.

mp: 87-90 °C.

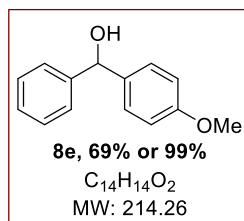
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.32.

¹⁵⁸ D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1135-1138.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.23 (td, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.23 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 142.9 (C), 141.5 (C), 135.4 (C), 130.5 (CH), 128.5 (2 CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 73.3 (CH), 19.4 (CH₃).

Preparation of 8e



Following the general procedure K, the reaction performed with bromobenzene **1a** (0.158 mL, 1.5 mmol) or 4-bromoanisole **1k** (0.190 mL, 1.5 mmol) and *p*-anisaldehyde **3ae** (0.120 mL, 1 mmol) or benzaldehyde **3j** (0.106 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8e**¹⁵⁹ (148 mg or 235 mg, 69% or 99%) as a yellow solid.

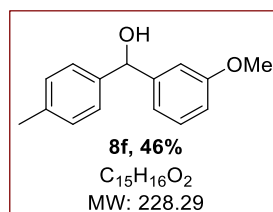
mp: 53-55 °C.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.23.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 3.73 (s, 3H). (OH not detected)

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C), 144.1 (C), 136.3 (C), 128.5 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.5 (CH), 126.5 (2 CH), 114.0 (2 CH), 76.0 (CH), 55.4 (CH₃).

Preparation of 8f



Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromotoluene **1aa** (171 mg, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8f** (141 mg, 61%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.08.

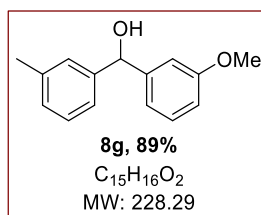
IR (neat): ν 3418, 3001, 2919, 1713, 1486, 1255, 1036, 761, 694 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₁₅O₂ (M-H)⁺ 227.1066, found 227.1066.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J=8.4, 4.9$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J=8.1, 2.5$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.8 (C), 145.8 (C), 141.0 (C), 137.4 (C), 129.6 (CH), 129.3 (2 CH), 126.7 (2 CH), 119.0 (CH), 113.0 (CH), 112.1 (CH), 76.1 (CH), 55.3 (CH₃), 21.3 (CH₃).

¹⁵⁹ H. Li, Y. Xu, E. Shi, W. Wei, X. Suo, X. Wan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7880-7882.

Preparation of 8g

Following the general procedure K, the reaction performed with 3-bromotoluene **1y** (0.180 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.5/9.5 (250 mL) and EtOAc/PE:1/9 (250 mL)] afforded **8g** (204 mg, 89%) as a yellow oil.

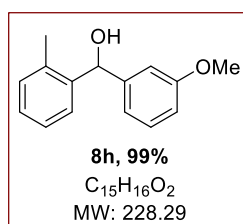
R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.29.

IR (neat): ν 3406, 3004, 2916, 1598, 1486, 1255, 1036, 744, 703 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₆NaO₂ (M+Na)⁺ 251.1042, found 251.1040.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.30 (m, 4H), 7.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.97 (dd, *J*=8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 145.6 (C), 143.7 (C), 138.2 (C), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 123.7 (CH), 119.0 (CH), 112.9 (CH), 112.1 (CH), 76.2 (CH), 55.3 (CH₃), 21.5 (CH₃).

Preparation of 8h

Following the general procedure K, the reaction performed with 2-bromotoluene **1ab** (0.180 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8h** (226 mg, 99%) as a yellow oil.

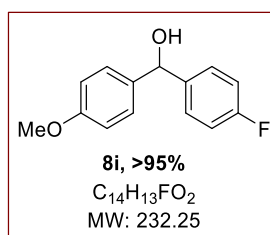
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.62.

IR (neat): ν 3391, 3021, 2938, 1598, 1486, 1256, 1034, 742, 696 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₆NaO₂ (M+Na)⁺ 251.1042, found 251.1044.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (dd, *J*=7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 7.19 (dd, *J*=7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.85 (dd, *J*=8.2, 2.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 144.7 (C), 141.4 (C), 135.4 (C), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 119.5 (CH), 112.9 (CH), 112.8 (CH), 73.2 (CH), 55.2 (CH₃), 19.4 (CH₃).

Preparation of 8i

Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0.190 mL, 1.5 mmol) and *p*-fluorobenzaldehyde **3ah** (0.100 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8i** (164 mg, >95%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.45.

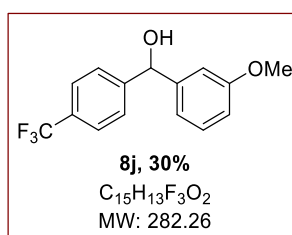
IR (neat): ν 3000, 2956, 1714, 1585, 1506, 1245, 1030, 779, 730 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₂FO₂ (M-H)⁻ 231.0826, found 231.0828.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.72 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (d, $J=245.4$ Hz, C), 159.1 (C), 140.0 (d, $J=3.1$ Hz, C), 136.1 (C), 128.1 (d, $J=8.1$ Hz, 2 CH), 127.9 (2 CH), 115.2 (d, $J=21.4$ Hz, 2 CH), 114.0 (2 CH), 75.1 (CH), 55.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -115.3 (s, 1F).

Preparation of 8j

Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromobenzotrifluoride **1r** (0.210 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.100 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8j** (85 mg, 30%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.27.

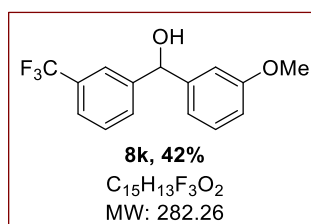
IR (neat): ν 2943, 1600, 1261, 1322, 1110, 1037, 786, 758 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₁₂F₃O₂ (M-H)⁻ 281.0794, found 281.0793.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J=8.1, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C), 147.2 (C), 144.9 (C), 129.9 (CH), 129.8 (q, $J=32.4$ Hz, C), 126.8 (2 CH), 125.5 (q, $J=3.8$ Hz, 2 CH), 124.3 (q, $J=272.0$ Hz, C), 119.0 (CH), 113.4 (CH), 112.4 (CH), 75.7 (CH), 55.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -59.7 (s, 3F).

Preparation of 8k

Following the general procedure K, the reaction performed with 3-bromobenzotrifluoride **1ac** (0.210 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.100 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8k** (119 mg, 42%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.44.

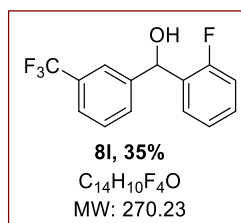
IR (neat): ν 2916, 1598, 1453, 1326, 1120, 751, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₂F₃O₂ (M-H)⁻ 281.0794, found 281.0795.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (br s, 1H), 7.41 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.72 (ddd, *J*=7.7, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.56 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C), 144.9 (C), 144.6 (C), 130.8 (q, *J*=32.2 Hz, C), 129.9 (2 CH), 129.0 (CH), 124.4 (q, *J*=3.8 Hz, CH), 124.2 (q, *J*=272.4 Hz, C), 123.2 (q, *J*=3.8 Hz, CH), 119.0 (CH), 113.4 (CH), 112.4 (CH), 75.7 (CH), 55.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -62.5 (s, 3F).

Preparation of 8l

Following the general procedure K, the reaction performed with 3-bromobenzotrifluoride **1ac** (0.210 mL, 1.5 mmol) and *o*-fluorobenzaldehyde **3ai** (0.100 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.5/9.5 (250 mL) and EtOAc/PE:1/9 (250 mL)], **8l** (96 mg, 35%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.24.

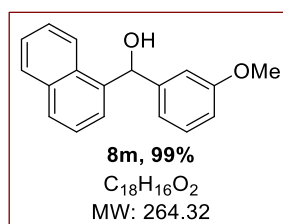
IR (neat): ν 1487, 1326, 1122, 1072, 755, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₉F₄O (M-H)⁻ 269.0595, found 269.0597.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (br s, 1H), 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.04 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (td, *J*=8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.66 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (d, *J*=246.4 Hz, C), 143.8 (C), 130.9 (q, *J*=32.2 Hz, C), 130.4 (d, *J*=13.1 Hz, C), 129.8 (CH), 129.7 (d, *J*=8.3 Hz, CH), 129.1 (CH), 127.2 (d, *J*=3.8 Hz, CH), 124.7 (d, *J*=3.5 Hz, CH), 124.6 (q, *J*=3.8 Hz, CH), 124.2 (q, *J*=272.3 Hz, C), 123.2 (q, *J*=3.8 Hz, CH), 115.7 (d, *J*=21.1 Hz, CH), 69.5 (d, *J*=3.5 Hz, CH).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -62.5 (s, 3F), -118.5 (s, 1F).

Preparation of 8m

Following the general procedure K, the reaction performed with 1-bromonaphthalene **1ad** (0.210 mL, 1.5 mmol) and *m*-anisaldehyde **3ae** (0.120 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8m** (261 mg, 99%) as a yellow solid.

mp: 118-120 °C.

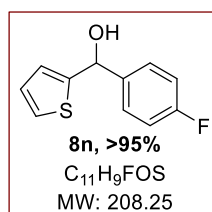
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.33.

IR (neat): ν 3121, , 1593, 1483, 1350, 1256, 1156, 779, 705 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₆NaO₂ (M+Na)⁺ 287.1042, found 287.1044.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.06 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 144.9 (C), 138.8 (C), 133.9 (C), 130.8 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 119.5 (CH), 112.9 (CH), 112.8 (CH), 73.4 (CH), 55.2 (CH₃).

Preparation of 8n

Following the general procedure K, the reaction performed with 2-iodothiophene **1ae** (0.170 mL, 1.5 mmol) and *p*-fluorobenzaldehyde **3ah** (0.110 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8n** (228 mg, >95%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.5.

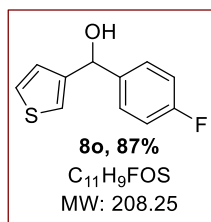
IR (neat): ν 3070, 1602, 1461, 1221, 1036, 856, 757 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₈FOS (M-H)⁻ 207.0285, found 207.0291.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.98 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.16 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (d, *J*=246.1 Hz, C), 148.0 (C), 139.0 (d, *J*=3.1 Hz, C), 128.1 (d, *J*=8.2 Hz, 2 CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 125.0 (CH), 115.4 (d, *J*=21.5 Hz, 2 CH), 71.7 (CH).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -114.2 (s, 1F).

Preparation of 8o

Following the general procedure K, the reaction performed with 3-bromothiophene **1af** (0.140 mL, 1.5 mmol) and *p*-fluorobenzaldehyde **3ah** (0.110 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8o** (183 mg, 87%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.28.

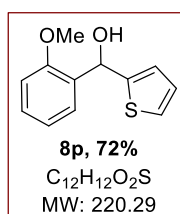
IR (neat): ν 3105, 1601, 1484, 1319, 1257, 1075, 766, 692 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₈FOS (M-H)⁻ 207.0285, found 207.0285.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.10 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, *J*=5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 2.82 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 162.3 (d, *J*=245.9 Hz, C), 145.2 (C), 139.2 (d, *J*=3.1 Hz, C), 128.3 (d, *J*=8.1 Hz, 2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 121.8 (CH), 115.3 (d, *J*=21.4 Hz, 2 CH), 72.1 (CH).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -114.6 (s, 1F).

Preparation of 8p

Following the general procedure K, the reaction performed with 2-bromoanisole **1i** (0.190 mL, 1.5 mmol) and 2-thiophenecarboxaldehyde **3o** (0.09 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8p** (160 mg, 72%) as a yellow oil.

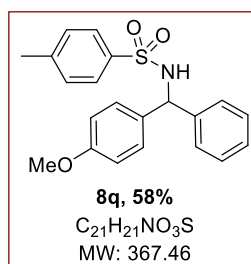
R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.16.

IR (neat): ν 3002, 1599, 1488, 1240, 1024, 752, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₀NaO₂S (M-H₂+Na)⁺ 241.0293, found 241.0294.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (td, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.87 (dt, *J*=3.5, 1.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (br s, 1H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 156.6 (C), 148.1 (C), 131.3 (C), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 120.9 (CH), 110.9 (CH), 69.3 (CH), 55.5 (CH₃).

Preparation of 8q

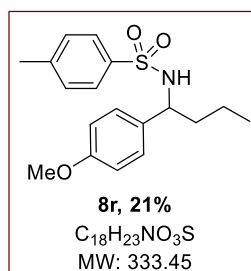
Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0.190 mL, 1.5 mmol) and imine **3a** (259 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **8q**¹⁶⁰ (213 mg, 58%) as a white solid.

mp: 138-140 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.31.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 4H), 7.00 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.53 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 159.0 (C), 143.1 (C), 140.9 (C), 137.5 (C), 132.9 (C), 129.4 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.5 (CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 113.9 (2 CH), 60.9 (CH), 55.2 (CH₃), 21.5 (CH₃).

Preparation of 8r

Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0.190 mL, 1.5 mmol) and imine **3x** (196 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **8r** (70 mg, 21%) as a white solid.

mp: 80-82 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.30.

IR (neat): ν 3251, 2958, 1513, 1305, 1156, 1033, 776, 667 cm⁻¹.

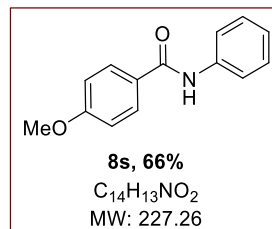
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₃NNaO₃S (M+Na)⁺ 356.1290, found 356.1291.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.91 (d; *J*=8.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.20 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.21 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.17-1.04 (m, 1H), 0.80 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

¹⁶⁰ Y.-X. Liao, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7602-7607.

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.9 (C), 142.9 (C), 138.0 (C), 133.3 (C), 129.3 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.2 (2 CH), 113.8 (2 CH), 55.7 (CH), 55.3 (CH_3), 39.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 19.2 (CH_2), 13.7 (CH_3).

Preparation of **8s**



Following the general procedure K, the reaction performed with 4-bromoanisole **1k** (0.190 mL, 1.5 mmol) and phenyl isocyanate **3aj** (0.110 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **8s**¹⁶¹ (150mg, 66%) as a white solid.

mp: 160-162 °C.

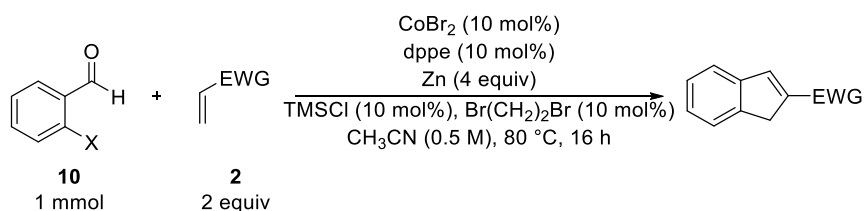
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+ KMnO_4): 0.22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). (NH not detected).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.4 (C), 162.6 (C), 138.2 (C), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 127.2 (C), 124.5 (CH), 120.3 (2 CH), 114.1 (2 CH), 55.6 (CH_3).

6) Annulation reactions

6.1) Annulation reactions with oxygenated electrophiles

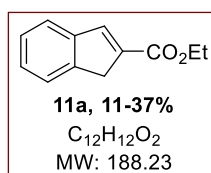


General procedure L: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (261 mg, 4 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with argon. Acetonitrile (2 mL), trimethylsilyl chloride (10 μL , 0.10 mmol) and 1,2-dibromoethane (10 μL , 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (40 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Halogenated aldehyde **9** (1 mmol) and Michael acceptor **2** (2.0 mmol) were successively added and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH_4Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4) and evaporated. The

¹⁶¹ L. Zhang, S. Su, H. Wu, S. Wang, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10022-10024.

crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 11a



Following the general procedure L, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2 mmol) and 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) or 2-chlorobenzaldehyde **9b** (0.113 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) and EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **11a**¹⁶² (70 mg or 22 mg, 37% or 11%) as a white solid.

mp: 43-46 °C.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.52.

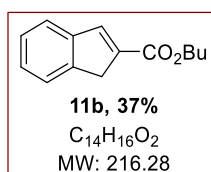
GC (5 m, 50+8/270-5): 13.73 min.

IR (neat): ν 2980, 2935, 1702, 1445, 1243, 1190, 1066, 755, 712 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.68 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 165.1 (C), 144.9 (C), 142.8 (C), 141.0 (CH), 137.6 (C), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 60.5 (CH₂), 38.4 (CH₂), 14.5 (CH₃).

Preparation of 11b



Following the general procedure L, the reaction performed with *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2 mmol) and 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:0.5/9.5 (400 mL) and EtOAc/PE:1/9 (400 mL)], **11b**¹⁶³ (82 mg, 37%) as a colorless oil.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.54.

GC (5 m, 50+8/270-5): 16.74 min.

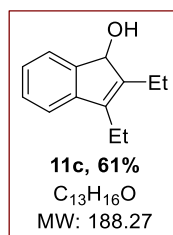
IR (neat): ν 2958, 2932, 1703, 1331, 1242, 1190, 1074, 1017, 733, 657 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.26 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.68 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 1.73 (tt, *J*=7.8, 6.6 Hz, 2H), 1.48 (tq, *J*=7.8, 7.4 Hz, 2H), 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 165.2 (C), 144.9 (C), 142.9 (C), 141.0 (CH), 137.6 (C), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 64.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 30.9 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

¹⁶² D. Seomoon, K. Lee, H. Kim, P. H. Lee, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13,5197-5206.

¹⁶³ K.-J. Chang, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4781-4787.

Preparation of 11c

Following the general procedure L, the reaction performed with 3-hexyne **2p** (0.23 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.10 mmol) instead of dppe afforded, after purification by flash chromatography (50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:5/5 (250 mL)], **11c** (115 mg, 61%) as a yellow oil.

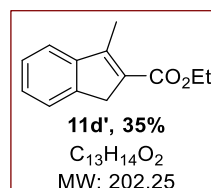
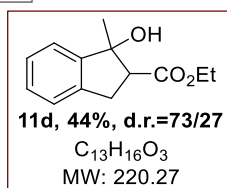
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.71.

IR (neat): ν 3207, 2965, 2932, 1704, 1456, 1047, 758, 720 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₅ (M–OH)⁺ 171.1168, found 171.1168.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J*=7.4, 0.6 Hz, 1H), 7.07–7.02 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 2.39–2.27 (m, 4H), 1.70 (s, 1H), 1.06 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 6H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 146.0 (C), 145.1 (C), 144.0 (C), 138.9 (C), 128.4 (CH), 125.0 (CH), 123.2 (CH), 118.6 (CH), 77.8 (CH), 18.7 (CH₂), 18.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃).

Preparation of 11d and 11d'

Following the general procedure L, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2 mmol) and 2'-bromoacetophenone **10c** (0.135 mL, 1 mmol) or 2'-chloroacetophenone **10d** (0.130 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **11d** (99 mg, d.r.=73/27, 44%) as a yellow oil and **11d'**¹⁶⁴ (71 mg, 35%) as a yellow oil.

Compound 11d

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.1.

GC (5 m, 50+8/270-5): 14.49 & 14.73 min.

IR (neat): ν 2978, 2931, 1718, 1372, 1185, 762 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₆NaO₃ (M+Na)⁺ 243.0991, found 243.0992.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.40–7.35 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 6H), 4.29–4.22 (m, 4H), 3.44 (dd, *J*=15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J*=16.7, 8.8 Hz, 1H), 3.24–3.18 (m, 1H), 3.15–3.07 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 6H). (two OH not detected).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.2 (C), 172.7 (C), 147.4 (C), 146.2 (C), 141.0 (C), 138.9 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (2 CH), 125.0 (CH), 124.8 (CH), 122.9 (CH), 122.5 (CH), 82.7 (C), 81.2 (C), 60.9 (CH₂), 60.9 (CH₂), 58.4 (CH), 54.7 (CH), 33.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃).

Compound 11d'

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.57.

GC (5 m, 50+8/270-5): 15.08 min.

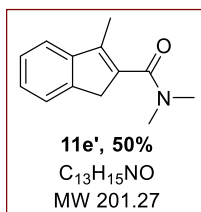
¹⁶⁴ H. Kurouchi, H. Sugimoto, Y. Otani, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 807-815.

IR (neat): ν 2981, 2932, 1698, 1372, 1189, 1113, 1075, 759 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J=2.3$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.1 (C), 151.4 (C), 145.4 (C), 143.6 (C), 129.9 (C), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 124.0 (CH), 121.2 (CH), 60.0 (CH_2), 38.8 (CH_2), 14.5 (CH_3), 12.5 (CH_3).

Preparation of 11e'



Following the general procedure L, the reaction performed with *N,N*-dimethylacrylamide **2e** (0.206 mL, 2 mmol) and 2'-bromoacetophenone **10c** (0.135 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:5/5 (400 mL) and EtOAc/PE:8/2 (400 mL)], **11e'** (101 mg, 50%) as a yellow oil.

R_f (PE/EtOAc:2/8, UV+ KMnO_4): 0.34.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.64 min.

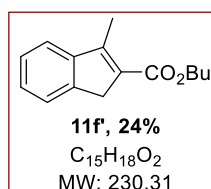
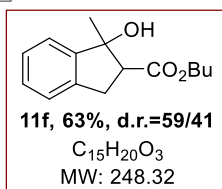
IR (neat): ν 2965, 2926, 1612, 1397, 1137, 761, 640, cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 202.1226, found 202.1227.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 3.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.6 (C), 147.6 (C), 140.5 (C), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 124.6 (CH), 122.2 (CH), 80.8 (2 C), 37.4 (CH_3), 35.4 (CH_3), 34.1 (CH_2), 26.6 (CH_3).

Preparation of 11f and 11f'



Following the general procedure L, the reaction performed with *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2 mmol) and 2'-bromoacetophenone **10c** (0.135 mL, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **11f** (99 mg, d.r.=59/41, 63%) as a yellow oil and **11f'**¹⁶³ (56 mg, 24%) as a yellow oil.

Compound 11f

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+ KMnO_4): 0.09.

GC (5 m, 50+8/270-5): 17.19 & 17.45 min.

IR (neat): ν 2959, 2933, 1717, 1459, 1228, 1183, 761, 728 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 271.1304, found 271.1304.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 6H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.44 (dd, $J=15.7, 8.0$ Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 3H), 2.94 (br s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.99 t, $J=7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.1 (C), 172.7 (C), 147.3 (C), 146.1 (C), 140.9 (C), 138.8 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 124.8 (CH), 124.7 (CH),

122.8 (CH), 122.4 (CH), 82.6 (C), 81.0 (C), 64.7 (CH₂), 64.6 (CH₂), 58.3 (CH), 54.7 (CH), 32.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.6 (CH₃), 25.0 (CH₃), 19.2 (CH₂), 19.2 (CH₂), 13.7 (2 CH₃).

Compound 11f'

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.54.

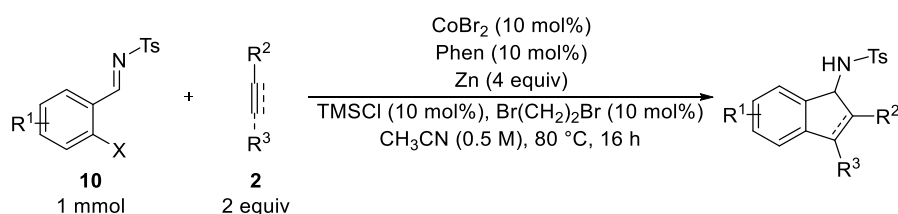
GC (5 m, 50+8/270-5): 17.90 min.

IR (neat): ν 2958, 2932, 1698, 1243, 1189, 1114, 760, 715 cm⁻¹.

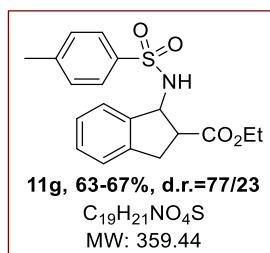
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J=2.3$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.74 (tt, $J=7.8, 6.6$ Hz, 2H), 1.49 (tq, $J=7.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 166.2 (C), 151.3 (C), 145.4 (C), 143.6 (C), 130.0 (C), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 124.0 (CH), 121.2 (CH), 64.0 (CH₂), 38.9 (CH₂), 31.0 (CH₂), 19.5 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.5 (CH₃).

6.2) Annulation reactions with nitrogenated electrophiles



General procedure M: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Zn dust (261 mg, 4 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. Acetonitrile (2 mL), trimethylsilyl chloride (10 μ L, 0.10 mmol) and 1,2-dibromoethane (10 μ L, 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol) and 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Then, halogenated imine **10** (1 mmol) and Michael acceptor **2** (2.0 mmol) were successively added and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

Preparation of 11g

Following the general procedure M, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) or chloroimine **10f** (294 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **11g** (227 mg or 242 mg, d.r.=77/23, 63% or 67%) as a white solid.
mp: 109-111 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.16 & 0.22.

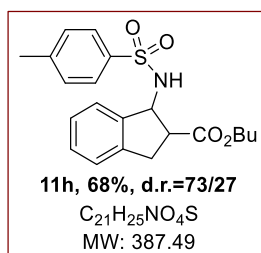
GC (5 m, 50+8/270-5): 27.46 & 27.87 min.

IR (neat): ν 3266, 2986, 1704, 1453, 1334, 1184, 1079, 664, 545 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₁NNaO₄S (M+Na)⁺ 382.1083, found 382.1081.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.82 (d, $J=8.3$, 2H), 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.22-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J=8.7$, 7.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=10.0$, 7.5 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.4 (C), 173.0 (C), 143.5 (2 C), 140.8 (C), 140.6 (C), 140.2 (C), 139.7 (C), 138.4 (C), 137.8 (C), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (3 CH), 127.1 (2 CH), 124.6 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 61.7 (CH), 61.0 (2 CH₂), 59.3 (CH), 52.8 (CH), 47.9 (CH), 34.7 (CH₂), 34.4 (CH₂), 21.6 (2 CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Preparation of 11h

Following the general procedure M, the reaction performed with *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (800 mL)], **11h** (263 mg, d.r.=73/27, 68%) as a yellow oil.

mp: 62-67 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.15 & 0.21.

GC (5 m, 50+8/270-5): 29.40 & 29.99 min.

IR (neat): ν 3263, 2958, 1703, 1452, 1333, 1183, 1082, 665, 546 cm⁻¹.

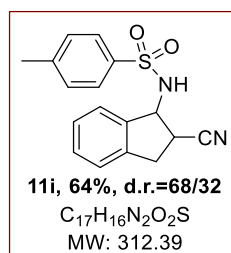
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₂₅NNaO₄S (M+Na)⁺ 410.1396, found 410.1393.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.13-7.02 (m, 6H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.64 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.09-5.05

(m, 1H), 5.01-4.95 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 173.4 (C), 173.1 (C), 143.5 (C), 143.4 (C), 140.9 (C), 140.6 (C), 140.3 (C), 139.5 (C), 138.4 (C), 137.8 (C), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (3 CH), 127.1 (2 CH), 124.6 (2 CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 65.0 (CH_2), 64.9 (CH_2), 61.7 (CH), 59.3 (CH), 52.9 (CH), 47.9 (CH), 34.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 21.6 (2 CH_3), 19.1 (CH_2), 19.1 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3).

Preparation of 11i



Following the general procedure M, the reaction performed with acrylonitrile **2d** (0.133 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:2/8 (1 L)], **11i** (200 mg, d.r.=68/32, 64%) as a white solid.

mp: 191-194 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.13 & 0.19.

GC (5 m, 50+8/270-5): 26.99 & 27.24 min.

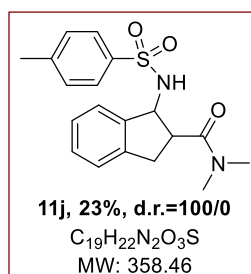
IR (neat): ν 3271, 1447, 1252, 1151, 1092, 906, 812, 665, 549 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 335.0824, found 335.0824.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 7.88-7.85 (m, 4H), 7.38-7.36 (m, 4H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.65 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.0$, 7.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (td, $J=7.2$, 2.9 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=16.1$, 2.9 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.48 (s, 6H).

^{13}C NMR { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): (2 diastereomers) δ 144.2 (C), 144.2 (C), 139.0 (C), 138.8 (C), 138.4 (C), 138.4 (C), 137.5 (C), 137.1 (C), 130.1 (2 CH), 130.1 (2 CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.1 (2 CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 120.4 (C), 119.5 (C), 62.4 (CH), 59.2 (CH), 37.4 (CH), 36.5 (CH), 35.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 21.7 (2 CH_3).

Preparation of 11j



Following the general procedure M, the reaction performed with *N,N*-dimethylacrylamide **2e** (0.206 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO_2 , EtOAc/PE:5/5 (400 mL) and EtOAc/PE:8/2 (400 mL)], **11j** (82 mg, d.r.=100/0, 23%) as a white solid.

mp: 166-170 °C.

R_f (PE/EtOAc:5/5, UV+KMnO₄): 0.21.

GC (5 m, 50+8/270-5): 30.34 min.

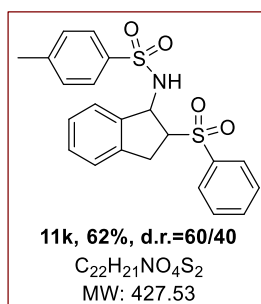
IR (neat): ν 3157, 2865, 1628, 1324, 1150, 767, 669, 545 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₂N₂NaO₃S (M+Na)⁺ 381.1243, found 381.1242.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (1 diastereomer) δ 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 4H), 6.49 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=9.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.45 (td, $J=7.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (1 diastereomer) δ 172.4 (C), 143.2 (C), 141.8 (C), 139.4 (C), 138.8 (C), 129.6 (2 CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (2 CH), 124.5 (CH), 123.9 (CH), 59.4 (CH), 43.9 (CH), 37.2 (CH₃), 35.4 (CH₃), 35.1 (CH₂), 21.5 (CH₃).

Preparation of 11k



Following the general procedure M, the reaction performed with phenylvinylsulfone **2k** (336 mg, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:3/7 (400 mL) and EtOAc/PE:5/5 (400 mL)], **11k** (265 mg, d.r.=60/40, 62%) as a yellow solid.

mp: 100-103 °C.

R_f (PE/EtOAc:5/5, UV+KMnO₄): 0.51 & 0.6.

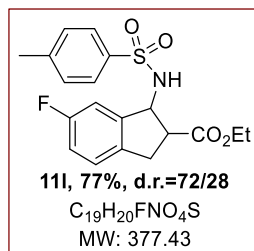
GC (5 m, 50+8/270-5): 31.07 min.

IR (neat): ν 3331, 1459, 1345, 1240, 924, 750, 688, 539, 512 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₁NNaO₄S₂ (M+Na)⁺ 450.0804, found 450.0802.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.79-7.71 (m, 7H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 6H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J=7.4, 3.5$ Hz, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.48 (dd, $J=17.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.07 (dd, $J=17.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 143.5 (2 C), 139.7 (C), 139.6 (C), 139.3 (C), 139.1 (C), 138.5 (C), 138.0 (C), 137.6 (C), 137.3 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (CH), 126.2 (2 CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 69.0 (CH), 65.7 (CH), 59.0 (CH), 58.4 (CH), 31.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃).

Preparation of 11l

Following the general procedure M, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.22 mL, 2 mmol) and bromoimine **10g** (356 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (400 mL) and EtOAc/PE:3/7 (400 mL)], **11l** (294 mg, d.r.=72/28, 77%) as a yellow solid.

mp: 106-109 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.12 & 0.2.

GC (5 m, 50+8/270-5): 27.20 & 27.63 min.

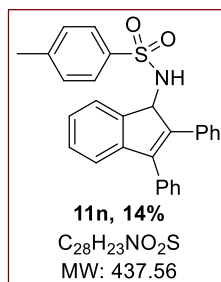
IR (neat): ν 3291, 2981, 1707, 1486, 1268, 1193, 846, 657, 551 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₀FNNaO₄S (M+Na)⁺ 400.0989, found 400.0990.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 7.79-7.75 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.76 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=9.0, 7.7$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=10.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 3H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereomers) δ 173.2 (C), 172.8 (C), 162.4 (d, $J=244.8$ Hz, C), 162.3 (d, $J=244.9$ Hz, C), 143.7 (C), 143.6 (C), 143.0 (d, $J=7.9$ Hz, C), 142.9 (d, $J=7.9$ Hz, C), 138.2 (C), 137.8 (C), 135.4 (d, $J=2.5$ Hz, C), 135.1 (d, $J=2.5$ Hz, C), 129.9 (2 CH), 129.7 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.0 (2 CH), 125.7 (d, $J=8.7$ Hz, CH), 125.6 (d, $J=8.7$ Hz, CH), 115.8 (d, $J=22.7$ Hz, CH), 115.5 (d, $J=22.7$ Hz, CH), 111.4 (d, $J=23.1$ Hz, CH), 111.1 (d, $J=23.3$ Hz, CH), 61.4 (d, $J=1.9$ Hz, CH), 61.1 (CH₂), 61.1 (CH₂), 59.1 (d, $J=1.9$ Hz, CH), 52.9 (CH), 48.4 (CH), 33.8 (CH₂), 33.5 (CH₂), 21.4 (2 CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): -114.9 (s, 1F), -115.2 (s, 1F).

Preparation of 11n

Following the general procedure M, the reaction performed with diphenylacetylene **2r** (356 mg, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (400 mL) and EtOAc/PE:2/8 (400 mL)], **11n** (61 mg, 14%) as a pink solid.

mp: 170-173 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.53.

GC (5 m, 50+8/270-5): 25.22 min.

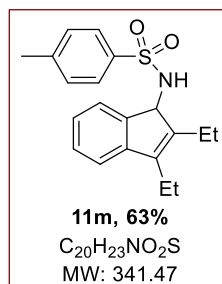
IR (neat): ν 3328, 3057, 1390, 1289, 1091, 846, 757, 684, 561 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{28}H_{23}NNaO_2S$ ($M+Na$)⁺ 460.1342, found 460.1338.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.91-6.89 (m, 4H), 5.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C), 143.5 (C), 141.4 (C), 141.1 (C), 138.2 (C), 134.3 (C), 133.3 (C), 131.5 (C), 129.8 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.6 (CH), 128.1 (2 CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 125.0 (CH), 120.9 (CH), 61.2 (CH), 21.7 (CH₃).

Preparation of 11m



Following the general procedure M, the reaction performed with 3-hexyne **2p** (0.23 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [100 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **11m** (217 mg, 63%) as a yellow solid.

mp: 133-140 °C.

R_f (PE/EtOAc:9/1, UV+KMnO₄): 0.22.

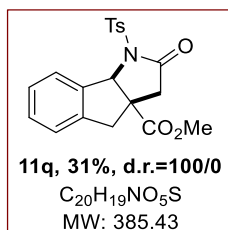
IR (neat): ν 3267, 2966, 2932, 1401, 1324, 1120, 1053, 746, 717, 547 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{23}NNO_2S$ ($M+Na$)⁺ 364.1342, found 364.1342.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=8.5, 0.6$ Hz, 2H), 7.20 (td, $J=7.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=7.3, 0.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 144.2 (C), 143.6 (C), 143.5 (C), 143.4 (C), 139.8 (C), 138.8 (C), 129.9 (2 CH), 128.3 (C), 127.4 (2 CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 118.7 (CH), 60.2 (CH), 21.7 (CH₃), 18.6 (CH₂), 18.5 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃).

Preparation of 11a



Following the general procedure M, the reaction performed with dimethyl itaconate **2l** (0.280 mL, 2 mmol) and bromoimine **10e** (338 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **11a** (120 mg, 31%) as a white solid.

mp: 170 °C (dec).

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.19.

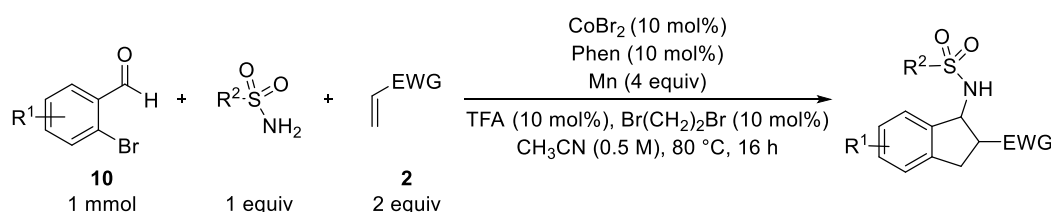
IR (neat): ν 2953, 1736, 1435, 1314, 1086, 749, 665, 539 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 408.0876, found 408.0875.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (1 diastereoisomer) δ 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.47 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.95 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

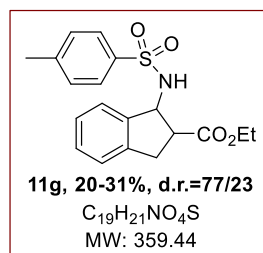
^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): (1 diastereoisomer) δ 173.5 (C), 171.1 (C), 145.3 (C), 139.4 (C), 138.4 (C), 135.5 (C), 129.7 (CH), 129.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 71.5 (CH), 53.2 (C), 52.9 (CH_3), 41.5 (CH_2), 39.5 (CH_2), 21.8 (CH_3).

6.3) Annulation reactions by 3CR

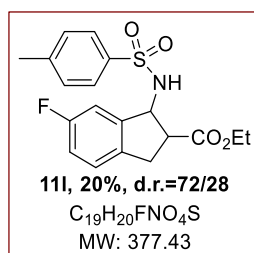


General procedure N: A 10 mL reaction tube equipped with a stir bar was charged with Mn powder (220 mg, 4 mmol), closed with a Teflon-coated stopper and purged with Ar. Acetonitrile (2 mL), trifluoroacetic acid (8 μL , 0.10 mmol) and 1,2-dibromoethane (10 μL , 0.10 mmol) were successively added and the suspension was heated to reflux using a heat gun and then cooled down to rt. Cobalt (II) bromide (22 mg, 0.1 mmol), 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol) were added and the mixture was stirred for a few minutes at room temperature. Michael acceptor **2** (2 mmol), halogenated aldehyde **10** (1 mmol) and sulfonamide (1 mmol) were successively added and the tube was sealed. The reaction was stirred at 80 °C (external temperature) for 16 h. Then, the reaction mixture was poured into sat. aq. NH_4Cl (20 mL) and the resulting solution was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4) and evaporated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO_2 , mixtures of EtOAc and PE) to afford the desired product.

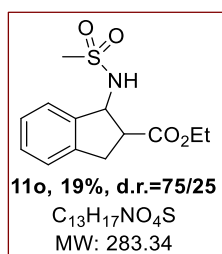
Preparation of 11a



Following the general procedure N, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) or 2-chlorobenzaldehyde **9b** (0.113 mL, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO_2 , EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **11g** (113 mg or 74 mg, 31% or 20%) as a white solid.

Preparation of 11i

Following the general procedure N, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2 mmol), 2-bromo, 5-fluorobenzaldehyde **10h** (203 mg, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **11i** (78 mg, 20%) as a yellow solid.

Preparation of 11o

Following the general procedure N, the reaction performed with ethyl acrylate **2g** (0.220 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and methanesulfonamide (95 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **11o** (54 mg, d.r.=75/25, 19%) as a white solid.

mp: 85-90 °C

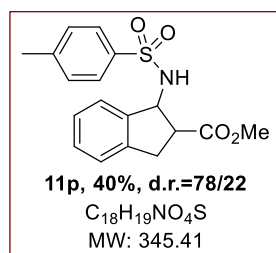
R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.17.

IR (neat): ν 3247, 1732, 1442, 1307, 1145, 1020, 757, 536 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₁₇NNaO₄S (M+Na)⁺ 306.0770, found 306.0769.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereoisomers) δ 7.46-7.32 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.46 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.18 (qd, $J=7.1, 2.0$ Hz, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz; 3H).

¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereoisomers) δ 173.5 (C), 172.7 (C), 141.0 (C), 140.8 (C), 140.4 (C), 139.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 61.4 (CH), 61.2 (CH₂), 61.1 (CH₂), 59.5 (CH), 52.6 (CH), 48.6 (CH), 42.0 (CH₃), 41.6 (CH₃), 34.0 (CH₂), 33.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Preparation of 11p

Following the general procedure N, the reaction performed with methyl acrylate **2h** (0.180 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **11p** (141 mg, d.r.=78/22, 40%) as a white solid.

mp: 126-130 °C.

R_f (PE/EtOAc:8/2, UV+KMnO₄): 0.21.

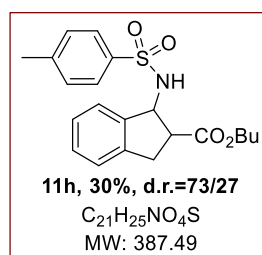
IR (neat): ν 3229, 3042, 1702, 1452, 1203, 1086, 816, 709, 544 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉NNaO₄S (M+Na)⁺ 368.0927, found 368.0925.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (2 diastereoisomers) δ 7.90-7.76 (m, 4H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.27-7.07 (m, 7H), 7.00 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

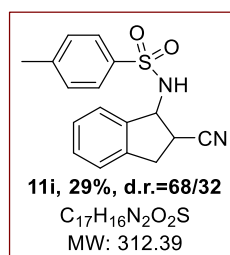
¹³C NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): (2 diastereoisomers) δ 173.9 (C), 173.3 (C), 143.5 (C), 143.5 (C), 140.7 (C), 140.6 (C), 140.2 (C), 139.9 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 129.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (2 CH), 127.4 (3 CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 61.8 (CH), 59.4 (CH), 52.7 (CH), 52.0 (CH₃), 51.9 (CH₃), 48.0 (CH), 34.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 21.6 (2 CH₃).

Preparation of 11h

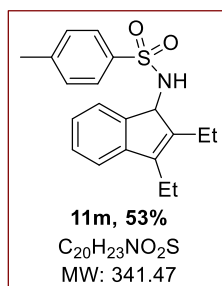


Following the general procedure N, the reaction performed with *n*-butyl acrylate **2a** (0.287 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (250 mL) and EtOAc/PE:2/8 (250 mL)], **11h** (185 mg, 50%) as a yellow oil.

Preparation of 11i



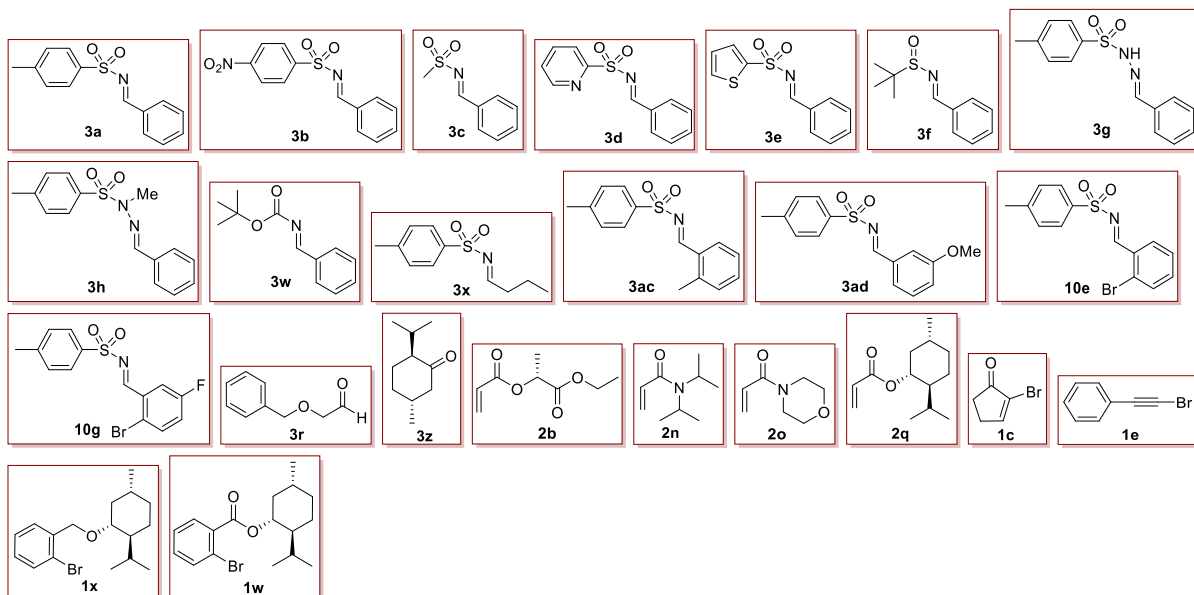
Following the general procedure N, the reaction performed with acrylonitrile **2d** (0.133 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [50 mL SiO₂, EtOAc/PE:2/8 (250 mL) and EtOAc/PE:4/6 (250 mL)], **11i** (92 mg, 29%) as a white solid.

Preparation of 11 m

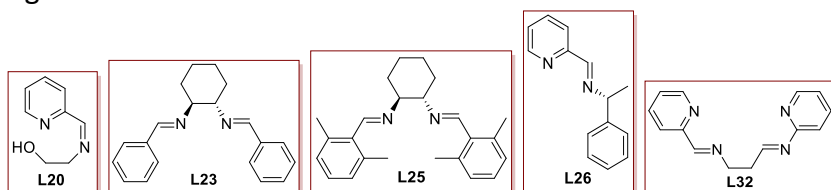
Following the general procedure N, the reaction performed with 3-hexyne **2p** (0.23 mL, 2 mmol), 2-bromobenzaldehyde **10a** (0.117 mL, 1 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (171 mg, 1 mmol) afforded, after purification by flash chromatography [40 mL SiO₂, EtOAc/PE:1/9 (200 mL) and EtOAc/PE:2/8 (200 mL)], **11m** (183 mg, 53%) as a yellow solid.

Liste des molécules

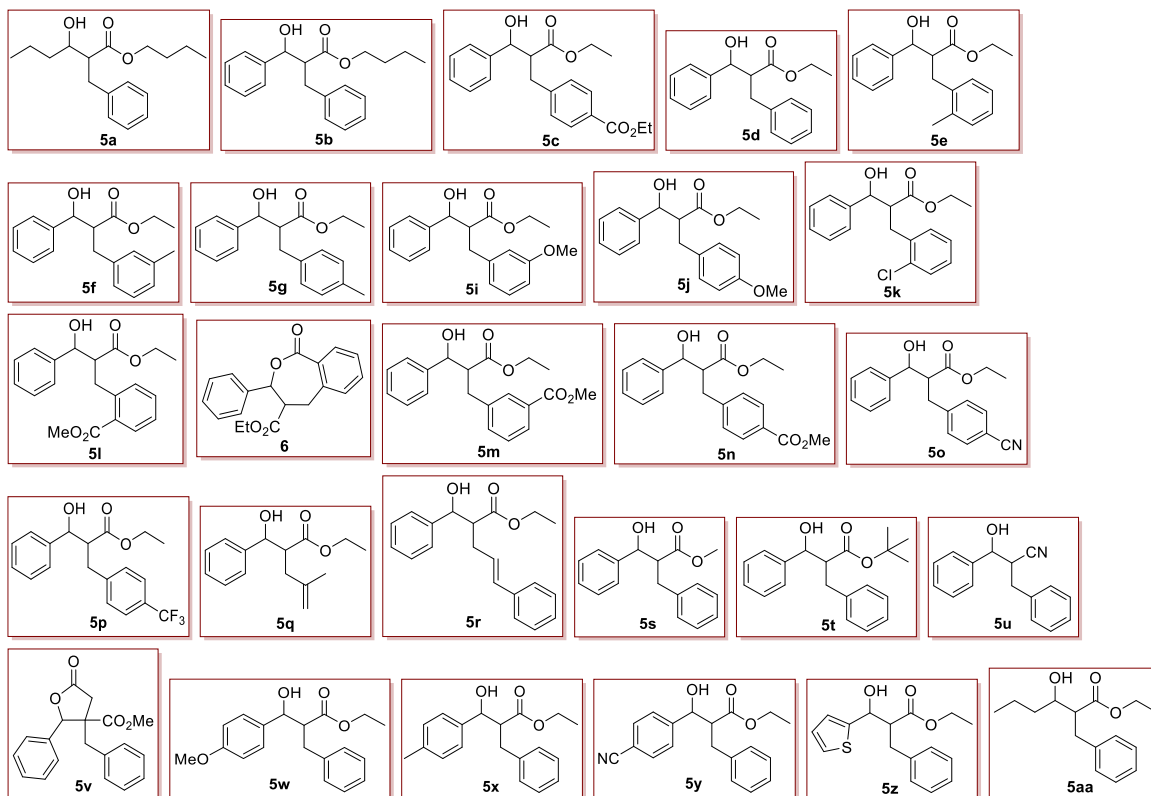
Substrats

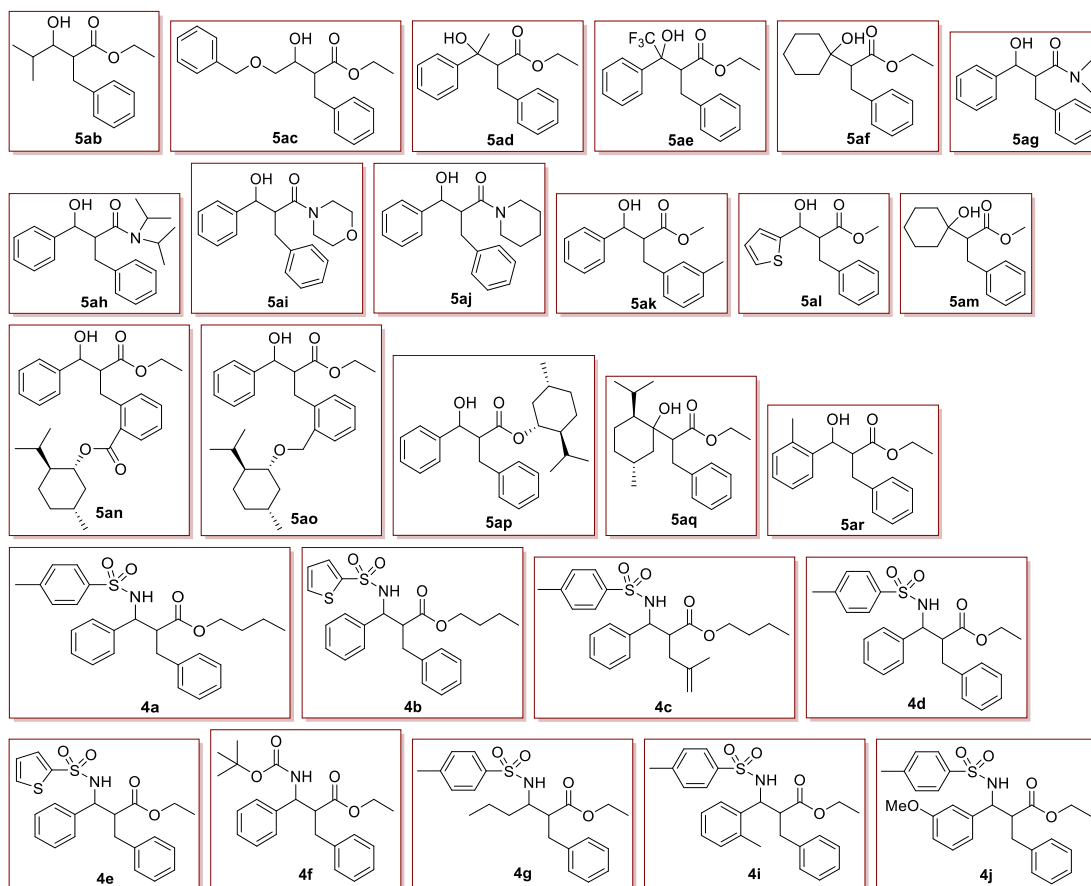


Ligands

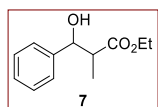


3CR reactions

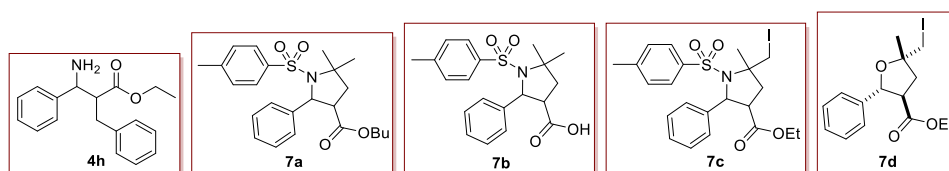




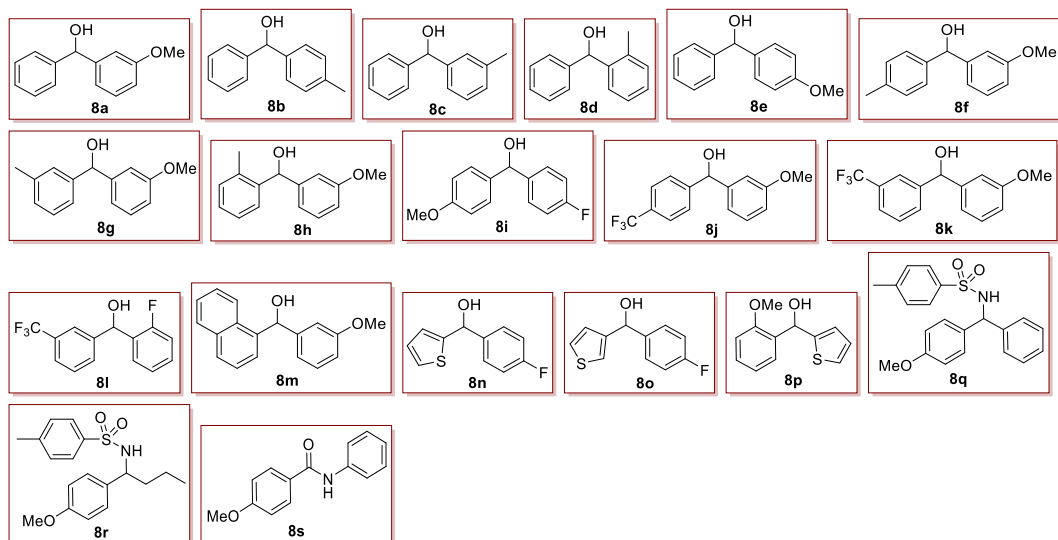
2CR reactions



Other reactions



Barbier reactions



Annulation reactions

