



HAL
open science

Catalyse au cobalt : applications en couplages croisés et en activation/fonctionnalisation de liaison C-H

Etienne Barde

► To cite this version:

Etienne Barde. Catalyse au cobalt : applications en couplages croisés et en activation/fonctionnalisation de liaison C-H. Chimie organique. Université Paris sciences et lettres, 2018. Français. NNT : 2018PSLET019 . tel-03362688

HAL Id: tel-03362688

<https://pastel.hal.science/tel-03362688>

Submitted on 2 Oct 2021

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

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

THÈSE DE DOCTORAT

de l'Université de recherche Paris Sciences et Lettres
PSL Research University

Préparée à l'ESPCI Paris

Laboratoire de chimie organique

Catalyse au cobalt :

Fonctionnalisation d' α -haloamides par des réactifs de Grignard
Aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaisons C—H

Ecole doctorale n°406

Ecole doctorale de Chimie moléculaire de Paris Centre

Spécialité Chimie moléculaire

Soutenue par Etienne BARDE

le 21 Novembre 2018

Dirigée par **Pr. Janine Cossy**
Co-encadrée par **Dr. Amandine Guérinot**

COMPOSITION DU JURY :

Dr. GRIMAUD Laurence
Ecole Normale Supérieure, Président

Dr. ALAMI Mouâd
Université Paris-Sud, Rapporteur

Dr. VOITURIEZ Arnaud
Institut de Chimie des Substances Naturelles,
Rapporteur

Dr. MOYEUX Alban
Université Paris 13, Examineur

Dr. GUERINOT Amandine
ESPCI Paris, Examineur

Pr. COSSY Janine
ESPCI Paris, Directrice de thèse

Remerciements

Je remercie *Laurence Grimaud*, directrice de Recherche à l'École Normale Supérieure, *Mouad Alami*, directeur de recherche à l'université Paris Sud, *Arnaud Voituriez* directeur de recherche à l'institut de chimie des substances naturelles et *Alban Moyeux*, Maître de conférences à l'université Paris 13, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier le professeur *Janine Cossy* pour m'avoir accueilli dans le laboratoire. Vous m'avez fait confiance et vous m'avez laissé beaucoup de liberté dans la conduite de mes projets de thèse. J'ai également apprécié vos conseils sur le monde industriel et l'après thèse. J'ai énormément appris durant ces trois années et c'est en partie grâce à vous.

Je voudrais bien sûr remercier *Amandine* pour m'avoir également accepté à la cave. Tu es un modèle de chef qui sait s'adapter parfaitement aux différents caractères des membres de l'équipe pour en tirer le meilleur. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi car tu es très compétente tout d'abord, toujours disponible pour répondre à mes questions et très patiente également. De plus, tu m'as beaucoup aidé et motivé pour l'après thèse et je t'en remercie vraiment. En plus de tout ça, tu es quelqu'un de simple et d'humble avec qui on peut parler/rigoler de tout. Durant ces trois ans j'ai pu assister à ta réussite professionnelle ainsi qu'à ton épanouissement personnel et je suis très content pour toi.

Je remercie également *Maxime Vitale* et *Sébastien Prevost* pour les échanges pertinents que nous avons eus durant les réunions de comité de suivi.

Passons maintenant aux membres du laboratoire que j'ai côtoyé pendant ces trois années et commençons par l'équipe du sous-sol !

Kevin, tu as partagé ta paillasse avec moi petit stagiaire de master alors que tu étais dans la dernière ligne droite! Je ris encore de ton « put*** de moi !! » quand tu as étalé tes 5 grammes de produit dans le labo...

Nisha, merci pour ta bonne humeur et ton «Good morning» strident qui nous réveillait de bon matin...

Baptiste, Ah Baptiste ! Quel personnage ! Toujours engagé et toujours à fond ! Une vraie pile ! J'ai beaucoup de plaisir à te revoir et à écouter tes aventures rocambolesques ! Tu es toujours prêt à faire partager tes coups de cœur les plus «extraordinaires» et ça me fait bien rire...

Laurine, alias Gogui, sacrée équipe avec Baptiste ! Tu es un peu la Stakhanov(a) de la cave, une machine... On a surtout beaucoup échangé et ri sur à peu près tous les sujets possibles ! Tes prises de parties sur tels ou tels sujets les lendemains de cash investigation restent mémorables, «Hooooorriible !» ! Tu es surtout une super personne et grâce à toi, mes deux premières années de thèse sont passées très vite !

Thomas, le deuxième vieux d'en bas ! Ca fait plaisir de trouver quelqu'un avec un peu de culture en chanson française, ils n'y connaissent rien ces jeunes ! Je te remercie pour tes conseils de vie et de chimie. J'ai trouvé en toi un véritable compagnon de calambours et caléjades, et ça c'est beau !

Claire, alias le Bescherelle, je te remercie pour ton insouciance et ton côté un peu décalé. Maintenant les cyclopropanes n'ont plus de secret pour toi, je te souhaite bonne chance et bon courage pour la suite.

Ondine, si tu étais une chanson tu serais « *paroles, paroles et paroles* » de Dalida (c'est pour ta culture musicale !) ! Mais pas que, tu es toujours de bonne humeur, et c'est toujours drôle d'écouter tes petites histoires.

Nicolas, la relève ! J'ai eu le plaisir de t'avoir comme stagiaire et je suis très content que tu continues dans l'équipe ! Tu es à fond dans ta chimie et je sais que tu vas tout casser ! Tu seras le seul représentant masculin du bureau, bon courage !

Olivia, enjoy Paris !

Marta, ça fait plaisir de parler un peu espagnol ! bon courage pour la suite y hasta luego !

Nous avons eu également beaucoup de post-docs dans l'équipe comme :

Cyril, tu as été bienveillant et de bons conseils pour mes débuts au labo.

Morgan J, el padre, je te remercie pour ta volonté d'échanger sur la chimie et ta gentillesse au quotidien. Tu as rejoint la perfide albion maintenant et je te souhaite le meilleur là-bas.

Thibault, grand supporter du Nîmes Olympique (hé oui ça existe...), on se sera bien marré durant ton année et demi ! J'ai également appris énormément à tes côtés, je n'oublierai pas que tu m'as initié à la biblio intensive et je t'en remercie !

Passons aux gens de là-haut et commençons par les Stellios ou l'équipe « worlwide » :

Marlon, tu es un mélange de dwayne johnson et de cristina cordula et comme dirait cristina « j'adoore ! ». *Morgan L*, là aussi il y a un personnage ! Je retiendrai les soirées du vendredi où tu sévissais aux platines et surtout au comptoir, puis nos discussions jusqu'à point d'heure en attendant Uber. *Tao*, I am glad to know you, you are a very nice guy, always smiling ! We share a lot during these three years (even a room in Brussels!) and I hope I will see you soon!

Les Domingos à present!

Thomas, ça fait un petit moment que l'on se connaît maintenant ! On était à Chimie Clermont puis en Nouvelle-Zélande et on s'est rejoint, avec un peu de retard pour ma part, au LCO ! Et durant cette année et demi, je me suis régalé à tes côtés ! Alors comme dirait Julien Cazarre, je vais tenter de résumer ça, pêle-mêle: pot de thèse/Corcoran's/Grands ducs/canap'/J+1/N'jigol/café Oz'/ Cheick Diabaté/fermeture café Oz'/canap'/Section !!/ASM !!/passion brunch/passion paillason/dodo métro/«j'arrive tout de suite»... Merci mec ! *Alexandra*, «Oui !! qu'est ce que tu fais ?!», je te remercie pour ta gentillesse et pour ces discussions dans le couloir ! *Zeina*, c'était cool d'être avec toi pendant ces trois ans, on a pu échanger et se soutenir dans les moments compliqués. Je te souhaite bonne chance et bon courage pour la suite ! *Guillaume M*, le dernier des Mohicans, peinard au laboratoire ! J'espère que tu pourras trouver ce que tu cherches aux Etats-Unis avec ta copine ! *Domingo*, merci pour ta bonne humeur et ta pédagogie !

Les Meyers maintenant !

Guillaume E, je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité ! *Florence*, Ah quelle personnalité ! Si douce et posée en journée puis enragée en soirée ! Tu es une super personne et ton duo avec Laurine est exceptionnel ! *Alexandre*, stagiaire de master chez nous, tu es parti vers d'autres cieux... mais tu étais toujours bien présent aux soirées du vendredi ! Grand adepte du trio Chips/pizza/Mac'n Cheese, ton régime alimentaire reste une énigme pour moi... Je te remercie pour les petits débriefs sur les Girondins, ça fait toujours plaisir de parler de sport autour d'un café ! *Aziz*, tu es toujours souriant, de bonne humeur et c'est toujours sympa de discuter avec toi ! *Khalil*, toujours à fond pour organiser des trucs et toujours volontaire, c'est bien d'avoir quelqu'un comme toi au labo ! *Tomas*, mon binôme de RMN, je te souhaite bon courage pour la suite mais je ne m'en fais pas trop pour toi ! *Gauthier*, encore un barbu dans l'équipe ! Amuse-toi bien sur ta chimie, tu vas beaucoup apprendre ! *Christophe*, je te remercie pour ta présence au labo et notamment les midis où tu animes les pauses un peu moroses par tes célèbres histoires et imitations ! Tes virées du vendredi resteront mémorables ! Je suis, comme tout le monde, bluffé par tes connaissances en chimie et je tenais à te remercier plus particulièrement pour ton aide dans mon après thèse.

Au tour des Bellosta,

Julien, compère de Chimie Clermont, le David Copperfield du labo ! Je vais bientôt te retrouver en Belgique ! Merci également à *Marion* et *Aurélie*, le beau binôme de post-doc !

Au tour des post-docs,

Avec *Geoffrey*, Big Joe ! toujours sympa et blagueur, *Andrea*, the only italian with an irish accent ! *Mélanie* pour sa bonne humeur et *Bertrand* pour ses conseils botaniques !

Je voudrais remercier les copains de Chimie Clermont, *Denis*, *Yael*, *Toitot*, *Nico*, *Gu*, *Joy*, *Carli*, *Martin*, *Gary*, *Cha*, *Gauthier* avec également *Arthur* et *Benjamin*, *Jéjé*, *MoulMoul* et *Solène*, les compères parisiens pour les week-ends d'anciens pas assez nombreux à mon goût.

Un petit mot aussi pour *Bastien* avec qui j'entretiens, sur Paris depuis peu, cette belle amitié lycéenne.

Je voudrais aussi remercier ma grand-mère, mes frères, mes belles sœurs, mes neveux et ma nièce pour l'accueil qu'ils me réservent à chaque fois que je descends et bien sûr mes parents pour leur soutien indéfectible.

Nadège, merci de m'accompagner comme tu le fais dans la vie.

Sommaire

Liste des abréviations	17	
Introduction générale.....	23	
Chapitre 1	Couplages croisés entre des α -haloamides et des réactifs de Grignard catalysés par un sel de cobalt	29
A	Etude bibliographique	31
1.	α - fonctionnalisation d'amides.....	31
2.	Réactions d'arylation.....	35
2.1.	Couplage de Suzuki-Miyaura	35
2.2.	<i>Couplage</i> de Negishi	48
2.3.	Couplage d'Hiyama.....	49
2.4.	Couplage de Kumada-Corriu	50
3.	Réactions de vinylation	52
4.	Réaction d'alcynylation	54
4.1.	<i>Couplage de Suzuki</i>	54
4.2.	<i>Couplage de Sonogashira</i>	56
4.3.	<i>Couplage de Stille</i>	59
5.	Bilan	62
B	Résultats et discussion	63
1.	Objectif.....	63
2.	Synthèse des α -haloamides.....	64
2.1.	<i>Synthèse d'amides α-halogénés linéaires</i>	64
2.1.1.	Variations du groupement R ¹	64
2.1.2.	Variations des groupements N-R ² et N-R ³	67
2.2.	<i>Synthèse d'amides cycliques</i>	70
2.3.	Synthèse des réactifs de Grignard.....	74
2.4.	Couplage: optimisation des conditions réactionnelles	76
2.4.1.	Test sans système catalytique	76
2.4.2.	Tests préliminaires avec un système catalytique.....	76
2.4.3.	Choix du ligand	78
2.4.4.	Choix du complexe métallique	80
2.4.5.	Autres optimisations	81
2.4.6.	Bilan	84
2.5.	Généralisation de la réaction	85

2.5.1.	Variation des substrats.....	85
2.5.2.	Variation des réactifs de Grignard aromatiques	90
2.5.3.	Réactifs de Grignard vinyliques	96
2.5.3.1.	Optimisation des conditions réactionnelles.....	96
2.5.3.2.	Variation des Grignard vinyliques	97
2.5.4.	Utilisation de Grignard acétyléniques	98
2.5.4.1.	Optimisation des conditions réactionnelles.....	98
2.5.4.2.	Variation des réactifs de Grignard acétyléniques	99
2.5.5.	Conclusion sur la variation des réactifs de Grignard.....	100
2.6.	Etude mécanistique.....	100
2.6.1.	Bibliographie.....	100
2.6.2.	Résultats	102
2.6.2.1.	Cyclisation radicalaire.....	102
2.6.2.2.	Inhibiteur radicalaire	105
2.6.2.3.	Racémisation	106
2.6.2.4.	Cycles catalytiques hypothétiques.....	106
2.7.	Conclusion	108
2.8.	Perspectives.....	109
Annexe 1: Formation de produit d'homocouplage.....		113
Annexe 2: Autres méthodes métallo-catalysées de formation d'amides β,γ -insaturés		115
Annexe 3: Formation du composé I.B41 et I.B41'		121
Chapitre 1:	Partie expérimentale.....	125
1.	General Information.....	127
2.	Synthesis of substrates and reagents.....	127
2.1.	Synthesis of α -bromo amides.....	127
2.2.	Grignard reagent synthesis	161
3.	Cross-couplings.....	165
Chapitre 2:	Amino arylations d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H catalysées par un sel de cobalt	203
A	Etude bibliographique	205
1.	Activation et fonctionnalisation de liaisons C—H	205
2.	Délimitation de l'étude bibliographique	206
3.	Utilisation d'alkylidène cyclopropanes pour la fonctionnalisation de liaisons C—H	206
3.1.	Réaction intramoléculaire: cycloisomérisation	206

3.2.	Réaction intermoléculaire: hydroarylation d'alkylidène cyclopropanes.....	210
3.3.	Réaction intermoléculaire: aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes.....	220
4.	Bilan.....	224
5.	Objectif.....	225
B	Résultats et discussion.....	226
1.	Synthèse des amides de départ.....	226
1.1.	Variations de R ¹	226
1.2.	Variations du groupement directeur R ²	228
2.	Synthèse d'alkylidène cyclopropanes.....	229
2.1.	Par réaction de Wittig.....	229
2.2.	Par fonctionnalisation de dibromocyclopropanes.....	230
3.	Optimisation des conditions opératoires.....	231
3.1.	Tests préliminaires.....	231
3.2.	Choix du catalyseur.....	232
3.3.	Choix de la base.....	232
3.4.	Choix de l'oxydant.....	233
3.5.	Choix du solvant.....	235
4.	Généralisation de la réaction.....	236
4.1.	Variation des benzamides.....	236
4.2.	Variation des alkylidène cyclopropanes.....	239
4.3.	Variation des groupements directeurs.....	241
5.	Post-fonctionnalisation.....	242
5.1.	Coupure du groupement directeur.....	242
5.2.	Réduction de la fonction amide en amine.....	243
6.	Etude mécanistique.....	243
6.1.	Etude bibliographique.....	243
6.2.	Résultats.....	246
6.3.	Cycle catalytique hypothétique.....	246
7.	Conclusion.....	247
8.	Perspectives.....	248
	Annexe 4: Activation et fonctionnalisation de liaison C—H catalysée par des complexes de cobalt.	253
	Annexe 5: Purification et utilisation d'un étalon interne.....	259
Chapitre 2:	Partie expérimentale.....	263
1.	Synthesis of amides.....	265

2. Synthesis of alkylidene cyclopropane	275
3. Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolinones	282
Conclusion générale	301

Liste des abréviations

Å	Angström
Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
All	allyle
acac	acétylacétonate
app	apparent
aq.	aqueux
Ar	aromatique
BINAP	2,2-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
cat.	catalytique
cod	cycloocta-1,5-diène
coe	cyclooctène
cp	cyclopentadiényle
dba	dibenzylidèneacétone
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DCE	dichloroéthane
DIB	diacétyliodobenzène
DIPEA	<i>di</i> isopropyléthylamine
DMF	diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane

DMSO	diméthylsulfoxyde
DPEPhos	bis[(2-diphénylphosphine)phényl]éther
dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
E	ester
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomérique
EI	impact électronique
équiv	équivalent
GC	chromatographie en phase gazeuse
GD	groupements directeurs
h	heure
HetAr	hétéroaromatique
HFIP	hexafluoro-2-propanol
HOBt	hydroxybenzotriazole
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
ICy	1,3-dicyclohexylimidazolin-2-ylidène
<i>i</i> Pr	<i>isopropyle</i>
IPr	1,3-dimésitylimidazolin-2-ylidène
IR	infrarouge
KHMDS	potassium bis(triméthylsilyl)amide
KIE	effet isotopique cinétique (Kinetic Isotope Effect)
LiHMDS	lithium bis(triméthylsilyl)amide
<i>m</i>	méta
Me	méthyle

Mes	mésityle
min	minute
MS	spectrométrie de masse
Nap	naphtyle
nbd	norbornadiène
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
n. d.	non déterminé
NHC	carbènes <i>N</i> -hétérocycliques
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phényle
Phen	phénantroline
ppm	partie par million
Py	pyridine
pybox	pyridine bisoxazoline
quant.	quantitatif
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	dérivé halogéné
SET	transfert monoélectronique (Single électron transfert)
<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -butyle
S_N	Substitution nucléophile
T	température
ta	température ambiante
<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf	triflate

TFE	trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane
TMCD	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylcyclohexanediamine
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	tétraméthylpipéridine
Tol	tolyle
Ts	tosyle
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphine)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Introduction générale

La synthèse organique a réalisé des progrès spectaculaires ces cinquante dernières années grâce au développement de la catalyse métallique.¹ Les principaux métaux impliqués sont le nickel, le palladium et le cuivre. Ces métaux présentent une réactivité variée mais il est intéressant de développer une catalyse avec d'autres métaux pour amener une réactivité complémentaire aux méthodes employant les catalyseurs au nickel ou au palladium. Le cobalt peut représenter une alternative et c'est pourquoi l'étude de la catalyse avec ce métal a été approfondie.

Le cobalt est un métal moins abondant que le fer ou le nickel mais plus que le palladium. Malgré son abondance modérée par rapport au fer notamment, sa production (110 000 tonnes par an)² est peu coûteuse car c'est un sous-produit de l'extraction du cuivre (Figure 1).³

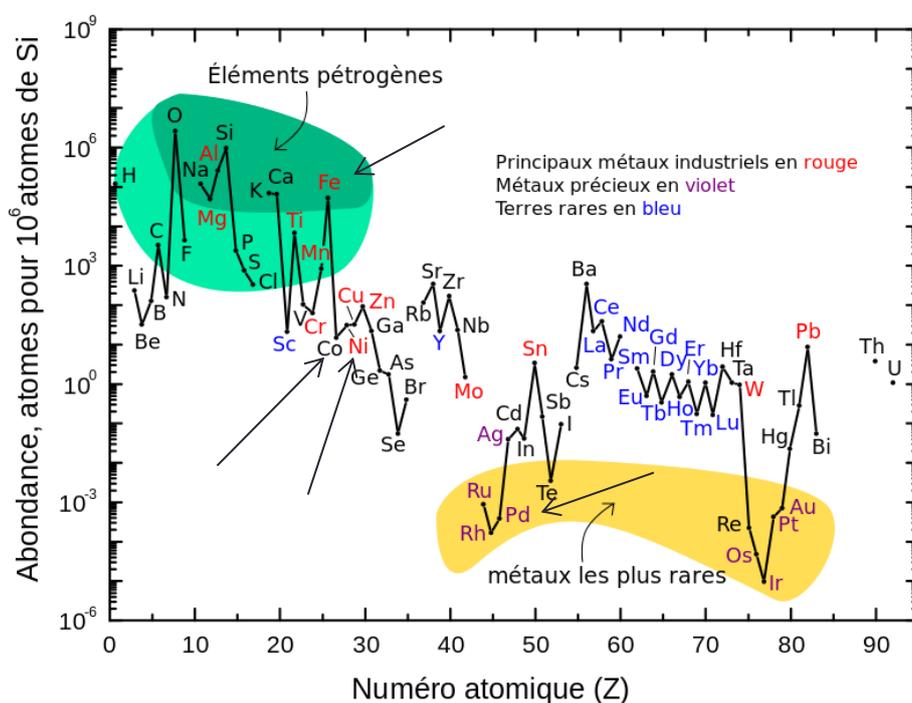


Figure 1

D'un point de vue toxicité, le sel $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a une dose létale à 50% (DL_{50}) de $766 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sur des rats par voie orale alors que le NiCl_2 et le PdCl_2 se sont montrés plus toxiques avec des DL_{50} respectives de $186 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ et de $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sur des rats par voie orale.^{4,5} Egalement, le coût du cobalt ($160 \text{ €} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour CoCl_2) est comparable à celui du nickel ($128 \text{ €} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour NiCl_2) mais bien moins important que le coût du palladium ($6730 \text{ €} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour PdCl_2).⁶

¹ a) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. in *Cross Coupling reactions* (Ed.: Miyaura, N.), Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**, 131-209. b) Hartwig, J. *Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis*, University Science books, Sausalito, **2009**.

² Données issues de minerals.usgs.gov

³ Données issues de webelements.com (octobre 2018).

⁴ Egorova, K.S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150-12162.

⁵ Données issues des fiches FDS des composés sur Sigma-Aldrich.com.

⁶ Données issues de Sigma-Aldrich.com (octobre 2018).

Pour ces différentes raisons, le cobalt a été employé en catalyse et est essentiellement connu pour:

- la réaction de Pauson-Khand, formation de cyclopenténones diversement substituées à partir d'un alcyne, d'un alcène et du monoxyde de carbone.⁷
- la réaction de Nicholas, protection d'un alcyne par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.⁸
- les cycloadditions [2+2+2].⁹

Outre ces trois grandes transformations, des complexes de cobalt sont également utilisés pour catalyser d'autres réactions telles que des couplages croisés ou l'activation de liaison C—H. Ces deux domaines feront l'objet des deux chapitres de ce manuscrit.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressés à l'addition de réactifs de Grignard pour la fonctionnalisation d' α -haloamides par un couplage de type Kumada-Corriu catalysée par un sel de cobalt.

Le deuxième chapitre a consisté à étudier l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H catalysée par un sel de cobalt.

Chaque chapitre est composé d'une étude bibliographique sur le sujet, d'une présentation des résultats et d'une partie expérimentale en anglais.

⁷ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.

⁸ a) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214. b) Teobald, B. J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4133-4170.

⁹ a) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. React.* **2007**, *68*, 1-302. b) Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem.Int. Ed.* **1984**, *23*, 539-556.

Chapitre 1

Couplages croisés entre des α -haloamides et des réactifs de Grignard catalysés par un sel de cobalt

A Etude bibliographique

1. α - fonctionnalisation d'amides

Les amides α -fonctionnalisés sont des motifs fréquemment rencontrés dans le principe actif de certains médicaments ou dans les produits naturels. C'est le cas de l'almorexant,¹⁰ qui est un produit utilisé contre l'insomnie ou de l'aténolol¹¹ prescrit pour le traitement de l'hypertension, qui comportent tous deux un motif amide α -arylé. La spyrotryprostatine B,¹² qui a des propriétés anti-mitotiques, comporte, quant à elle, un motif amide β,γ -insaturé (Figure 2).

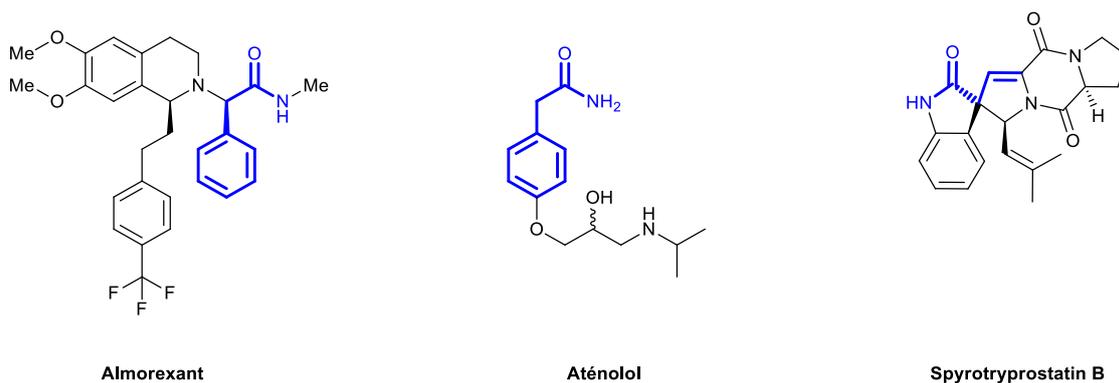


Figure 2

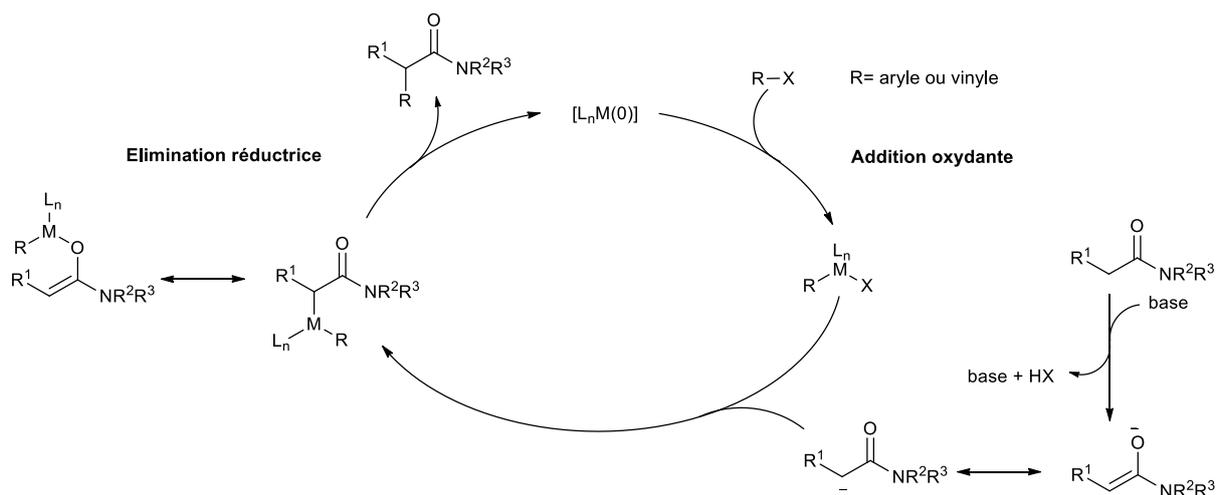
Parmi les réactions permettant d'accéder à des amides α -fonctionnalisés, une méthode de choix est le piégeage d'énolates par des halogénures d'aryle catalysée par un métal.¹³ Le catalyseur métallique, sous sa forme active, réalise une addition oxydante dans la liaison carbone halogène de l'halogénure d'aryle ou de vinyle. L'intermédiaire métallique réagit ensuite avec l'énolate formé *in situ* et l'énolate métallique résultant conduit, par élimination réductrice, au produit d' α -arylation/vinylation et à la régénération de l'espèce catalytique active (Schéma 1).

¹⁰ a) Owen, R. T.; Castañer, R.; Bolós, J.; Estivill, C. *Drugs Future* **2009**, *34*, 5. b) Fañanás-Mastral, M.; Teichert, J. F.; Fernández-Salas, J. A.; Heijnen, D.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4521-4525.

¹¹ Akisanya, J.; Parkins, A. W.; Steed, J. W. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 274-276 ainsi que les références citées dedans.

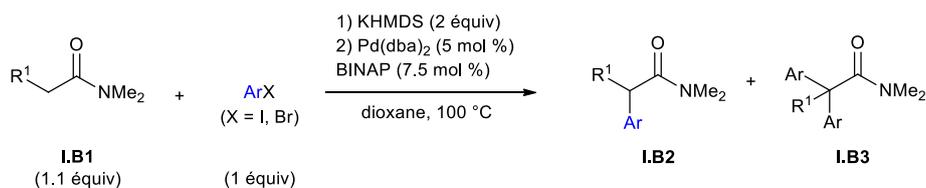
¹² Différentes synthèses totales de la Spyrotryprostatine B: a) Von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2175-2178. b) Wang, H.; Ganesan, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4685-4693. c) Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596-4599. d) Meyers, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *41*, 694-696.

¹³ a) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *19*, 676-707. b) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146.



Cette méthode a été largement utilisée pour l' α -fonctionnalisation de cétones et d'esters. Cependant, les protons en α d'amides sont plus difficilement arrachés¹⁴ (pK_a amide/énolate= 30-35) et la génération d'énolates d'amides nécessite l'utilisation d'une base forte en excès, ce qui diminue la tolérance fonctionnelle et donc l'obtention d'une diversité de substrats.

Concernant l' α -arylation d'amides, le groupe d'Hartwig a été le premier à étendre la méthode d'arylation d'énolates d'esters¹⁵ et de cétones¹⁶ aux amides.¹⁷ Des dérivés de la *N,N*-diméthylacétamide dans le dioxane ont été transformés en énolates d'amide à l'aide de KHMDS et ces énolates ont ensuite été engagés dans un couplage avec des bromures et des iodures d'aryle en présence du catalyseur de palladium, Pd(dba)₂, et d'un ligand de type diphosphine, le BINAP. La réaction a été réalisée à 100 °C avec des temps de réaction allant de 2 h à 4 h. Cependant, dans tous les cas, les produits de diarylation ont été formés avec des rendements faibles allant de 9% à 18% (Schéma 2).



Le champ d'application de cette méthode est restreint à cause de l'utilisation d'une base forte. D'une part, des groupes électrophiles ou comportant des fonctions protiques ne sont pas tolérés. D'autre part, les conditions basiques fortes dégradent le système catalytique entraînant l'utilisation d'une

¹⁴ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

¹⁵ a) Lee, S.; Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410-8411. b) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002.

¹⁶ a) Hamann, B. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383. b) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109. c) Ahman, J.; Wolfe, J. P.; Trautman, M. V.; Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918-1919.

¹⁷ Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553.

charge catalytique importante. De plus, la condensation de type Claisen entre un énolate et le substrat de départ non déprotoné peut avoir lieu et comme le produit monoarylé est plus acide que le substrat de départ, il est plus facilement déprotoné et la formation du composé diarylé en quantité non négligeable est observée.

Pour remédier à ces inconvénients, des énolates de zinc, moins basiques que les énolates de lithium, ont été utilisés dans les couplages. Les énolates de zinc ont été synthétisés soit à partir des amides **I.B4** par formation des énolates de lithium correspondants suivie d'une transmétallation ou par déprotonation de **I.B4** avec la bis(2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyle)zinc ($\text{Zn}(\text{tmp})_2$),¹⁸ soit à partir de l'amide α -bromé **I.B5** par traitement avec du zinc activé.¹⁹ Ces énolates ont ensuite été engagés dans un couplage en présence d'un halogénure d'aryle et d'un complexe de palladium. Cependant, la formation de ces intermédiaires organozinciques est réalisée sous conditions inertes et l'utilisation d'une boîte à gants est généralement nécessaire (Schéma 3).

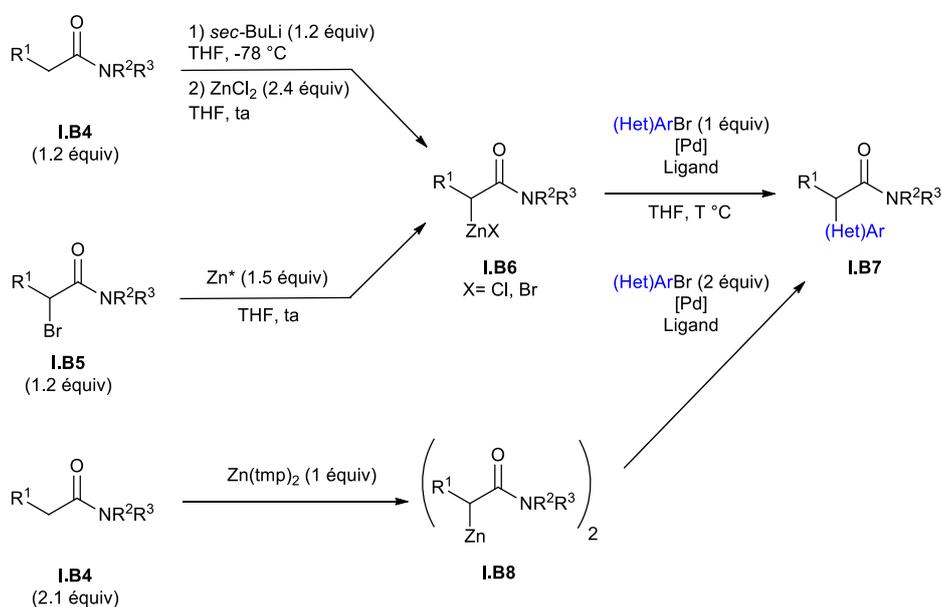


Schéma 3

Une autre possibilité permettant de réaliser l' α -fonctionnalisation sélective d'amides est d'utiliser un réactif organométallique et un haloamide. Cette approche nécessite la préparation préalable d'un halogénure d'amide mais permet de s'affranchir de la formation des énolates métalliques. Dans le cadre de notre étude bibliographique, nous nous limiterons aux couplages croisés catalysés par un métal entre une espèce organométallique et un α -haloamide (Schéma 4).

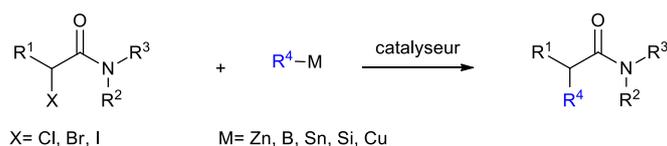


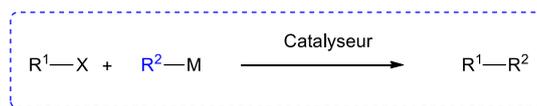
Schéma 4

¹⁸ Hlavinka, M. L.; Hagadorn, J. R. *Organometallics* **2007**, *26*, 4105-4108.

¹⁹ a) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976-4985. b) Fonctionnalisation de lactames: De Filippis, A.; Gomez-Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037-3039.

- *Rappel sur les couplages croisés*

Les couplages croisés²⁰ sont souvent réalisés en présence d'un composé halogéné (-I, -Br, -Cl) ou pseudo-halogéné (-OTf, -OTs ...), d'une espèce organométallique nucléophile et d'un catalyseur. Selon la nature de l'espèce organométallique utilisée, les couplages croisés peuvent être différenciés. On distingue: les couplages de Suzuki utilisant des dérivés borylés, les couplages d'Hiyama réalisés avec des composés silylés, les couplages de Negishi employant des organozinciques, les couplages de Sonogashira effectués avec des organocuprates, les couplages de Stille réalisés avec des organostannanes et les couplages de Kumada-Corriu utilisant des réactifs de Grignard (Schéma 5).



Suzuki-Miyaura	Hiyama	Negishi
$\text{R}^2\text{—BY}$	$\text{R}^2\text{—SiY}_3$	$\text{R}^2\text{—ZnX}$
Y= (-OH) ₂ , (-OR) ₂ , -F ₃ K	Y= -OR, -F,	X= -Cl, -Br, -I
Sonogashira	Stille	Kumada-Corriu
$\text{R}^2\text{—CuX}$ avec R ² =alcyne	$\text{R}^2\text{—SnX}_3$	$\text{R}^2\text{—MgX}$
X= -Cl, -Br, -I	X= -Cl, -Br, -I	X= -Cl, -Br, -I

Schéma 5

Généralement, le cycle catalytique admis, commence par la génération d'une espèce catalytique active réduite **I.BI** qui réalise une addition oxydante dans la liaison carbone-halogène du substrat. Une transmétallation entre une espèce organométallique et l'intermédiaire **I.BII** a lieu pour former l'intermédiaire **I.BIII**, puis, après élimination réductrice, le produit de couplage est formé et l'espèce catalytique active est régénérée (Schéma 6).

²⁰ Revue générale sur l'utilisation de couplages métallo-catalysés en industrie pharmaceutique: Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

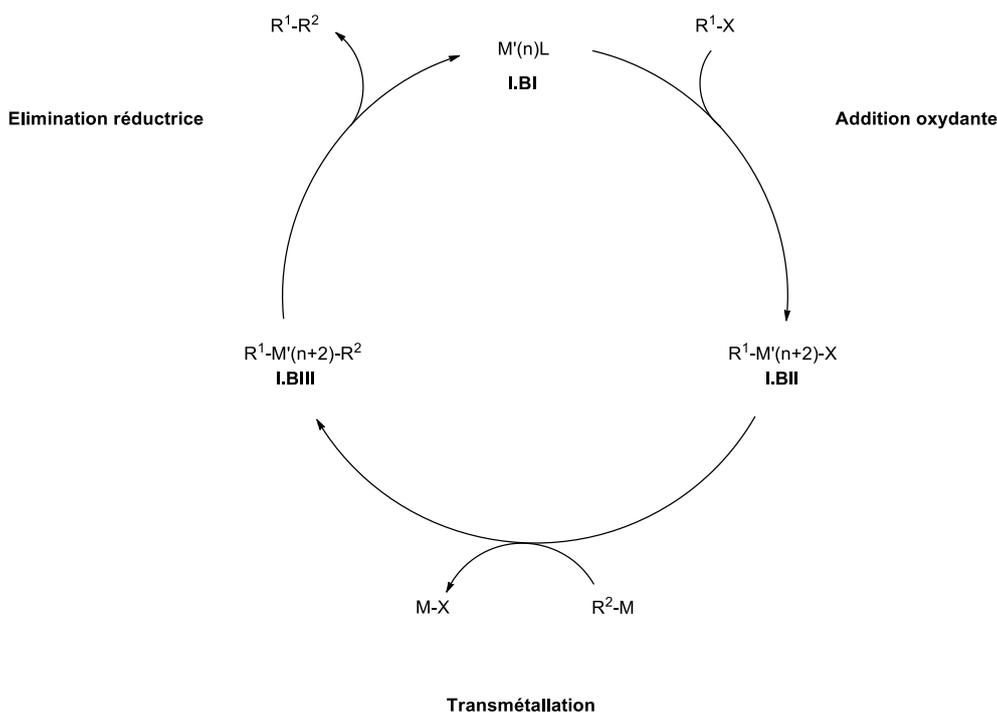


Schéma 6

Signalons que nous avons rassemblés les couplages croisés selon le groupement introduit sur l' α -haloamide: aryle, vinyle et alcyne. Chaque partie est ensuite classée par type de couplage croisé effectué.

2. Réactions d'arylation

Les α -arylations d'haloamides ont été réalisés par couplage de Suzuki-Miyaura, Negishi, Hiyama et Kumada-Corriu.

2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

- Catalyse au palladium

Le premier exemple d' α -arylation d'un amide α -halogéné utilisant un couplage de Suzuki a été décrit par Gooßen en 2001.²¹ Le composé bromé primaire **I.B8** a été arylé à l'aide d'acide phénylboronique pour former l'amide correspondant **I.B9** avec un bon rendement de 81%. Le système catalytique est composé de diacétate de palladium et de tri(1-naphtyl)phosphine ($P(Nap)_3$) comme ligand, de phosphate de potassium et d'eau dans le THF à température ambiante (Schéma 7).

²¹ Gooßen, L. *J. Chem. Comm.* **2001**, 669-670.

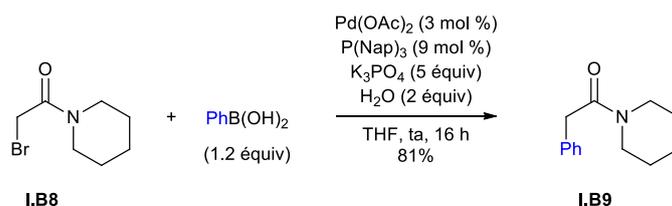
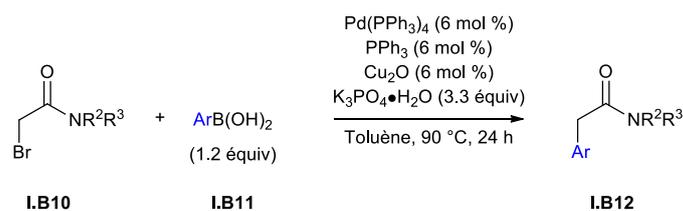


Schéma 7

En 2003, l'équipe de Deng a également réalisé l'arylation d'amides α -bromés en utilisant des acides boroniques en présence de phosphate de potassium.²² Afin d'élargir le champ d'application de la réaction développée par Gooßen, le système catalytique a été modifié et est composé de palladium tétrakis(triphénylphosphine), de triphénylphosphine et d'oxyde de cuivre(I).²³ Dans ces conditions, l'oxyde de cuivre ne joue pas le rôle de catalyseur mais permet d'augmenter le rendement de la réaction sans que son rôle n'ait été réellement déterminé par les auteurs. En utilisant le phosphate de potassium comme base, une variété d'acides boroniques a pu être impliquée dans ce couplage. Lorsque l'acide boronique enrichi en électrons **I.B11a** est utilisé, le composé de couplage **I.B12a** est obtenu avec un rendement modeste de 61% (Tableau 1, entrée 1). Signalons que les acides boroniques appauvris en électrons donnent de meilleurs rendements en produit de couplage que les acides boroniques riches en électrons. Ainsi, un acide boronique pauvre en électrons tel que **I.B11b** a permis de transformer le bromoamide **I.B10a** en produit d'arylation **I.B12b** avec un bon rendement de 83% (Tableau 1, entrée 2). La réaction a ensuite été testée sur des amides secondaires comportant un groupement *N*-cyclohexyle ou un groupement *N*-phényle. Les produits d'arylation correspondants **I.B12c** et **I.B12d** ont été isolés avec des rendements respectifs de 66 et 57% (Tableau 1, entrées 3 et 4).

²² Duan, Y.-Z.; Deng, M.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 3423-3426.

²³ Utilisation de Cu_2O comme co-catalyseur avec du palladium dans l' α -arylation de bromoesters par des acides arylboroniques : Deng, M.-Z.; Liu, X.-X. *Chem. Commun.* **2002**, 622-623.



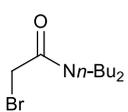
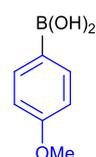
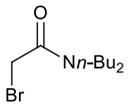
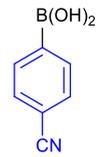
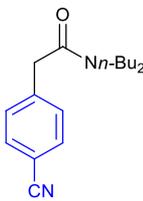
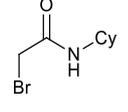
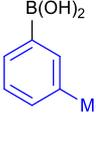
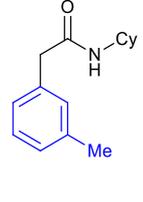
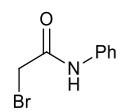
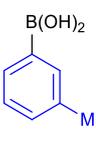
Entr\u00e9e	I.B10	I.B11	I.B12
1	 I.B10a	 I.B11a	 I.B12a (61%)
2	 I.B10a	 I.B11b	 I.B12b (83%)
3	 I.B10b	 I.B11c	 I.B12c (66%)
4	 I.B10c	 I.B11c	 I.B12d (57%)

Tableau 1

Jusqu'alors, seuls des acides boroniques substitu\u00e9s en *para* ou en *m\u00e9ta* avaient \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s et, en 2011, l'\u00e9quipe de Goo\u00f0en a d\u00e9crit un couplage de Suzuki entre un acide boronique encombr\u00e9 et le bromoamide **I.B8**²⁴ pour donner le compos\u00e9 α -aryl\u00e9 **I.B13** avec un rendement modeste de 58%. Le syst\u00e8me catalytique est constitu\u00e9 du catalyseur de palladium, Pd(dba)₂ (0.3 mol %), du ligand tri(*o*-tolyl)phosphine (0.9 mol %) et de fluorure de potassium comme base. Un agent de transfert de

²⁴ Zimmermann, B.; Dzik, W. I.; Himmler, T.; Goo\u00f0en, L. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8107-8112.

phase, le bromure de benzyltriéthylammonium, a également été introduit pour augmenter la concentration d'ions fluorures dans le THF, favorisant ainsi la formation du borate et donc la transmétallation (Schéma 8). Ce système catalytique apporte une réelle plus-value par rapport aux travaux précédents, car il permet d'introduire des cycles aromatiques particulièrement encombrés avec, en plus, une faible charge catalytique en palladium.

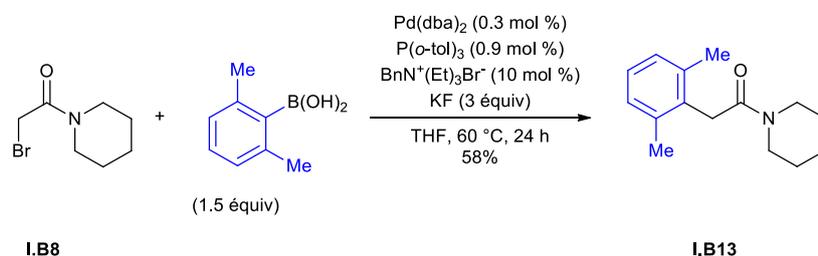


Schéma 8

Jusqu'à présent, seuls des acides boroniques ont été employés dans les couplages. Ce n'est qu'en 2013 que le groupe de Molander,²⁵ a réalisé l' α -arylation de chloroamides en utilisant les trifluoroborates plus stables que les acides boroniques correspondants.²⁶ Des amides tertiaires chlorés ont été engagés dans la réaction de couplage en présence de sels de trifluoroborates en présence d'une base (Cs₂CO₃) et catalysée par un complexe de palladium (XPhos-Pd-G2), dans un mélange THF/H₂O dans un rapport 4:1. Signalons que le catalyseur de palladium utilisé n'est pas commercial et doit être préparé. En présence de la base, ce précatalyseur va subir une élimination réductrice pour former le complexe actif de palladium(0) et du carbazole.²⁷ Ce complexe de palladium est connu pour réaliser des couplages de Suzuki rapidement en présence d'acides boroniques délicats à manipuler (Schéma 9).²⁸

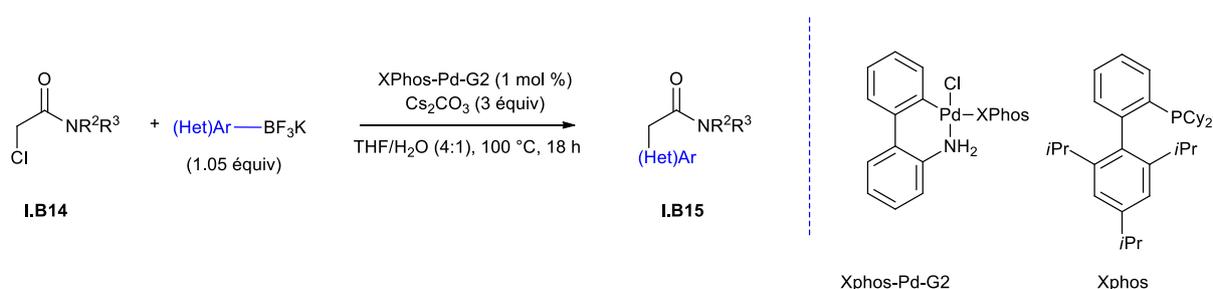


Schéma 9

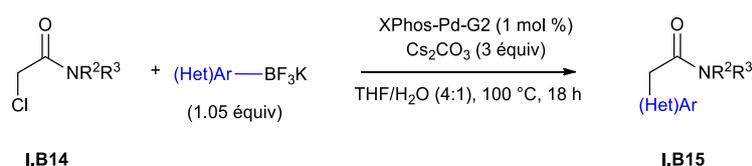
²⁵ a) Ellis, N.; Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. b) Revue sur les sels de trifluoroborates appliqués aux couplages de Suzuki-Miyaura: Canturk, B.; Molander, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261. c) Publication pionnière sur la formation de ces sels: Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. d) Publication pionnière sur l'utilisation de ces sels en couplage de Suzuki: Darses, S.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P.; Gênet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396.

²⁶ Traister, K. M.; Barcellos, T.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4123-4131.

²⁷ Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686-6687.

²⁸ Synthèse et utilisation du précatalyseur en couplage de Suzuki-Miyaura : Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073-14075.

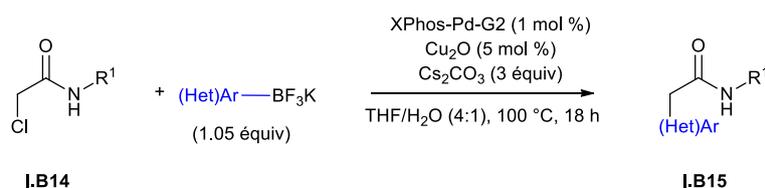
Avec ce pré-catalyseur (XPhos-Pd-G2), l'introduction d'hétéroaryles sur des amides α -chlorés a été rendu possible. Ainsi, l'amide **I.B15a** a été isolé avec un excellent rendement de 98% (Tableau 2, entrée 1). En présence de l'amide **I.B14a**, un groupement acide 3-furoïque a pu être introduit et a permis d'accéder à l'amide **I.B15b** avec un rendement de 71% (Tableau 2, entrée 2). Le produit **I.B15c** comportant un motif indolique a également pu être synthétisé à partir de l'amide **I.B14a** avec un bon rendement de 85% (Tableau 2, entrée 3). Une variation de l'amide α -chloré a été faite et, lorsque **I.B14b** a été mis en présence du *para*-tolyltrifluoroborate de potassium et du système catalytique précédemment utilisé, l'amide **I.B15d** a été obtenu avec un bon rendement de 86% (Tableau 2, entrée 4).



Entrée	I.B14	(Het)ArBF ₃ K	I.B15
1			 I.B15a (98%)
2			 I.B15b (71%)
3			 I.B15c (85%)
4			 I.B15d (86%)

Tableau 2

Grâce à l'ajout d'un additif, l'oxyde de cuivre(I),²³ le couplage a pu être généralisé aux amides secondaires α -chlorés. A partir de l'amide **I.B14c** possédant un groupement *N*-benzyle, des motifs quinoline et *para*-tolyle ont pu être introduits pour conduire aux amides α -arylés **I.B15e** et **I.B15f** avec des bons rendements respectifs de 70% et 75% (Tableau 3, entrées 1 et 2). Lorsque l'amide chloré **I.B14d** comportant un motif cyclopropyle sur l'atome d'azote a été mis en présence du 3-furoyltrifluoroborate de potassium dans les conditions opératoires précédentes, le composé **I.B15g** a été isolé avec un rendement de 70% (Tableau 3, entrée 3).



Entrée	I.B14	(Het)ArBF ₃ K	I.B15
1	 I.B14c	 	 I.B15e (70%)
2	 I.B14c	 	 I.B15f (75%)
3	 I.B14d	 	 I.B15g (70%)

Tableau 3

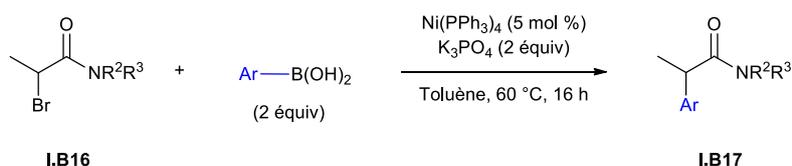
Ce couplage de Suzuki utilisant des trifluoroborates de potassium (hétéro)aromatiques, catalysé par des complexes de palladium semble être très général car il permet le couplage d' α -haloamides secondaires et tertiaires. De plus, l'utilisation de sels de trifluoroborates, connus pour leur stabilité, est une plus-value par rapport aux acides boroniques qui sont sensibles à l'air. Cependant, aucun exemple d' α -arylation d'amide possédant un halogénure secondaire par couplage de Suzuki catalysé au palladium n'a été décrit. Ceci peut s'expliquer par la propension du palladium à réaliser une

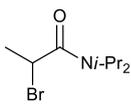
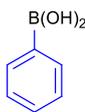
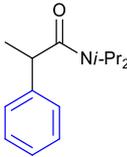
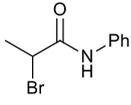
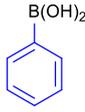
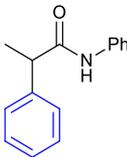
β -élimination si des atomes d'hydrogène sont présents en cette position, entraînant la formation d'alcènes.

- Catalyse au nickel

Afin d'étendre les couplages à des halogénures secondaires, une solution est l'utilisation de catalyseurs de nickel qui sont moins susceptibles d'induire des réactions de β -élimination.²⁹

Les premiers résultats d' α -arylation d'amides par couplage de Suzuki catalysé par le nickel ont été décrits par le groupe de Lei en 2007.³⁰ Le système catalytique composé de tétrakis(triphénylphosphine) de nickel et de phosphate de potassium comme base dans le toluène a permis d'aryler les amides possédant un halogénure secondaire sans formation de sous-produits, contrairement à ce qui est observé en catalyse au palladium (Annexe 1). Un amide tertiaire **I.B16a** et secondaire **I.B16b** ont pu être arylés pour former les produits de couplage **I.B17a** et **I.B17b** obtenus avec de bons rendements, respectivement de 71% et 68% (Tableau 4, entrées 1 et 2). Peu de variations ont été réalisées sur les acides arylboroniques, cependant quand l'acide *para*-chlorophénylboronique a été mis en présence de l' α -bromoamide **I.B16c** dans les conditions de couplage, l'amide **I.B17c** a été obtenu avec un excellent rendement de 90% (Tableau 4, entrée 3). Il est intéressant de noter que l'amide primaire **I.B16d** a été transformé en produit de couplage correspondant **I.B17d** avec un bon rendement de 75% (Tableau 4, entrée 4).



Entrée	I.B16	ArB(OH) ₂	I.B17
1	 I.B16a		 I.B17a (71%)
2	 I.B16b		 I.B17b (68%)

²⁹ Lin, B.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Luo, S.-W, Chen, Q.; Guo, Q.-X. *Organometallics*, **2004**, *23*, 2114-2123.

³⁰ Liu, C.; He, C.; Shi, W.; Chen, M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5601-5604.

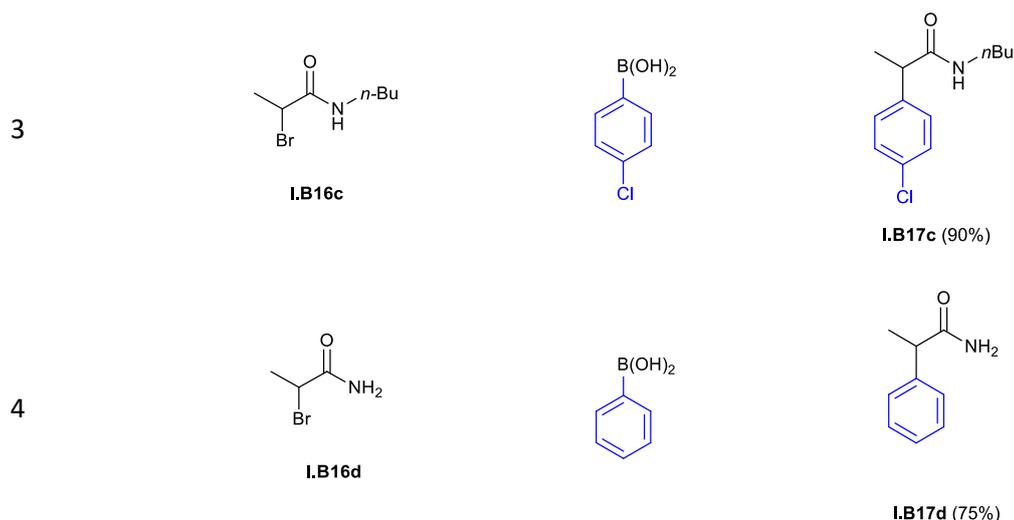
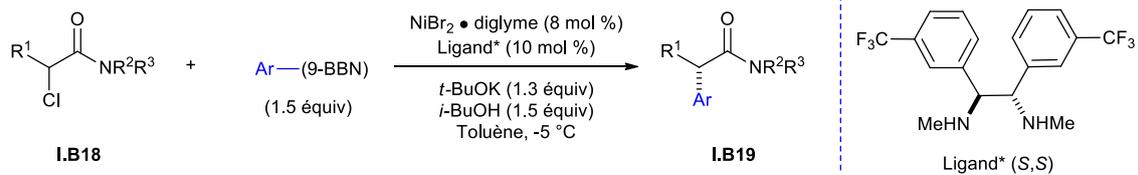


Tableau 4

L'utilisation d'halogénures secondaires dans les réactions d'arylation permet d'envisager de développer des versions asymétriques de ces réactions. En 2010, le groupe de Fu a donc réalisé l'arylation énantioconvergente d' α -chloroamides secondaires **I.B18** racémiques par couplage de Suzuki catalysé au nickel.³¹ Le système catalytique est composé de dibromure de nickel chélaté à du diglyme (di(2-méthoxyéthyl)éther) et d'un ligand optiquement actif diaminé, tous deux disponibles commercialement. Le partenaire organométallique utilisé est un borane alors que jusqu'à présent ce type de réactif n'avait pas été employé dans l'arylation d' α -halogénoamides. Le *tert*-butylate de potassium ainsi que l'*iso*-butanol sont nécessaires pour former l'espèce active de bore. La réaction a été conduite à -5 °C dans le toluène. Une variation des groupements portés par l'atome d'azote de l'amide a tout d'abord été réalisée. Quand l'amide tertiaire α -chloré **I.B18a** a été engagé dans le couplage, le produit d'arylation a été obtenu avec un rendement très faible de 6% (Tableau 5, entrée 1). En revanche, avec l'amide secondaire **I.B18b**, le produit de couplage **I.B19b** a été obtenu avec un bon rendement de 82% mais avec un faible excès énantiomérique de 26% (Tableau 5, entrée 2). L'amide chloré comportant un motif 1-indolinyle **I.B18c** a conduit au composé α -arylé **I.B19c** avec un bon rendement de 78% et un excellent excès énantiomérique de 92% (Tableau 5, entrée 3). Suite à ce résultat, un motif 1-indolinyle a été sélectionné et une variation du groupe R¹ de l'amide α -chloré **I.B18** a été réalisée. En présence de l'amide chloré **I.B18d** comportant un groupement vinylique en α , le produit d'arylation correspondant **I.B19d** a été obtenu avec un bon rendement de 80% et un très bon excès énantiomérique (ee = 90%) (Tableau 5, entrée 4). Pour généraliser la réaction à d'autres arylboranes, l'amide **I.B18c** a été mis en présence du *para*-fluorophényle 9-borabicyclononane. L'amide α -arylé **I.B19e** a alors été isolé avec un rendement de 70% et avec un excellent excès énantiomérique de 94% (Tableau 5, entrée 5).

³¹ Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027-11029.



Entrée	I.B18	Ar(9-BBN)	I.B19
1	 I.B18a	 (9-BBN)	 I.B19a (6%, ee = -%)
2	 I.B18b	 (9-BBN)	 I.B19b (82%, ee = 26%)
3	 I.B18c	 (9-BBN)	 I.B19c (78%, ee = 92%)
4	 I.B18d	 (9-BBN)	 I.B19d (80%, ee = 90%)
5	 I.B18c	 (9-BBN)	 I.B19e (70%, ee = 94%)

Tableau 5

La présence du groupement 1-indolinyle est indispensable pour avoir un couplage efficace et énantioconvergent. Il était donc intéressant de pouvoir transformer ce motif en d'autres fonctions, c'est pourquoi la réduction de l'amide **I.B19f** en alcool ($\text{Li}(\text{NH}_2\text{BH}_3)$) a été réalisée.³² L'alcool correspondant **I.B20f** a été isolé avec un rendement de 82% et surtout sans aucune érosion de l'excès énantiomérique. Le composé **I.B19f** a également été oxydé à l'aide du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) pour former l'indole correspondant qui, après traitement avec du peroxyde d'hydrogène et de la lithine, a conduit à l'acide **I.B21f** sans racémisation (Schéma 10).

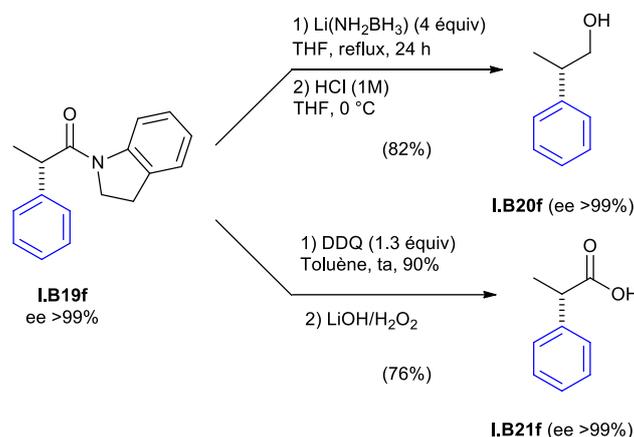


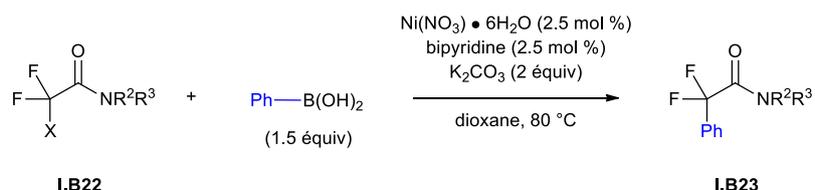
Schéma 10

Etant donné l'intérêt grandissant porté aux molécules fluorées ces dix dernières années,³³ l'arylation d'halodifluoroacétamides a été mise au point par le groupe de Zhang.³⁴ Grâce à l'utilisation d'acides boroniques en présence d'un catalyseur de nickel, le $\text{Ni}(\text{NO}_3) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol %) et de bipyridine (2.5 mol %) comme ligand, l' α -bromo- α, α -difluoroamide **I.B22a** a été transformé en amide arylé **I.B23a** avec un rendement de 73% (Tableau 6, entrée 1). Lorsque le brome est remplacé par un chlore, une augmentation de la charge catalytique à 5 mol %, l'ajout de triphénylphosphine comme deuxième ligand (5 mol %) et l'augmentation de la quantité d'acide boronique (2 équiv) sont nécessaires. Dans ces conditions, le système est chimiosélectif et seul l'atome de chlore de l'amide **I.22b** est réactif permettant d'obtenir l'amide **I.B23a** avec un très bon rendement de 85% (Tableau 6, entrée 2). Dans le cas de l'amide secondaire bromé **I.B22c**, le produit de couplage α -arylé **I.B23b** a été isolé avec un bon rendement de 88% (Tableau 6, entrée 3).

³² Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.

³³ a) Purser, S.; Moore, P. S.; Swallow, S.; Gouverneur, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330 b) Müller, K.; Faeh, C.; Diedrich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.

³⁴ Xiao, Y.-L.; Guo, W.-H.; He, G.-Z.; Pan, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9909-9913.



Entr\u00e9e	I.B23	I.B24
1	<p style="text-align: center;">I.B22a</p>	<p style="text-align: center;">I.B23a (73%)</p>
2	<p style="text-align: center;">I.B22b</p>	<p style="text-align: center;">I.B23a (85%)^a</p>
3	<p style="text-align: center;">I.B22c</p>	<p style="text-align: center;">I.B23b (88%)</p>

a) PhB(OH)₂ (2 \u00e9quiv), Ni(NO₃)₂·6H₂O (5 mol %), bipyridine (5 mol %), PPh₃ (5 mol %)

Tableau 6

Toujours en vue d'obtenir des mol\u00e9cules fluor\u00e9es fonctionnelles, le groupe d'Ando a d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thode d'arylation diast\u00e9ros\u00e9lective d' α -bromo- α -fluoro- β -lactames.³⁵ Le syst\u00e8me catalytique employ\u00e9 est compos\u00e9 de NiBr₂·diglyme et d'un ligand *tert*-butylbipyridine. Une diversit\u00e9 de 9-borabicyclononanes aromatique a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e. Signalons que le *tert*-butylate de lithium ainsi que l'*iso*-butanol sont n\u00e9cessaires pour former le borate PhB(OH)₃⁻ qui est l'esp\u00e8ce active de bore. Avec le ph\u00e9nyle 9-borabicyclononane, le produit d'arylation **I.B25a** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un tr\u00e8s bon rendement de 87% apr\u00e8s 1 h au reflux du benz\u00e8ne. Avec le *para*-chloro-ph\u00e9nyle 9-borabicyclononane, le temps de r\u00e9action est beaucoup plus long (20 h) et le rendement en β -lactame α -aryl\u00e9 **I.B25b** est de 69%. Notons que la pr\u00e9sence de l'atome de chlore sur la mol\u00e9cule permet d'envisager une fonctionnalisation ult\u00e9rieure par couplage crois\u00e9 avec une autre esp\u00e8ce organom\u00e9tallique. La r\u00e9action n'est pas sensible \u00e0 l'encombrement st\u00e9rique g\u00e9n\u00e9r\u00e9 par des substituants en *ortho* sur l'aryle borane puisque le compos\u00e9 **I.B25c** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 76% apr\u00e8s 4 h. Avec un borane bicyclique, le pip\u00e9ronyle 9-borabicyclononane, le produit de couplage correspondant **I.B25d** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement modeste de 50% apr\u00e8s 1 h de r\u00e9action. Signalons que seul l' α -bromo- α -fluoro- β -lactame **I.B24** a \u00e9t\u00e9 test\u00e9 et que l'utilisation de benz\u00e8ne comme solvant est probl\u00e9matique en raison de sa toxicit\u00e9 (Sch\u00e9ma 11).

³⁵ Tarui, A.; Miyata, E.; Tanaka, A.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A. *Synlett* **2015**, 26, 55-58.

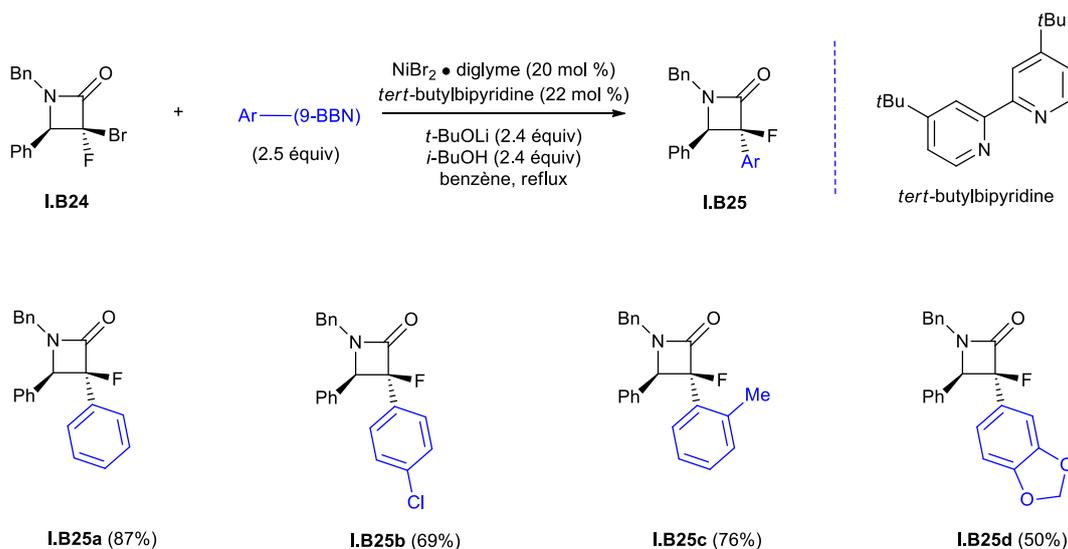


Schéma 11

- Résumé des couplages de Suzuki

Les couplages de Suzuki catalysés par le palladium et le nickel utilisés pour réaliser l' α -arylation d'haloamides possèdent chacun des points forts et des points faibles, ceux-ci sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7). La catalyse au nickel est plus générale que la catalyse au palladium. Cependant, pour introduire des groupements hétéroaryles, la catalyse au palladium est plus performante que celle au nickel.

Couplage de Suzuki	Avantages	Limites
<i>Catalyse au palladium</i>	Utilisation de:	
	<ul style="list-style-type: none"> • ArB(OH)_2^{21,22} dont encombrés²⁴ • $(\text{Het})\text{ArBF}_3\text{K}$²⁶ 	Restriction aux haloamides primaires :
	Utilisation de différents amides :	<ul style="list-style-type: none"> • β-H élimination
	<ul style="list-style-type: none"> • Amides secondaires^{22,26} et tertiaires^{21,22,24,26} • Amides α-bromés^{21,22,24} et α-chlorés²⁶ 	
<i>Catalyse au nickel</i>	Utilisation de:	
	<ul style="list-style-type: none"> • ArB(OH)_2^{30,34} • $\text{Ar}-(9\text{-BBN})$^{31,35} 	
	Utilisation de différents amides :	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de dérivés hétéroaromatiques borés
	<ul style="list-style-type: none"> • Amides primaires,³⁰ secondaires^{30,31,34} et tertiaires^{30,31,34,35} • Amides bromés^{30,35} et chlorés³¹ primaires,³⁰ secondaires^{30,31} et tertiaires³⁵ (β-lactames) • Amides α-bromo/chloro-α,α-difluorés³⁴ 	
	Méthode énantioconvergente développée ³¹	

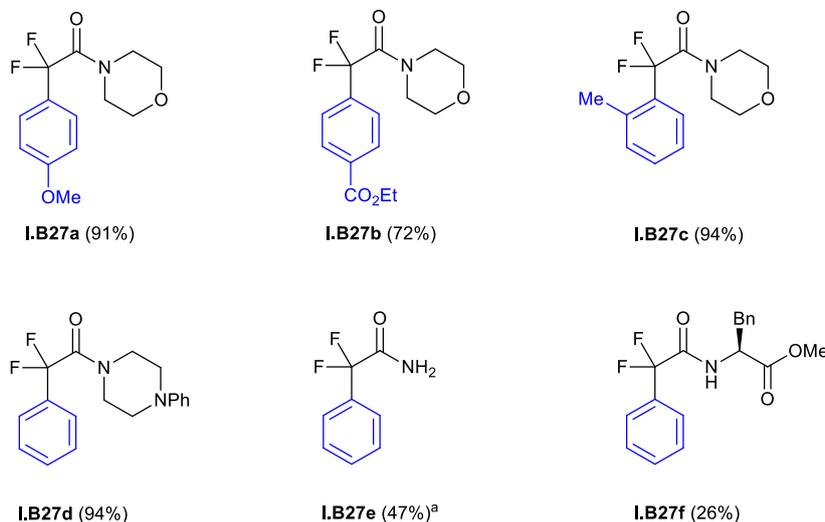
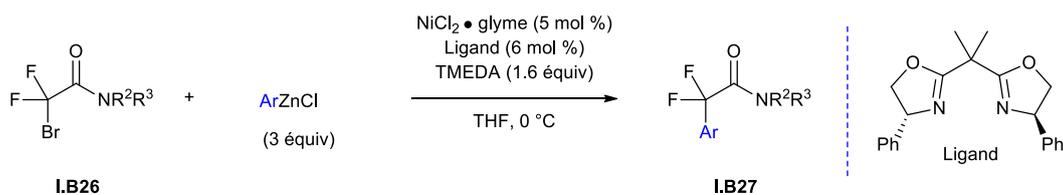
Tableau 7

2.2. Couplage de Negishi

Pour réaliser l'arylation d'amides α -halogénés avec des arylzincs, seuls des couplages au nickel ont été réalisés.

L'équipe d'Ando a développé un couplage de Negishi entre des organozinciques aromatiques et des α -bromo- α,α -difluoroacétamides catalysé par le nickel.³⁶ Le complexe de nickel utilisé est le NiCl₂.glyme (diméthoxyéthane) en présence d'un ligand de type bisoxazoline en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) comme additif. Le rôle de cette diamine n'est pas précisé mais on peut supposer qu'elle est capable de coordiner l'atome de zinc et rendre ainsi l'organozincique plus nucléophile. Des organozinciques différant par leurs propriétés électroniques ont été mis en présence de l'amide bromé **I.B26a** pour former **I.B27a** et **I.B27b** avec des rendements respectifs de 91% et de 72%. La réaction est rapide (30 min) et le système n'est pas sensible à l'encombrement stérique car des arylzinciques possédant des substituants en *ortho* ont pu être introduits, conduisant par exemple à l'amide **I.B27c** qui a été isolé avec un excellent rendement de 94% après 2 h. La position et la nature électronique des substituants des arylzinciques n'influencent pas la réaction. Une variation des α -bromo- α,α -difluoroacétamides a également été effectuée. Lorsque la morpholine de l'amide a été remplacée par une pipérazine protégée, la réactivité reste excellente et le composé α -arylé correspondant **I.B27d** a été obtenu avec un excellent rendement de 94% après 30 min. Un amide primaire a également été α -arylé conduisant au produit **I.B27e** avec un rendement de 47% en utilisant 5 équivalents de chlorure de phénylzinc et 2.6 équivalents de TMEDA. Un composé bromé difluoré dérivé de la phénylalanine, **I.B26f**, a également pu être arylé, mais le composé **I.B27f** a été isolé avec un rendement faible de 26% après 5 h (Schéma 12). Ainsi, une grande diversité de substrats et d'organozinciques aromatiques a été testée avec succès avec un temps de réaction en général très court (environ 30 min) et des conditions douces (0 °C).

³⁶ Tarui, A.; Saori, S.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1128-1131.



a) 5 \u00e9quiv de PhZnCl et 2.6 \u00e9quiv de TMEDA sont n\u00e9cessaires.

Sch\u00e9ma 12

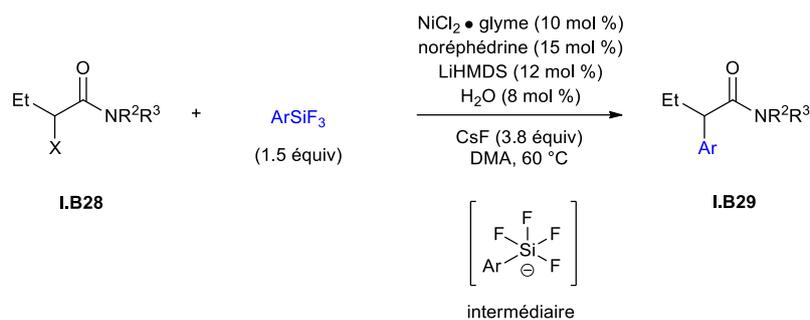
2.3. Couplage d'Hiyama

Dans le cas du couplage d'Hiyama, seule une catalyse au nickel a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9e.

L'arylation d'halog\u00e9nures d'alkyle par un couplage crois\u00e9 d'Hiyama, catalys\u00e9 par un complexe de nickel(II) a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite par le groupe de Fu en 2007,³⁷ pionnier dans l'utilisation d'aminoalcools optiquement actifs comme ligands.³⁸ Le syst\u00e8me catalytique permettant le couplage d'Hiyama comporte un complexe de nickel, le NiBr₂.diglyme comme catalyseur, la nor\u00e9ph\u00e9drine (ph\u00e9nylpropanolamine) qui joue le r\u00f4le de ligand, LiHMDS utilis\u00e9 comme base et de l'eau dans le *N,N*-dim\u00e9thylac\u00e9tamide. Le r\u00f4le de l'eau dans le couplage est obscur, sa pr\u00e9sence n'est pas indispensable mais un ajout en quantit\u00e9 catalytique am\u00e9liore le rendement en produit de couplage et il en est de m\u00eame pour l'utilisation de LiHMDS. Du fluorure de c\u00e9sium est \u00e9galement utilis\u00e9 afin de former un interm\u00e9diaire silyl\u00e9 pentavalent capable de r\u00e9aliser la transm\u00e9tallation (Sch\u00e9ma 13).

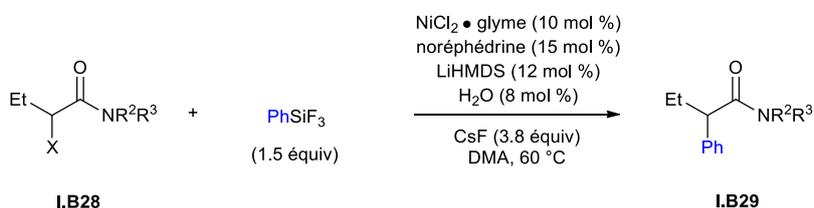
³⁷ Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.

³⁸ Gonzalez-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360-5361.



Sch\u00e9ma 13

Ces conditions r\u00e9actionnelles ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es pour transformer deux α -haloamides en α -arylamides. Les amides tertiaires brom\u00e9 **I.B28a** et chlor\u00e9 **I.B28b** ont \u00e9t\u00e9 transform\u00e9s en amides α -aryl\u00e9s **I.B29a** et **I.B29b** avec des rendements respectifs de 83% et de 86% (Tableau 8).



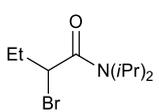
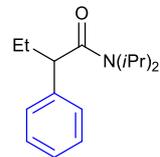
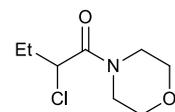
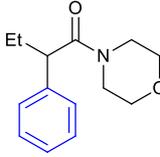
Entr\u00e9e	I.B28	I.B29
1	 I.B28a	 I.B29a (83%)
2	 I.B28b	 I.B29b (86%)

Tableau 8

2.4. Couplage de Kumada-Corriu

Pour ce type de couplage, deux syst\u00e8mes catalytiques ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s, l'un \u00e0 base de nickel et l'autre \u00e0 base de fer.

- Catalyse au nickel

Le groupe d'Ando a développé des couplages de Kumada-Corriu catalysés par un complexe de nickel impliquant des α -bromo- α -fluoro- β -lactames.³⁹ En utilisant $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ comme catalyseur avec un ligand bisoxazoline dans le THF à 0 °C, plusieurs α -bromo- α -fluoro- β -lactames diversement protégés a pu être testée dans le couplage. Les produits de couplage α -arylés correspondants ont été obtenus avec de bons rendements lorsque le lactame est protégé par un groupement *para*-méthoxybenzène (PMB) (76%) et excellent lorsque le lactame est protégé par un groupement benzyle (98%). Lorsque des réactifs de Grignard comportant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ont été utilisés, les α -aryl- α -fluoro- β -lactames **I.B31d** et **I.B31e** ont été isolés avec des rendements respectifs de 85% et 98%. L'utilisation d'un réactif de Grignard benzofuranique a permis d'obtenir **I.B31f** avec un rendement modeste de 61% (Schéma 14).

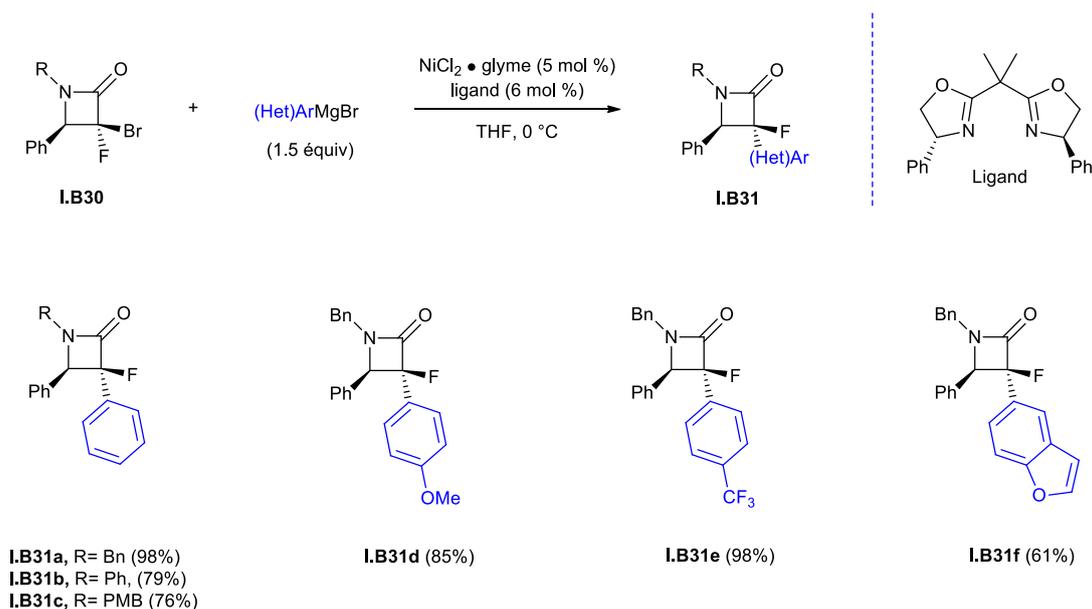


Schéma 14

- Catalyse au fer

Inspiré par les travaux du groupe de Fürstner,⁴⁰ concernant l' α -arylation de bromoester par un couplage de Kumada-Corriu catalysé par le complexe de fer $(\text{C}_2\text{H}_4)_4\text{FeLi}_2(\text{TMEDA})_2$,⁴¹ le groupe de Nakamura a mis au point l' α -arylation d'un amide bromé primaire **I.B32** catalysé par un sel de fer commercial $(\text{Fe}(\text{acac})_3)$, dans le THF à -78 °C, sans aucun ligand.⁴² Le produit d'arylation **I.B33** a été obtenu à partir de **I.B32** avec un rendement modeste de 44% (Schéma 15).

³⁹ Tarui, A.; Kondo, S.; Sato, K.; Omote, M.; Minami, H.; Miwa, Y.; Ando, A. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1559-1565.

⁴⁰ Martin, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.

⁴¹ Synthèse du complexe de fer : Jonas, K.; Schieferstein, L.; Krüger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 550-551.

⁴² Jin, M.; Nakamura, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1012-1014.

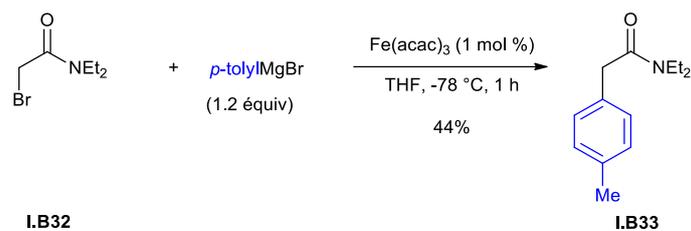


Schéma 15

3. Réactions de vinylation

Différentes méthodes d'accès à des amides β,γ -insaturés ont été décrites dans la bibliographie. Certaines d'entre elles font intervenir une catalyse métallique, comme un couplage de type Heck,⁴³ une difonctionnalisation d'alcyne⁴⁴ ou un couplage réducteur entre un α -haloamide et un composé halogéné vinylique.⁴⁵ Ces réactions ne rentrent pas dans le cadre précis de cette étude bibliographique consacrée aux couplages croisés entre un α -haloamide et une espèce organométallique vinylique et seront détaillées en Annexe 2. Seuls des couplages de type Suzuki ont été décrits pour réaliser la vinylation d' α -haloamides en présence de dérivés organométalliques.

En 2003, l'équipe de Luo a mis au point un couplage de Suzuki entre des vinylboranes et l' α -bromo-*N,N*-diméthylacétamide.⁴⁶ Les vinylboranes ont été préparés *in situ* par hydroboration d'alcyne, puis mis en réaction avec le bromoamide en présence d'une base, d'un catalyseur, le Pd(dba)₂ et de tricyclohexylphosphine comme ligand. Par cette séquence réactionnelle, différents amides β,γ -insaturés ont été préparés. L'utilisation d'un vinylborane substitué par un éther méthylique a permis de synthétiser le composé **I.B35a** qui a été isolé avec un bon rendement de 70%. Un borane styrénique dont l'aromatique est substitué par un méthyle en *ortho* a conduit au composé **I.B35b** (47%). De plus, le composé **I.B35c** possédant un thiophène a pu être obtenu avec un rendement modeste de 48% (Schéma 16). Signalons que seule la vinylation du bromoamide **I.B34** possédant un bromure primaire a été décrite.

⁴³ a) Couplage de type Heck catalysé au palladium sur des α -chloroacétamides : Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5751-5754. b) Couplage de type Heck catalysé au nickel sur des α -bromocarbonyles dont 5 exemples d' α -bromoamides : Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638-3641.

⁴⁴ a) 1,2-Iodoalkylation d'alcyne vrais par des α -iodocarbonyles (3 exemples d'amides) catalysé au cuivre: Xu, T.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1307-1311. b) 1,1-Hydroalkylation d'alcyne vrais par des haloalkyles secondaires (1 exemple d' α -bromoamide) catalysée au nickel: Lu, X.-Y. ; Liu, J.-H.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5324-5327. c) 1,2-difonctionnalisation d'alcyne vrais par des haloalkyles secondaires et tertiaires (2 exemples d' α -bromoamides) et des acides boroniques catalysée par du nickel : Li, Z.; Garcia-Dominguez, A.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6938-6941.

⁴⁵ Qiu, C.; Yao, K.; Zhang, X.; Gong, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11332-11335.

⁴⁶ Luo, F.-T.; Lu, T.-Y.; Xue, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7249-7251.

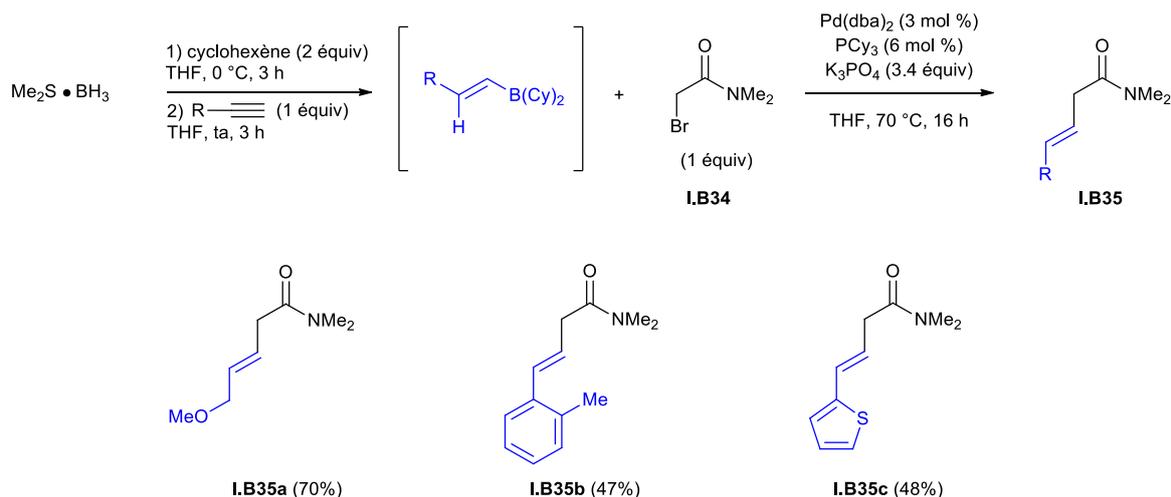
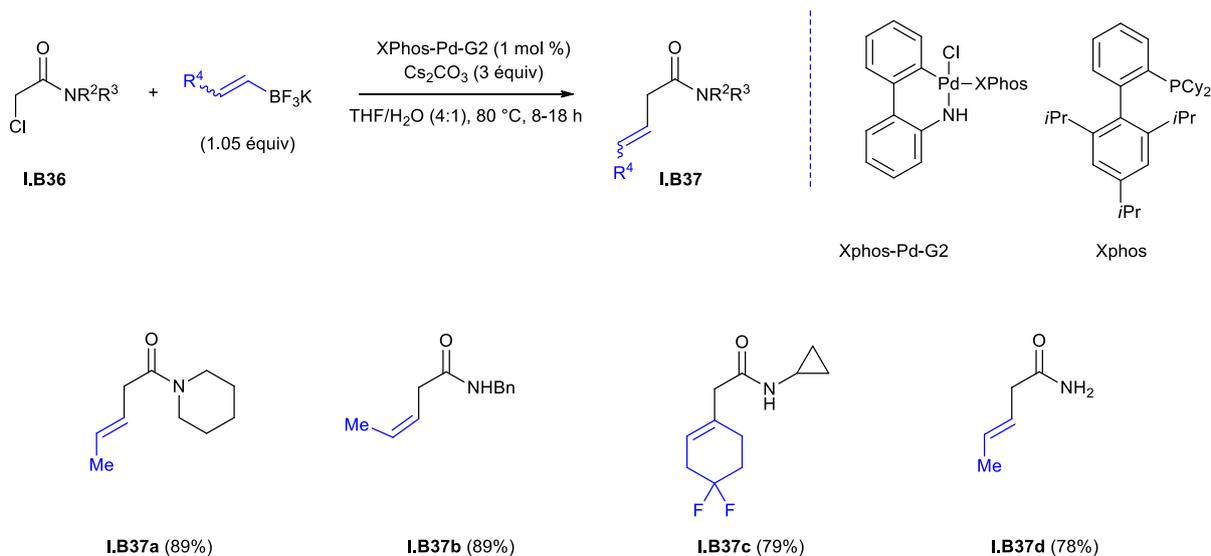


Schéma 16

Suite à son étude sur l'arylation de chloroacétamides utilisant des ArBF_3K ,²⁶ le groupe de Molander s'est intéressé à la vinylation d' α -chloroamides en présence des sels de trifluoroborates vinyliques.⁴⁷ Comme dans le cas de l'arylation, la vinylation a été réalisée en présence de carbonate de césium dans un mélange THF/ H_2O (4:1) à 80 °C et du XPhos-Pd-G2 précurseur de l'espèce active de palladium. Dans ces conditions opératoires, le chloroamide tertiaire **I.B36a** a été engagé en présence de (*E*)-trifluoropropénylborane de potassium a permis d'isoler le composé **I.B37a** avec un excellent rendement de 89%. Lorsque le (*Z*)-trifluoropropénylborate de potassium a été ajouté sur l'amide secondaire α -chloré **I.B36b**, le produit de couplage **I.B37b** a été obtenu avec un excellent rendement de 89% et avec une rétention de la géométrie de la double liaison. Un alcène cyclique fluoré a pu également être introduit sur un chloroamide secondaire et le produit de couplage **I.B37c** résultant a été synthétisé avec un bon rendement de 79%. L'amide primaire α -chloré **I.B36d** mis en présence du (*E*)-trifluoropropénylborate de potassium a permis d'accéder à l'amide β,γ -insaturé **I.B37d** avec un rendement de 78%. Ce couplage est très général et des amides primaires, secondaires et tertiaires ont pu être fonctionnalisés avec de bons rendements. Cependant aucun exemple de couplage d'amide possédant un substituant en β n'a été décrit (Schéma 17).

⁴⁷Barcellos, T.; Traister, K. M.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3342-3345.



4. Réaction d'alcynylation

La formation de liaison C(sp)—C(sp³) est relativement peu fréquente et différentes méthodes ont été utilisées.^{48,49,50} Seuls les couplages croisés permettant d'introduire un alcyne en α d'halogénures d'amides seront développés ci-dessous.

Des couplages de type Suzuki, Sonogashira et Stille ont été mis au point pour réaliser l'α-alcynylation d'haloamides.

4.1. Couplage de Suzuki

Après avoir réalisé l'arylation et la vinylation d'α-chloroamides en utilisant des sels d'organotrifluoroborates, le groupe de Molander a développé un couplage de Suzuki permettant d'effectuer l'alcynylation d'α-chloroamides par des sels de trifluoroborates acétyléniques catalysée par du palladium.⁵¹ Le système catalytique est légèrement différent du système catalytique utilisé pour l'arylation et la vinylation d'α-haloamides. L'addition du Xphos comme ligand est nécessaire (1 mol %) et la réaction est réalisée en présence de phosphate de potassium (base) dans un mélange THF/H₂O (3:1). Dans ces conditions, le trifluorophénylacétylène borate a été mis en présence de l'amide tertiaire **I.B38a** ou de l'amide secondaire **I.B38b**, tous deux α-chlorés pour former les composés **I.B39a** et **I.B39b** avec des rendements respectifs de 72% et 92% (Tableau 9, entrées 1 et

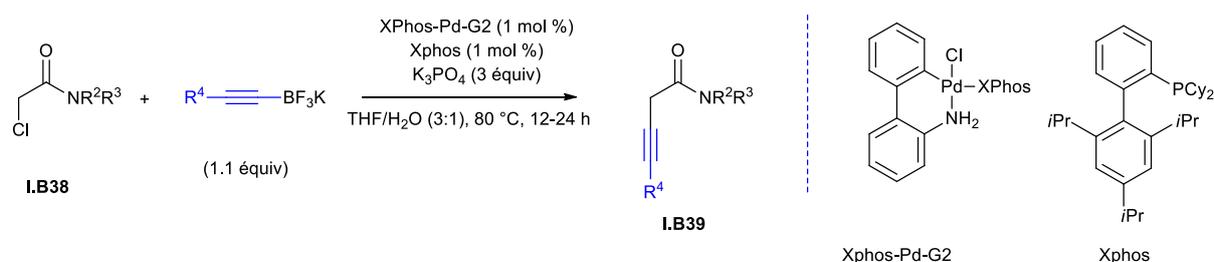
⁴⁸ Couplages sur des halogénures primaires: a) Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642-13643. b) Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078-12079. c) Pérez Garcia, P. M.; Ren, P.; Scopelliti, P. R.; Hu, X. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1164-1171. d) Luo, F.-X.; Xu, X.; Wang, D.; Cao, Z.-C.; Zhang, Y.-F.; Shi, Z. -J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2040-2043. e) Jin, L.; Hao, W.; Xu, J.; Sun, N.; Hu, B.; Shen, Z.; Mo, W.; Hu, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4124-4127.

⁴⁹ Couplages sur des halogénures secondaires: a) Altenhoff, G.; Wurtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925-2928. b) Yi, J.; Lu, X.; Sun, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409-12413.

⁵⁰ Couplage C(sp)—C(sp³) catalysé au cobalt: Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3093-3096.

⁵¹ Traister, K. M.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5052-5055.

2). Différents trifluoroborates de potassium acétyléniques fonctionnalisés ont été testés. Dans le cas d'un sel de trifluoroborate comportant une chaîne aliphatique possédant un groupement benzyloxy, le produit α -fonctionnalisé correspondant **I.B39c** a été obtenu avec un bon rendement de 76% (Tableau 9, entrée 3). La réaction a toléré également la présence d'un atome de chlore sur l'acétylénique même si le produit **I.B39d** a été obtenu avec un rendement modeste de 61% (Tableau 9, entrée 4). Cette méthode est générale, valable pour des amides primaires et secondaires mais elle est limitée aux dérivés chlorés primaires.



Entrée	I.B38	$\text{R}^3\text{-C}\equiv\text{C-BF}_3\text{K}$	I.B39
1		$\text{Ph-C}\equiv\text{C-BF}_3\text{K}$	 I.B39a (72%)
2		$\text{Ph-C}\equiv\text{C-BF}_3\text{K}$	 I.B39b (92%)
3		$\text{BnO(CH}_2)_4\text{-C}\equiv\text{C-BF}_3\text{K}$	 I.B39c (76%)
4		$\text{Cl(CH}_2)_3\text{-C}\equiv\text{C-BF}_3\text{K}$	 I.B39d (61%)

Tableau 9

4.2. Couplage de Sonogashira

Le groupe de Nishikata⁵² a réalisé des couplages de type Sonogashira impliquant des alcynes vrais et des amides bromés tertiaires pour former les composés **I.B41** possédant un centre quaternaire. Ce couplage a été réalisé à l'aide d'un sel de cuivre(I), d'un ligand aminé et d'une base. Les auteurs ont tout d'abord été confrontés à une réaction radicalaire parasite durant laquelle le composé **I.B41'** résultant d'un transfert d'atome par addition radicalaire (ATRA) était majoritairement formé (Schéma 18).⁵³

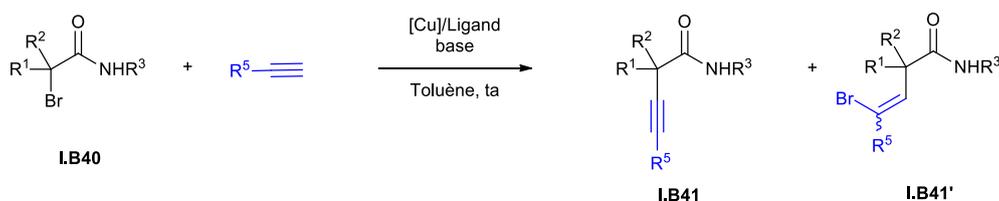


Schéma 18

Après optimisation, l'utilisation d'un ligand de type bipyridine, la 1,10-phénantroline, en association avec le catalyseur de cuivre (CuBr), a permis de former sélectivement le produit de couplage **I.B41**. Signalons que le carbonate de césium est utilisé comme base dans le toluène à température ambiante. Le *N*-phényl-1-bromo-1-méthyl-propanamide, traité dans ces conditions, a été transformé en produit de couplage **I.B41a** avec un très bon rendement de 85% après 24 h. La présence d'un ester boronique sur l'amide **I.B40b** est tolérée et le produit α -fonctionnalisé a été obtenu avec un rendement de 56% après un temps de réaction prolongé (37 h). Différents amides présentant des carbocycles à 4, 5, 6 chaînons ont pu être transformés en amides acétyléniques avec des rendements allant de 41% pour la cyclopentylamide **I.B41d** jusqu'à 71% pour la cyclohexylamide **I.B41e** après toutefois 60 h de réaction. Le thiophényle acétylène, mis en présence de l'amide **I.B40a**, a conduit au composé **I.B41f** avec un rendement de 73% après 30 h. Le triméthylsilylacétylène est également compatible avec les conditions réactionnelles permettant d'accéder au composé **I.B41g** avec un rendement de 79%. Les conditions douces utilisées ont permis à la réaction de tolérer une large variété de groupements fonctionnels (Schéma 19). Cependant, cette méthode n'est pas compatible avec des esters et des cétones, de plus aucun exemple d'alcynylation d'amides tertiaires n'est décrit. En effet, les auteurs pensent que la présence d'un amide secondaire est primordiale car il joue le rôle de groupement directeur permettant l'approche du catalyseur vers le carbone substitué par un brome.⁵⁴ Ceci peut expliquer l'action positive de la 1,10-phénantroline qui permettrait au cuivre de se complexer à l'amide par rapport à des ligands tridentates testés sans succès durant l'optimisation.

⁵² Yamane, Y.; Miwa, N.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6872-6876.

⁵³ La formation de **I.B41'** est détaillée en Annexe 3.

⁵⁴ a) Feng, C.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12414-12417. b) Luo, F.-X.; Xu, X.; Wang, D.; Cao, Z.-C.; Zhang, Y.-F.; Shi, Z. -J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2040-2043.

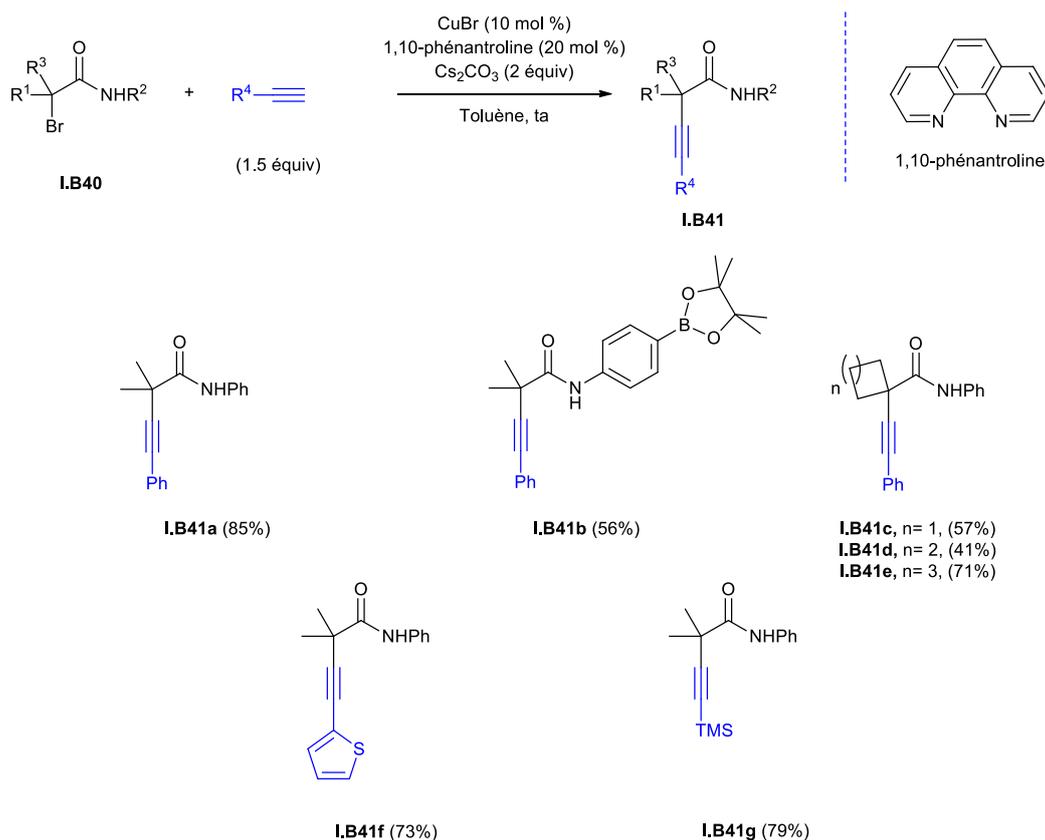
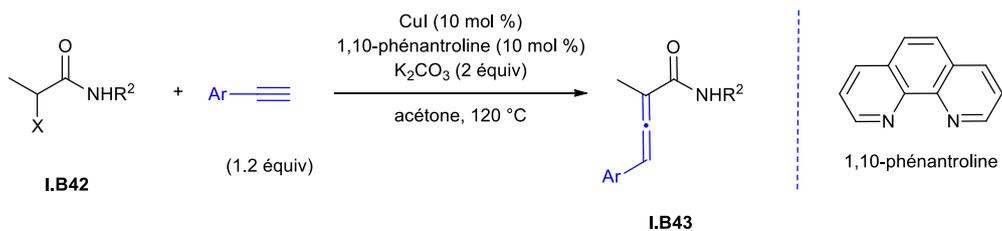


Schéma 19

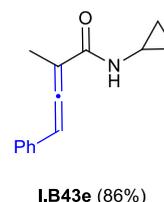
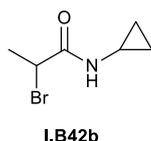
Récemment, l'équipe de Lv a décrit la formation d'allènammides par couplage d'alcynes vrais avec des α -haloamides.⁵⁵ Le système catalytique est composé d'iodure de cuivre et de 1,10-phénantroline avec 2 équivalents de carbonate de potassium dans l'acétone à 120 °C. Dans ces conditions, l'amide α -bromé **I.B42a** a été transformé en allènamide **I.B43a** en 1 h avec un excellent rendement de 91% (Tableau 10, entrée 1). L'amide α -chloré **I.B42a'** s'est montré moins réactif car il a fallu 6 h pour avoir une conversion totale de **I.B42a'** en produit **I.B43a** obtenu avec un rendement modeste de 56% (Tableau 10, entrée 2). La position ou la nature des substituants sur le noyau aromatique porté par l'alcyne n'a que peu d'influence sur la réaction. Avec un carbamate en position *para* sur le noyau aromatique de l'arylacétylène et à partir de l'amide **I.B42a**, le produit de couplage **I.B43b** a été obtenu avec un excellent rendement de 96% (Tableau 10, entrée 3). Avec un *mé*ta-nitrophénylacétylène, l'allènamide **I.B43c** a été isolé avec un bon rendement de 70% (Tableau 10, entrée 4). Un groupement hétéroaromatique tel que le thiophène est compatible avec les conditions réactionnelles et l'allènamide **I.B43d** a été obtenu avec un bon rendement de 83% (Tableau 10, entrée 5). Différentes variations du groupement N -R² ont également été réalisées. L'amide **I.B43e** comportant un cyclopropyle sur l'atome d'azote a été synthétisé à partir de l'amide α -bromé **I.B42b** avec un bon rendement de 86% (Tableau 10, entrée 6). Curieusement, c'est le seul exemple de fonctionnalisation d' α -haloamide avec un groupement N -alkyle. Cependant, une grande diversité d'alcynes a été impliquée dans ce couplage.

⁵⁵ Lv, Y.; Pu, W.; Zhu, X.; Zhao, T.; Lin, F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1397-1401.



Entrée	I.B42	Ar-C≡CH	I.B43
1	<p>I.B42a</p>	<p>Ph-C≡CH</p>	<p>I.B43a (90%)</p>
2	<p>I.B42a'</p>	<p>Ph-C≡CH</p>	<p>I.B43a (56%)^a</p>
3	<p>I.B42a</p>	<p>BocHN-C₆H₄-C≡CH</p>	<p>I.B43b (96%)</p>
4	<p>I.B42a</p>	<p>O₂N-C₆H₄-C≡CH</p>	<p>I.B43c (70%)</p>
5	<p>I.B42a</p>	<p>2-éthynylthiophène</p>	<p>I.B43d (83%)</p>

6



a) 6 h de réaction.

Tableau 10

D'un point de vue mécanistique, la présence de 2 équivalents de base est déterminante pour permettre la formation de la fonction allène. Les auteurs proposent la formation initiale de l'alcyne par un couplage de Sonogashira utilisant un équivalent de base et le second équivalent servirait à déprotoner l'amide α -fonctionnalisé pour former l'énolate qui serait conjugué à la triple liaison. Après traitement en milieu aqueux, une protonation de l'énolate permettrait de former les allènes **I.B43** (Schéma 20).

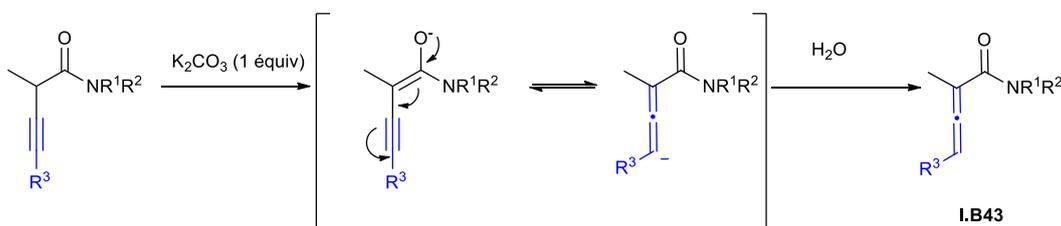


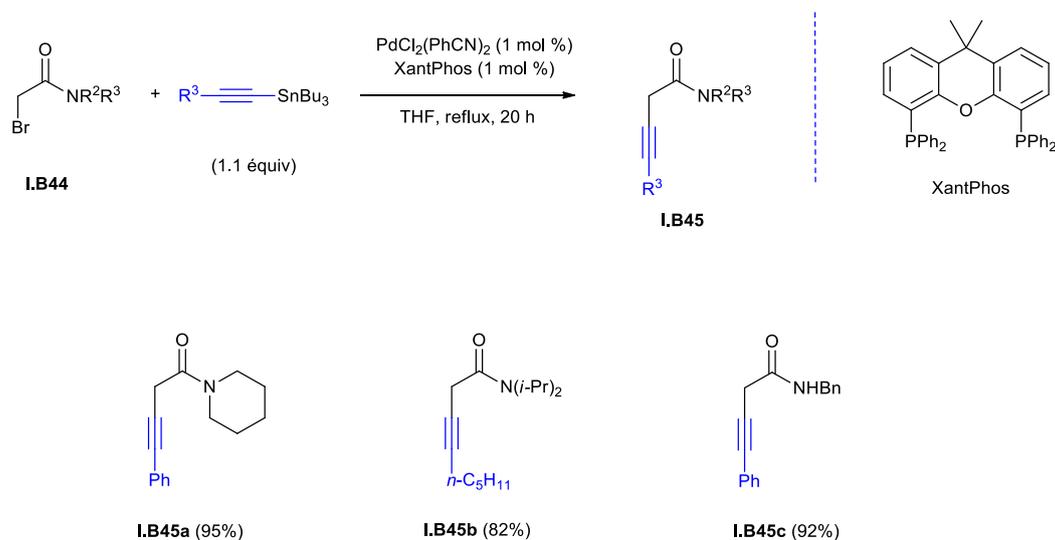
Schéma 20

4.3. Couplage de Stille

Les organostannanes sont de moins en moins utilisés du fait de leur toxicité.⁵⁶ Néanmoins, des couplages d' α -bromoamides avec des alcynylstannanes ont été décrits. L'équipe de Lei a été la première à décrire ce type de couplage en utilisant un système catalytique composé de dichlorure de bis(benzonitrile)palladium et de XantPhos comme ligand au reflux du THF.⁵⁷ Deux organostannanes ont été testés: le phénylacétylène stannane et le *n*-pentylacétylène stannane. L'amide **I.B44a** a été traité par du phénylacétylène stannane pour conduire au produit de couplage **I.B45a** (95%). En présence de *n*-pentylacétylène stannane, le produit de couplage **I.B45b** a été synthétisé avec un bon rendement de 82% à partir de l'amide α -bromé **I.B44b**. Avec un amide secondaire et en présence de phénylacétylène stannane, l'amide **I.B45c** a été isolé avec un excellent rendement de 92% (Schéma 21). Peu d'organostannanes ont été testés car ils sont assez difficiles à synthétiser et comme ils sont toxiques cela limite l'intérêt de la réaction. De plus, aucun bromure secondaire n'a été impliqué dans les conditions réactionnelles mises au point pour le couplage de **I.B44** avec un acétylène stannane.

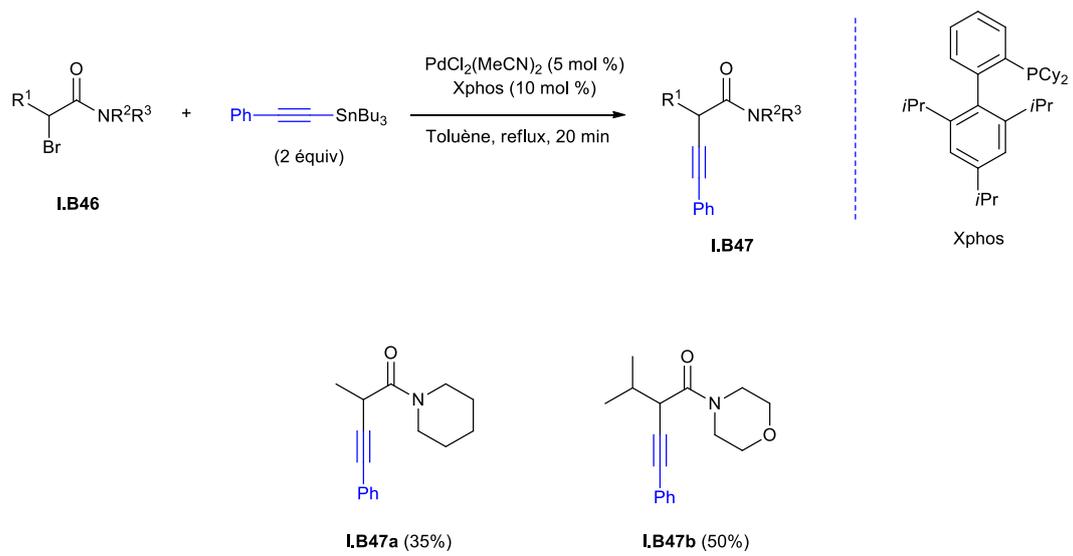
⁵⁶ Graf, G. G. In *Tin, Tin alloys, and Tin compounds*. Encyclopedia of industrial Chemistry. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.

⁵⁷ Shi, W.; Liu, C.; Yu, Z.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2007**, 2342-2344.



Dans les exemples décrits par le groupe de Lei (Schéma 20), seuls des bromés primaires ont été utilisés. Cependant, le groupe de Connell⁵⁸ a étendu la méthode aux amides α -bromés secondaires plus difficiles à fonctionnaliser car ils sont susceptibles de subir des réactions parasites de β -élimination. En utilisant le dichlorure de bis(acétonitrile)palladium avec le Xphos comme ligand, au reflux du toluène, les amides bromés secondaires ont conduit aux produits de couplage. La différence notable entre les méthodes de Lei et de Connell, est le temps de réaction qui est beaucoup plus court dans les conditions de Connell (20 min contre 20 h pour Lei). Dans le cas de l'amide **I.B46a** comportant un groupement pipéridine, le produit de couplage **I.B47a** a été obtenu avec un faible rendement de 35%. Pour **I.B46b**, possédant une morpholine et un *iso*-propyle en R¹, le produit de couplage **I.B47b** correspondant a été obtenu avec un rendement modeste de 50% (Schéma 22). Les sous-produits majoritaires observés sont les diynes résultant de l'homocouplage du stannane acétylénique dont la formation a déjà été décrite par le groupe de Lei.^{30,97} Néanmoins, les auteurs n'ont pas commenté l'éventuelle formation de produits de β -élimination.

⁵⁸ Kang, J. Y.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6856-6859.



Sch\u00e9ma 22

5. Bilan

Les couplages croisés impliquant des α -haloamides ont fait l'objet de 19 publications dont quatre ne comportant qu'un ou deux exemples. Depuis 2015 (année du début de thèse), trois articles ont été publiés dont deux concernant des couplages de Sonogashira impliquant des α -haloamides. Parmi ces méthodes, neuf utilisent du palladium (sept couplages de Suzuki et deux couplages de Stille) et sept emploient le nickel (quatre couplages de Suzuki, un couplage de Negishi, un couplage d'Hiyama et un couplage de Kumada-Corriu). Signalons que des catalyseurs au fer et au cuivre ont été utilisés en tant que catalyseur dans respectivement un couplage de Kumada-Corriu et deux couplages de Sonogashira.

Au travers de cette étude bibliographique, il transparaît que les couplages permettant de réaliser l'arylation, la vinylation et l'alcynylation d' α -haloamides sont dominés par la catalyse au palladium et au nickel (Schéma 23). Il faut signaler qu'une seule publication traite d' α -alcynylation d'amides halogénés secondaires catalysés par du palladium.⁵⁸ Dans le cas du nickel, l'autre catalyseur dominant, une grande variété d'amides a pu être couplée mais les méthodes sont limitées à l'arylation d' α -haloamides. On peut également noter l'absence de catalyseurs à base de cobalt pour α -fonctionnaliser les halogénures d'amides par couplage.

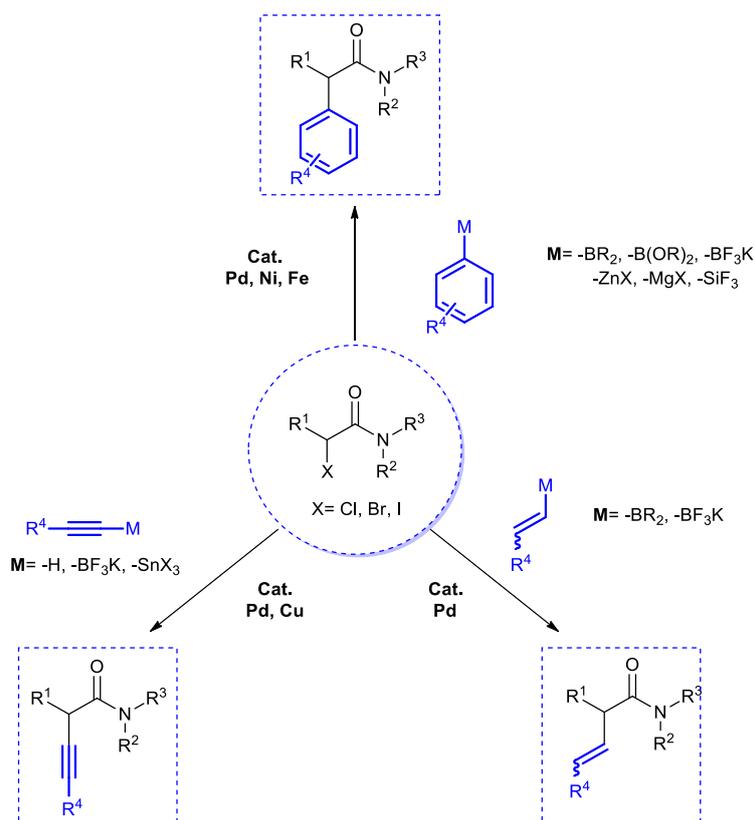


Schéma 23

B Résultats et discussion

1. Objectif

L'objectif de ce projet était de réaliser l' α -fonctionnalisation d'haloamides en utilisant un couplage croisé catalysé par un métal. Suite aux résultats rapportés dans la bibliographie, on peut se rendre compte de l'absence de méthode générale pour la fonctionnalisation (arylation, vinylation et alcynylation) d' α -haloamides (halogénés primaires ou secondaires), et également de l'utilisation prépondérante de catalyseurs à base de palladium et de nickel. Or, ces métaux sont chers (palladium) et toxiques (palladium et nickel), et des méthodes utilisant des catalyseurs moins chers et moins toxiques constitueraient une alternative avantageuse. Un unique exemple de couplage utilisant un catalyseur de fer non toxique et peu coûteux a été reporté pour l' α -arylation d'amides (Schéma 24).⁴². De plus, le système catalytique utilisé est très simple et donne un rendement correct en produit d'arylation. On peut penser que l'ajout d'un ligand pourrait considérablement augmenter l'efficacité de la réaction.

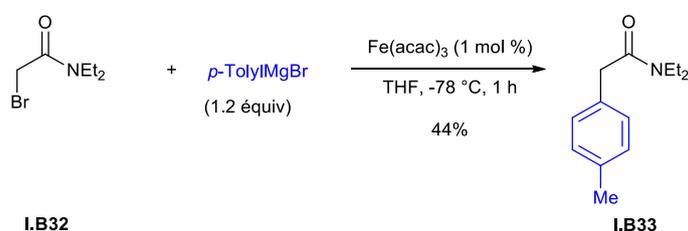


Schéma 24

Cet exemple a été le point de départ de notre projet, notre objectif étant de réaliser un couplage de Kumada-Corriu d' α -haloamides avec une diversité de réactifs de Grignard catalysé par un complexe métallique peu onéreux et si possible non toxique. Depuis les années 2000, les couplages croisés catalysés au fer⁵⁹ et au cobalt⁶⁰ ont connu un nouvel essor et, dès 2007, notre laboratoire a utilisé, entre autres, ces métaux en quantités catalytiques pour réaliser des couplages de type Kumada-Corriu.⁶¹ Fort de ce savoir-faire, nous souhaitons mettre au point des conditions générales de couplage entre des α -haloamides et des réactifs de Grignard catalysés par des sels de fer ou de cobalt (Schéma 25).

⁵⁹ a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254. b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511. c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492. d) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387. e) Bedford, R. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1485-1493. f) Cassani, C.; Bergonzini, G.; Wallentin, C.-J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1640-1648. g) Guérinot, A.; Cossy, J. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 49-74. h) Fürstner, A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778-789.

⁶⁰ a) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462. b) Gosmini, C.; Begouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3233.

⁶¹ a) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521-6524. b) Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101-11104. c) Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160-6163. d) Gonnard, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 12797-12803.

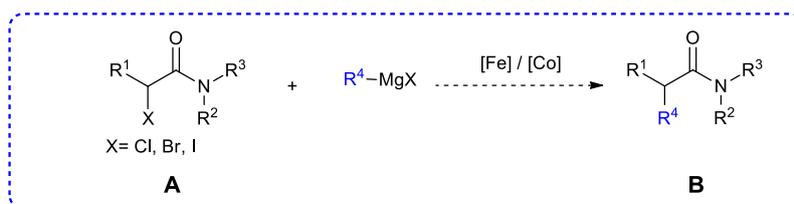


Schéma 25

2. Synthèse des α -haloamides

Dans cette partie, la synthèse des amides α -halogénés linéaires et cycliques (α -halolactames) sera décrite successivement.

2.1. Synthèse d'amides α -halogénés linéaires

La synthèse des amides linéaires a été effectuée à partir d'acides α -halogénés. Certains de ces acides sont disponibles commercialement et d'autres ont été obtenus à partir d'acides aminés par halogénéation de type Sandmeyer (Schéma 26).

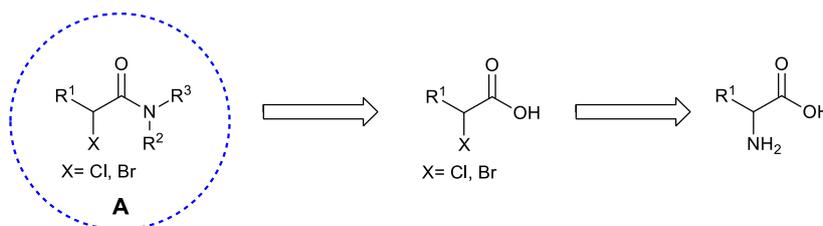


Schéma 26

Une diversité d'amides α -halogénés de type **A** (Schéma 26) a été synthétisée en faisant varier la chaîne alkyle R^1 ainsi que les substituants N-R^2 et N-R^3 de la fonction amide.

2.1.1. Variations du groupement R^1

- *A partir de chlorure d'acyle*

Afin d'étudier la chimiosélectivité du couplage, l'amide **I.1** a été préparé à partir du chlorure de 1,4-dibromobutyle, disponible commercialement. Afin de privilégier l'addition de l'amine sur le chlorure d'acyle par rapport à la substitution nucléophile du bromure primaire, la réaction a été conduite à 0 °C avec une addition lente de la *N,N*-dibenzylamine. L'amide dibromé **I.1** a été obtenu puis directement mis en présence de NaN_3 , l'amide α -bromé **I.2** comportant un groupement azoture a alors été obtenu avec un rendement de 30% (Schéma 27).

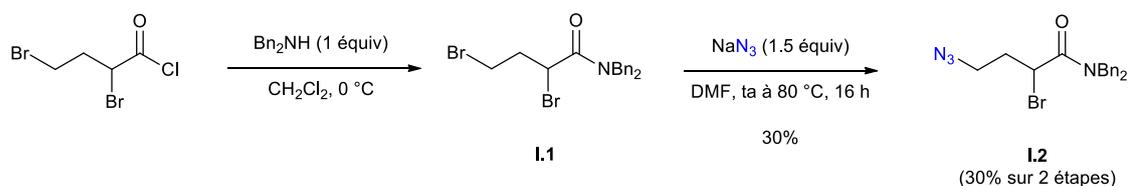


Schéma 27

- A partir d'anhydride d'acide
 - A partir d' α -haloacides commerciaux

Afin d'activer l'acide, un anhydride d'acide intermédiaire a été synthétisé et l'amide désiré a été obtenu après addition d'une amine. Le traitement de l'acide α -halogéné par la triéthylamine suivi de l'addition du chlorure de pivaloyle a fourni l'anhydride d'acide intermédiaire. La transformation de l'anhydride d'acide a été réalisée par traitement de celui-ci par une amine en présence de chlorure de lithium, qui joue le rôle d'acide de Lewis. Cette méthode nous a permis d'accéder à des α -halogénoamides de type **A** possédant des groupements R¹, R² et R³ variés. Grâce à l'utilisation de la *N,N*-dibenzylamine, les acides 2-bromo et 2-chloro propanoïques ont été transformés en amides **I.3a** et **I.3b** avec des rendements respectifs de 46% et 61%. A partir de l'acide (*S*)-2-bromopropanoïque, l'amide **I.3c** a été obtenu avec un bon rendement de 70%. Quand l'acide 2-bromo phénylacétique a été engagé dans la séquence réactionnelle, l'amide *N,N*-dibenzylé correspondant **I.4** a été isolé avec un rendement de 26%. Un acide encombré en α , l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque, a pu être transformé en amide **I.5** avec un rendement de 23% (Schéma 28).

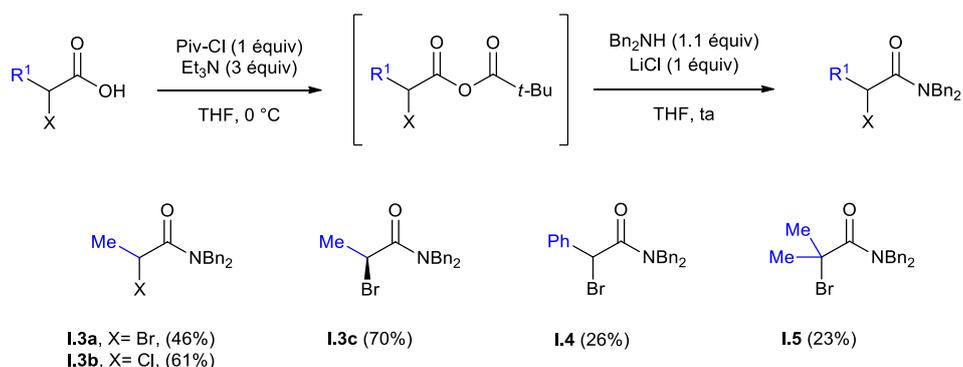


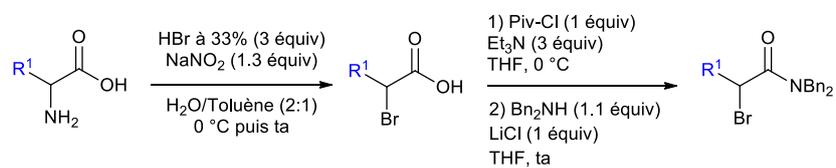
Schéma 28

- A partir d'acides aminés

Afin de gagner en diversité la synthèse d'amides α -halogénés à partir de divers acides aminés a été entreprise.⁶² Ces derniers ont d'abord été engagés dans une réaction de type Sandmeyer pour former les acides carboxyliques α -bromés correspondants qui ont été directement engagés dans une amidation en passant par un anhydride d'acide pour obtenir les amides *N,N*-dibenzylés. La DL-valine a été mise en présence d'acide bromhydrique et de nitrite de sodium pour former l'acide α -bromé correspondant, qui après amidation, a fourni le produit bromé **I.6** avec un rendement de 29% sur les deux étapes (Tableau 11, entrée 1). A partir de la DL-allylglycine, l'amide **I.7** a été obtenu avec un rendement de 11% (2 étapes) (Tableau 11, entrée 2). La DL-phénylalanine a été convertie en produit **I.8** avec un rendement faible de 9% (2 étapes) dû à une purification difficile (Tableau 11, entrée 3). Egalement, la DL-4-fluorophénylalanine a été engagée dans la séquence réactionnelle pour former l'amide **I.9** avec un rendement faible de 18% sur deux étapes (Tableau 11, entrée 4). L'amide **I.10**, comportant un groupement thiophényle, a été obtenu à partir de la 3-(2-thiényl)-DL-alanine avec un rendement de 27% (2 étapes) (Tableau 11, entrée 5). Les amides α -bromés synthétisés par cette

⁶² Souers, A. J.; Schürer, S.; Kwack, H.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A. *Synthesis* **1999**, *4*, 583-585.

méthode ont été obtenus avec des rendements assez faibles. Cependant, cette séquence réactionnelle permet d'accéder à des α -haloamides possédant divers groupements R¹ à partir de produits de départ variés et bon marché.



Entrée		
1		 I.6 (29%)
2		 I.7 (11%)
3		 I.8 (9%)
4		 I.9 (18%)
5		 I.10 (27%)

Tableau 11

Dans le but de connaître l'influence de la nature de l'atome d'halogène dans la réaction de couplage, la synthèse d'amides α -chlorés et α -iodés a été entreprise. En présence d'acide chlorhydrique et de nitrite de sodium, la DL-norvaline a conduit à l'acide carboxylique α -chloré correspondant. Celui-ci a été transformé en amide **I.11a** après amidation en présence de *N,N*-dibenzylamine avec un rendement sur les deux étapes de 15% (Schéma 29).

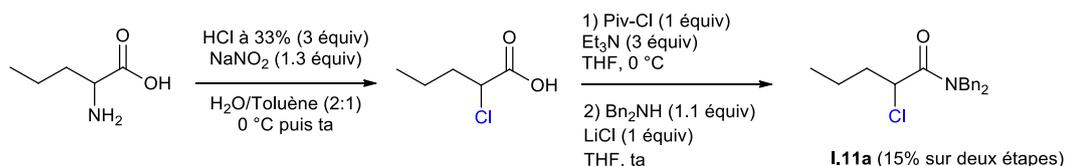


Schéma 29

Signalons que la transformation de la DL-norvaline en amide dibenzylé α -iodé **I.11b** a également été envisagée en utilisant la réaction de type Sandmeyer en présence d'iodure de cuivre et d'acide sulfurique. Cependant, l'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel montre que l' α -iodation n'a pas fonctionné (Schéma 30).

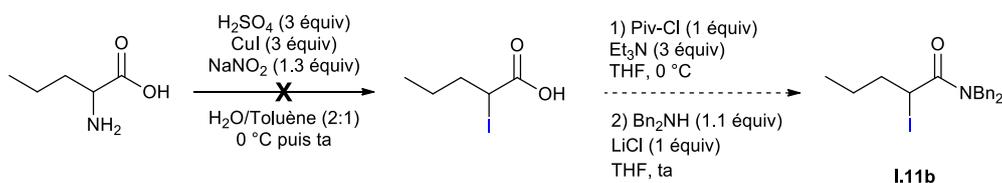


Schéma 30

Afin d'obtenir l' α -iodoamide **I.11b**, une réaction de Finkelstein a été effectuée⁶³ et l'acide 2-bromoaléique a été mis en présence d'iodure de sodium au reflux de la 2-butanone. Dans ces conditions, un mélange d'acides α -iodé et α -bromé a été obtenu dans un rapport 7:3 en faveur de l'acide 2-iodoaléique (déterminé par analyse du spectre RMN ¹H). Une purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis de séparer les deux acides. Ceux-ci ont donc été engagés en mélange dans la réaction d'amidation (PivCl, Et₃N puis Bn₂NH). Si les amides α -bromé **I.11c** et α -iodé **I.11b** ont été obtenus, de nouveau ils n'ont pas pu être séparés par purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 31).

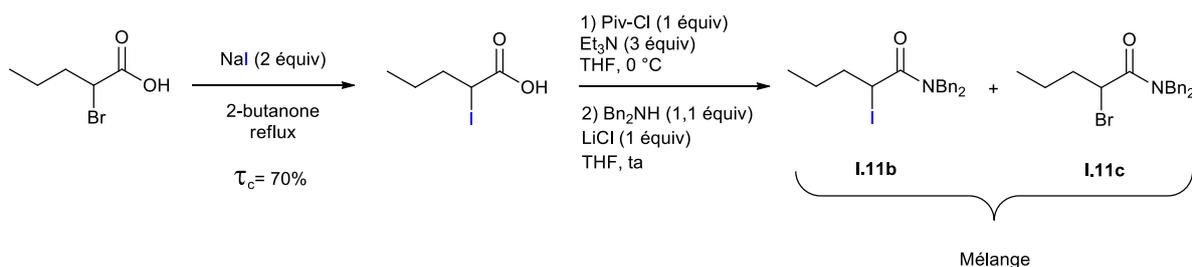


Schéma 31

2.1.2. Variations des groupements N-R² et N-R³

L'accès à des α -haloamides possédant une diversité de groupes N-R² et N-R³ a été réalisée en engageant différentes amines dans la réaction d'amidation.

⁶³ Syrpas, M.; Rysbergh, E.; Stevens, C. V.; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2539-2549.

- *A partir de chlorure d'acyle*

Afin d'obtenir des amides diversement substitués au niveau de l'atome d'azote, l'acide α -bromoalérique a été mis en présence de chlorure d'oxalyle au reflux du dichlorométhane pendant 2 h. Après évaporation du dichlorométhane et du chlorure d'oxalyle résiduel, le chlorure d'acyle a été ajouté à une solution d'amine dans le THF à température ambiante. En présence de *N,N*-dibenzylamine, l'amide **I.11c** a été synthétisé avec un rendement modeste de 53%. Avec la *N*-benzylaniline, l'amide **I.12** a pu être isolé avec un rendement similaire de 53%. Une diamine aliphatique, la *N,N*-diisopropylamine mise en présence du chlorure d'acyle a conduit à l'amide α -bromé **I.13** avec un rendement de 57% (Schéma 32).

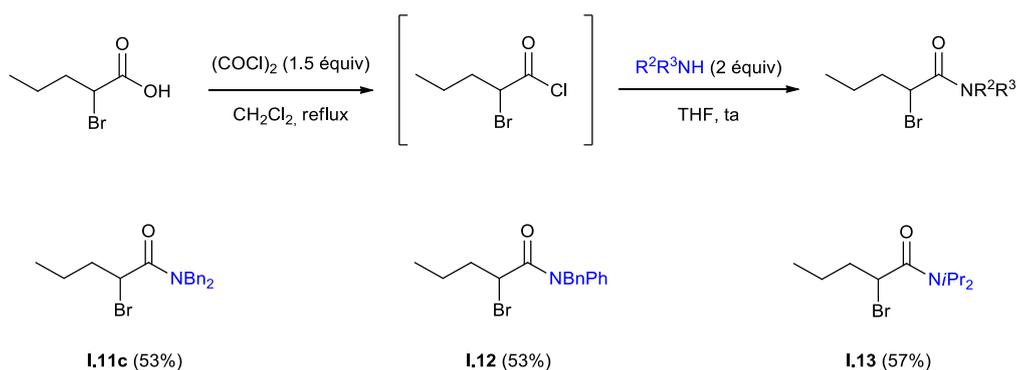


Schéma 32

- *A partir d'anhydride d'acide*

Comme précédemment, la synthèse de certains amides a été réalisée en passant par un anhydride d'acide intermédiaire. Différentes amines ont donc été introduites et une variété d'amides a été obtenue. Après addition de la *N*-benzylamine, l'amide secondaire **I.14** a été obtenu avec un rendement de 19%. Par ajout de *N,N*-dibenzylamine, l'amide **I.11c** issu de l'acide 2-bromoalérique a été isolé avec un bon rendement de 71% comparé au 53% obtenu avec la méthode utilisant un chlorure d'acyle intermédiaire (Schéma 33). Dans le cas de la *N,N*-diéthylamine et de la *N,N*-dicyclohexylamine en présence de l'anhydride d'acide issu de l'acide 2-bromoalérique, les amides **I.15** et **I.16** ont été formés avec des rendements respectifs de 64% et 28%. Egalement, la *N,N*-diallylamine et la *N*-méthyl-*N*-allylamine ont été ajoutées sur l'anhydride d'acide intermédiaire pour former les amides **I.17** et **I.18** avec des rendements respectifs de 46% et 77%. Avec la *N*-benzyl-*N*-tosylamine, l'amide **I.19** a été isolé avec un rendement de 26%. Des amides dont l'atome d'azote est incorporé dans un cycle, ont été synthétisés et, les amides **I.20** et **I.21** qui comportent une pipéridine substituée ou non substituée ont été obtenus avec des rendements respectifs de 69% et 32%. Un groupement morpholine a également pu être introduit et l'amide **I.22** a été obtenu (46%) (Schéma 33).

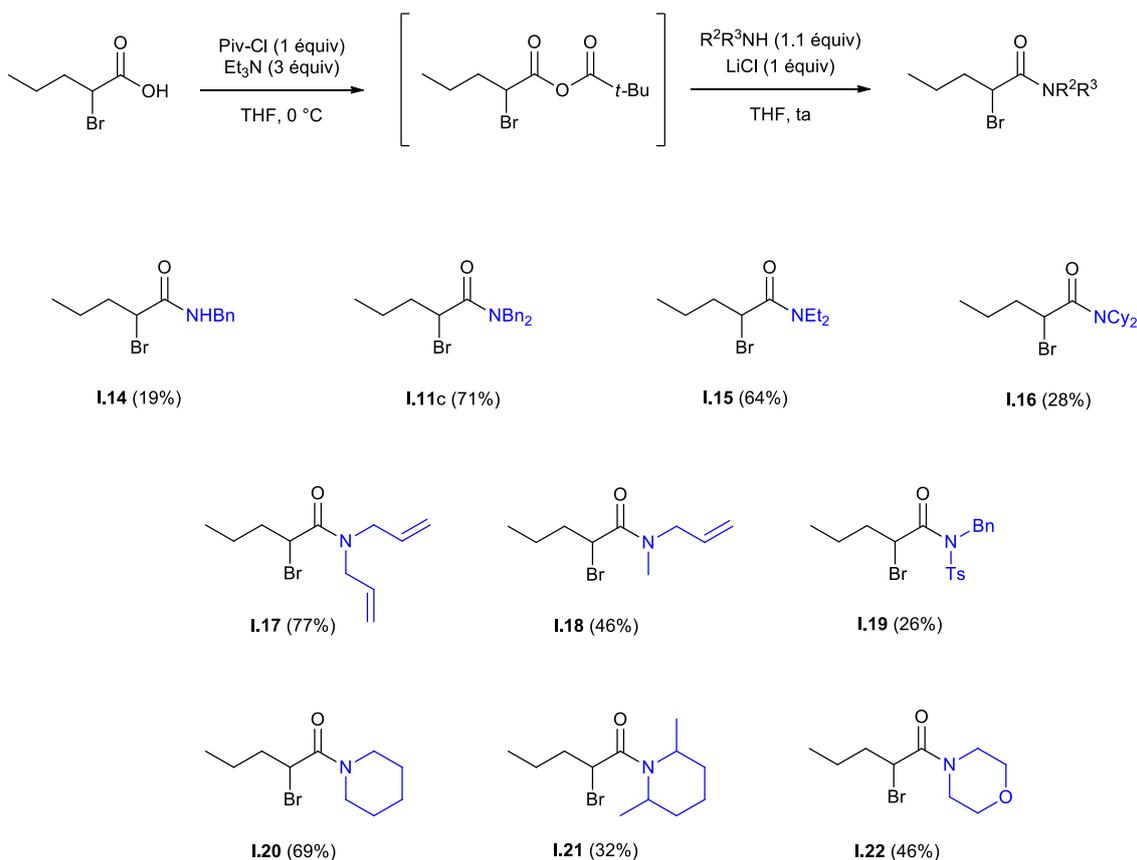


Schéma 33

- *A partir d'acide*

La synthèse de l'amide de Weinreb α -bromé **I.23** a été réalisée car cet amide pourrait permettre d'accéder, après couplage, à une large diversité de composés grâce à des transformations fonctionnelles simples. Un couplage peptidique entre l'acide bromovalérique et la *N,O*-diméthylhydroxylamine, utilisant du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), de l'hydroxybenzotriazole (HOBT), de la diisopropyléthylamine (DIPEA) en tant que base, a permis d'accéder à l'amide **I.23** avec un rendement de 71% (Schéma 34).

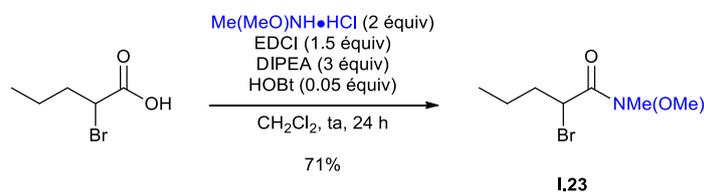


Schéma 34

- *A partir d'ester*

Inspirés par le travail du groupe d'Ando concernant l'arylation d' α -bromo- α,α -difluoroamides par couplage de Negishi catalysé au nickel,³⁶ la synthèse de ces substrats a été entreprise. Etant donné

l'effet inductif attracteur des atomes de fluor, l'addition directe d'une amine sur l' α -bromo- α,α -difluoroacétate d'éthyle commercial est possible et permet la formation des amides correspondants. C'est ainsi que l'addition de la *N,N*-diéthylamine et de la morpholine sur l'ester trihalogéné ont permis d'obtenir les amides **I.24** et **I.25** avec respectivement des rendements de 16% et 81% (Schéma 35). La différence de rendement dans l'obtention de ces deux amides est surprenante et reste difficilement explicable.

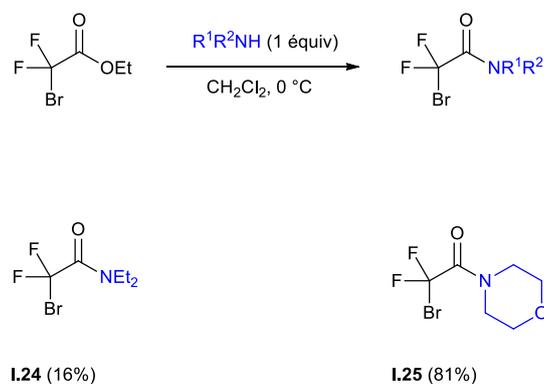


Schéma 35

2.2. Synthèse d'amides cycliques

Les lactames sont des composés d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique, notamment, les β -lactames qui constituent le corps des antibiotiques de la famille de la pénicilline. De plus, les lactames à 5 et 6 chaînons sont également des précurseurs de cycles azotés saturés tels que les pyrrolidines et les pipéridines qui sont des briques moléculaires d'intérêt.

Les α -halolactames ont été obtenus soit par cyclisation dans le cas des lactames à 5 et à 6 chaînons soit par cycloaddition-[2+2] de type Staudinger dans le cas des β -lactames (cycles à 4 chaînons) (Schéma 36).

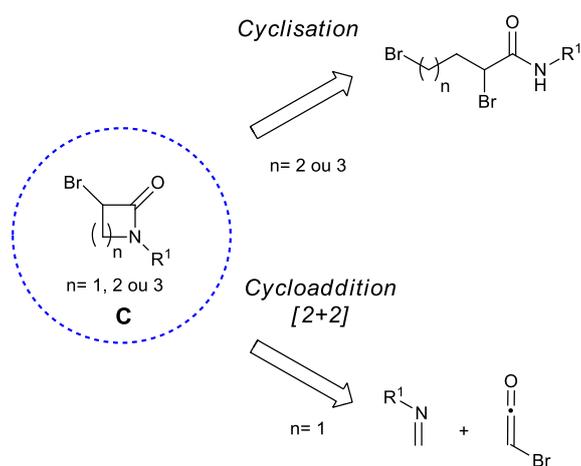


Schéma 36

- Synthèse de γ - et de δ -lactames α -bromés

La synthèse de γ -lactames α -bromés a donc été entreprise. A partir du chlorure de 1,4-dibromobutyle, l'amide **I.26** a été synthétisé puis déprotoné par de l'hydruire de sodium pour conduire au γ -lactame **I.27** α -bromé avec un rendement de 67% (Schéma 37).⁶⁴

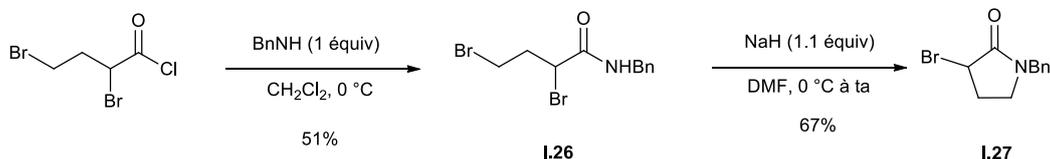


Schéma 37

Une stratégie différente de celle utilisée pour synthétiser les γ -lactames a tout d'abord été tentée pour réaliser la synthèse de δ -lactames α -bromés. En partant du *N*-méthylvalérolactame, une séquence de déprotonation/bromation⁶⁵ a été réalisée par addition de *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C suivie de l'addition d'une source d'ion bromonium: le *N*-bromosuccinimide ou le dibrome. Cependant, aucune des réactions n'a permis d'obtenir le produit désiré. Un mélange de produits de monobromation, de dibromation et de produit de départ (majoritaire) a été obtenu (Schéma 38).

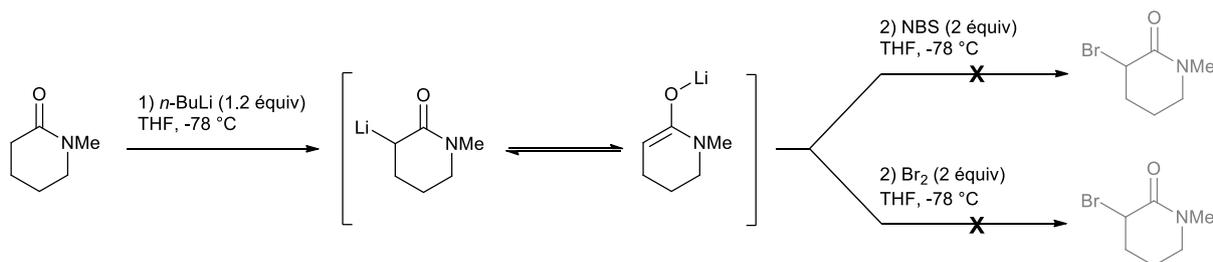


Schéma 38

Pour accéder au δ -lactame α -bromé **I.29**, une stratégie similaire à celle employée pour la synthèse du lactame à 5 chaînons **I.27** a donc été employée (Schéma 37). Le chlorure de 1,5-dibromopentyle a été préparé à partir de l'acide 5-bromovalérique par une séquence chloration de l'acide carboxylique/ α -bromation. La *N*-benzylamine a alors été ajoutée au chlorure d'acyle dibromé obtenu pour former l'amide **I.28** (38%). En milieu basique, la substitution nucléophile intramoléculaire a ensuite permis de former le composé **I.29** avec un rendement de 60% (Schéma 39).

⁶⁴ Wasserman, H. H.; Hlasta, D. J.; Tremper, A. W.; Wu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 549-552.

⁶⁵ Micouin, L.; Bonin, M.; Cherrier, M.-P.; Mazurier, A.; Tomas, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7719-7726

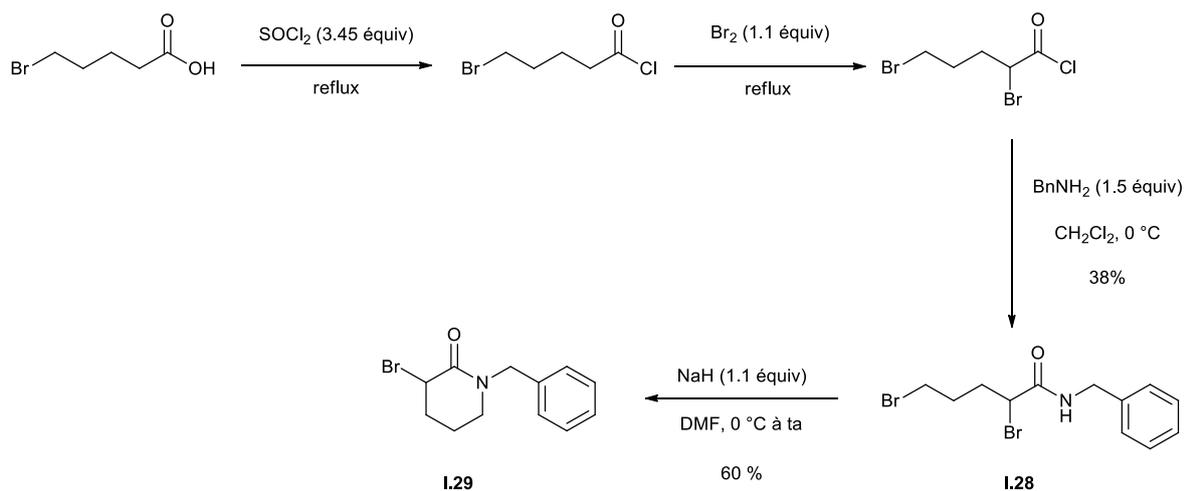


Schéma 39

- Synthèse de β -lactames α -bromés

La même stratégie que celle utilisée pour synthétiser **I.27** et **I.29** (Schéma 37 et Schéma 39) a été envisagée pour effectuer la synthèse du β -lactame α -bromé **I.30**. L'amide dibromé **I.31** a été synthétisé à partir du chlorure de 1,3-dibromopropyle puis engagé dans l'étape de cyclisation en présence de NaH. Cependant, le β -lactame α -bromé **I.30** n'a pas été obtenu et seul le produit d'élimination du brome primaire, le bromovinyle amide **I.32** a été isolé (77%) (Schéma 40).

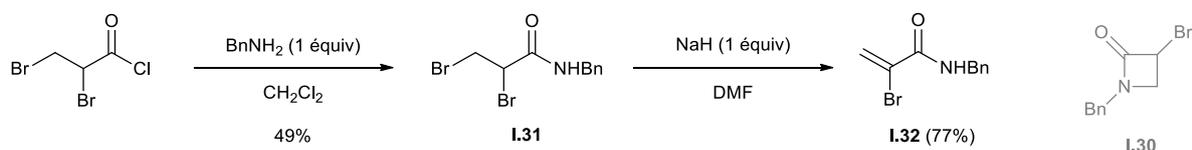


Schéma 40

Pour former un α -bromo- β -lactame, une autre stratégie⁶⁶ a donc été envisagée, à savoir l'addition d'une imine sur un cétène issu d'un chlorure d'acyle suivie d'une cycloaddition-[2+2] pour obtenir le β -lactame disubstitué **I.33** (Schéma 41).

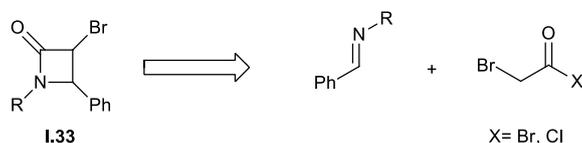


Schéma 41

La synthèse d'imine de type **I.34** a été réalisée par addition d'une amine sur le benzaldéhyde en présence de tamis moléculaire. L'addition de la *N*-benzylamine et de la *N*-isopropylamine sur le benzaldéhyde ont permis d'obtenir les imines **I.34a** et **I.34b** avec des rendements respectifs de 85% et 70% (Schéma 42).

⁶⁶ Staudinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, 356, 51-123.

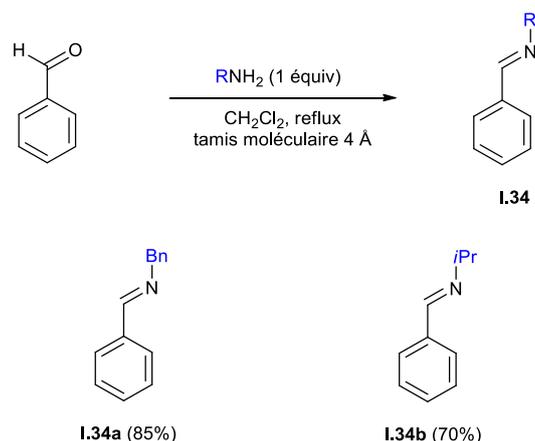


Schéma 42

L'imine **I.34a** a été mise en présence d'halogénure de bromoacétyle puis de triéthylamine dans du dichlorométhane.⁶⁷ Que ce soit avec le chlorure ou le bromure de bromoacétyle, le β -lactame **I.33** a été obtenu de manière minoritaire sous la forme d'un mélange de diastéréoisomère *cis* et *trans* notés *cis*-**I.33a** et *trans*-**I.33a** respectivement. Le produit d'élimination **I.35a** a également été formé et n'a pas pu être séparé du lactame *trans*-**I.33a**. Signalons que le produit majoritaire est l'amide **I.36**, qui serait formé par hydrolyse de l'imine **I.34a** en *N*-benzylamine et en benzaldéhyde suivie d'une addition de la benzylamine sur l'halogénure de bromoacétyle. Suite à ces résultats, l'ordre d'addition des réactifs a été modifié et la triéthylamine a été ajoutée à l'halogénure de bromoacétyle pour former le cétène intermédiaire puis l'imine a été additionnée mais, un résultat similaire a été obtenu (Schéma 43).

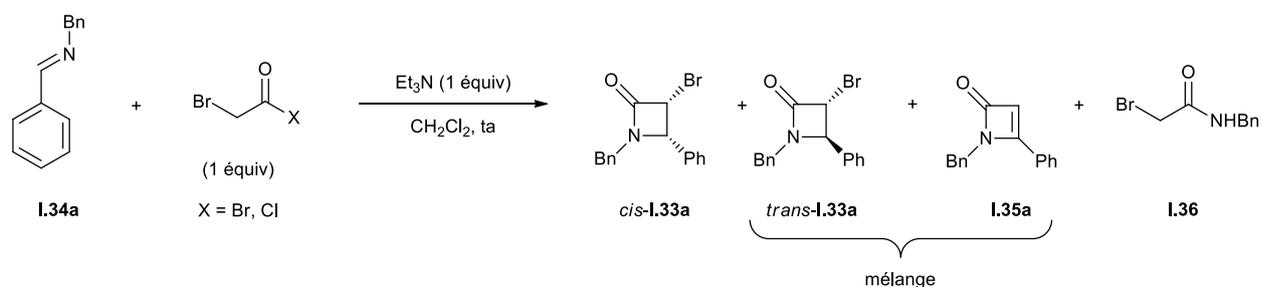


Schéma 43

D'autres conditions réactionnelles ont été utilisées⁶⁸ pour obtenir le cétène, la triéthylamine a été remplacée par la 2,6-lutidine. L'imine **I.34a** et la base ont été ajoutées ensemble suivi de l'addition du bromure de bromoacétyle. La réaction a été chauffée au reflux du toluène, et le β -lactame *trans*-**I.33a**, bien qu'en mélange avec le produit d'élimination **I.35a** dans un rapport 10:1 (déterminé par analyse du spectre RMN ¹H), a été formé de façon majoritaire et son rendement a été estimé à 56% (Schéma 44).

⁶⁷ a) Casadei, M. A.; Moracci, F. M.; Inesi, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1986**, 419-423 b) Bose, A. K.; Spiegelman, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3167-3170.

⁶⁸ D'hooghe, M.; Mollet, K.; Deukeleire, S.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 607-615.

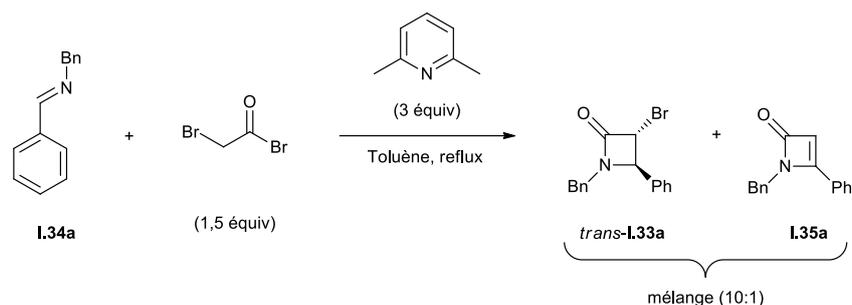


Schéma 44

L'imine **I.34b** a été traitée dans les mêmes conditions qu'**I.34a** (bromure de bromoacétyle, 2,6-lutidine) pour conduire à un mélange des β -lactames *cis*-**I.33b** et *trans*-**I.33b** dans un rapport 1:1 avec un rendement de 44%. Cependant, les deux diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés (Schéma 45).

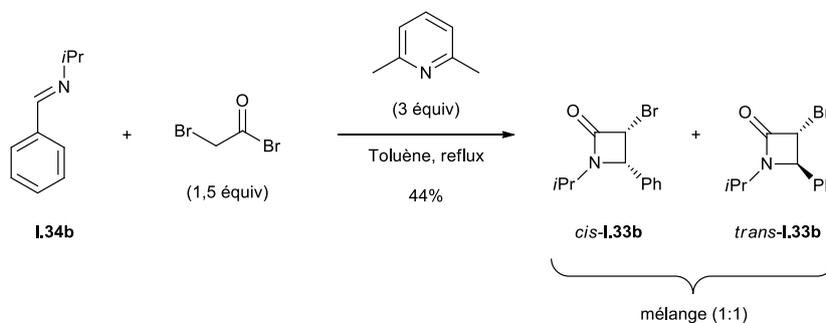


Schéma 45

2.3. Synthèse des réactifs de Grignard

La synthèse de réactifs de Grignard non commerciaux a été réalisée en suivant le protocole établi par le groupe de Knochel,⁶⁹ en ajoutant d'une part du chlorure de lithium au milieu réactionnel, ce sel qui solubilise l'espèce métallique et qui accélère l'insertion du métal dans la liaison C—X⁷⁰ et d'autre part, de l'hydruure de diisobutylaluminium qui permet d'activer les tournures de magnésium.⁷¹ La formation des réactifs de Grignard est rapide et ne nécessite pas de chauffage. Ainsi, la présence de différents groupements en *para* du bromure aromatique a été tolérée, comme un groupement trifluorométhyle dans le cas de **I.37a**, formé après 30 min de réaction à 0 °C. Le réactif de Grignard complexé au chlorure de lithium issu de la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline **I.38a** a été également obtenu en 30 min à température ambiante. Après 2 h de réaction à 20 °C, le Grignard **I.39** comportant un groupement cyano a été synthétisé. A partir de la 3-chloropyridine, le réactif de Grignard correspondant **I.40** a été formé au bout de 30 min à température ambiante (Schéma 46).

⁶⁹ Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806.

⁷⁰ Pour la formation d'organomagnésiens: Schnegelsberg, C.; Bachmann, S.; Kolter, M.; Auth, T.; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762. Pour la formation d'organozinciques: a) Liu, C.-Y.; Wang, X.; Furuyama, T.; Yasuike, S.; Muranaka, A.; Morokuma, K.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1780-1784. b) Feng, C.; Easter, Q. T.; Blum, S. A. *Organometallics*, **2017**, *36*, 2389-2396.

⁷¹ Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 906-910.

Signalons que tous ces réactifs de Grignard sont complexés par du LiCl et qu'avant de les engager dans la réaction de couplage, la concentration de ces réactifs de Grignard a été mesurée par un dosage colorimétrique.⁷²

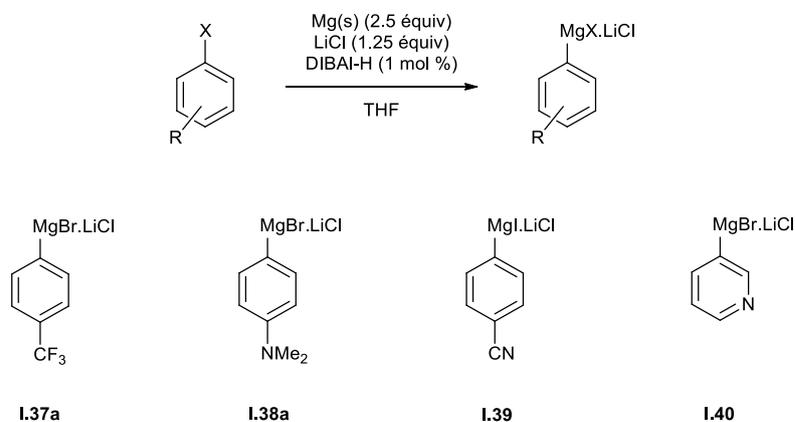


Schéma 46

Afin de s'assurer que le chlorure de lithium n'avait pas d'influence sur le couplage, certains réactifs de Grignard non commerciaux ont été synthétisés plus classiquement à partir des bromés correspondants en utilisant des tournures de magnésium en présence d'un cristal de diiode pour initier la réaction qui a été réalisée au reflux du THF. Les réactifs de Grignard aromatiques comportant respectivement un groupement trifluorométhyle **I.37b** et un groupement diméthylamine **I.38b** en *para* ont pu être synthétisés (Schéma 47).

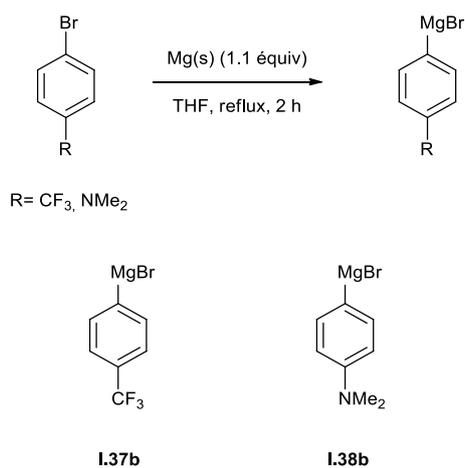


Schéma 47

⁷²Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

2.4. Couplage: optimisation des conditions réactionnelles

2.4.1. Test sans système catalytique

Avant de réaliser le couplage des α -haloamides avec des réactifs de Grignard en présence d'un catalyseur métallique, un test sans catalyseur a été effectué afin de déterminer si le catalyseur était nécessaire ou non pour obtenir les α -arylamides. Ainsi 2 équivalents de bromure de phénylmagnésium ont été ajoutés à 0 °C dans le THF sur l'amide α -bromé **I.11c** puis le milieu a été agité à température ambiante pendant 2 h. Une conversion totale de l'amide **I.11c** a été obtenue et le produit de couplage désiré **I.41** a été formé, accompagné du produit de déshalogénéation **I.42** (Schéma 48). À partir de l'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel, le rapport entre les deux composés notés **I.41** et **I.42** est de 23:77 en faveur du produit déshalogéné.

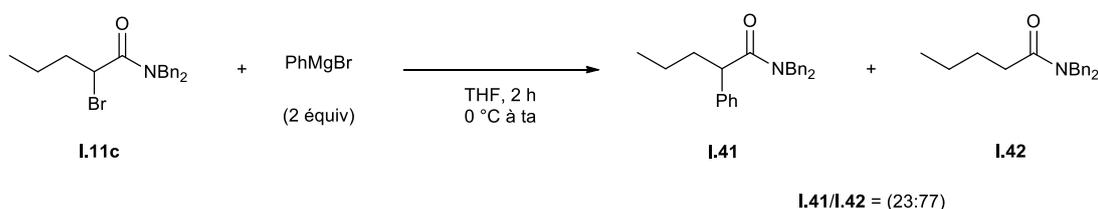


Schéma 48

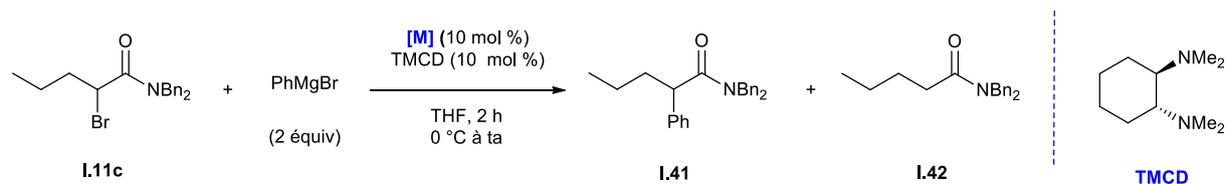
Le produit de déshalogénéation **I.42**, qui est le produit majoritaire, pourrait être obtenu par un transfert d'électrons avec le Grignard ou par un échange brome/magnésium entre **I.11c** et le bromure de phénylmagnésium.

L'utilisation d'un système catalytique devrait permettre d'inverser le rapport **I.41/I.42** et de favoriser la formation du produit de couplage **I.41**.

2.4.2. Tests préliminaires avec un système catalytique

En s'inspirant des conditions réactionnelles mises au point par Nakamura et *al.*⁴² et des conditions utilisées par notre groupe dans le domaine des couplages croisés de type Kumada-Corriu,^{61c,d} des complexes de fer et de cobalt (10 mol %) ont été utilisés en présence de 10 mol % de (*R,R*)-*N,N,N',N'*-tétraméthylcyclohexanediamine (TMCD) et de deux équivalents de bromure de phénylmagnésium ajoutés par goutte-à-goutte manuel.⁷³ Pour l'optimisation des conditions opératoires, la concentration en produit de départ **I.11c** a été fixée à 0.1 M. De par leurs faibles coûts et toxicités, les sels de fer sont très attractifs. Par conséquent, la réactivité de complexes de fer(II) et de fer(III) a été examinée en présence de TMCD. Le dichlorure de fer a permis une conversion totale du substrat de départ en un mélange complexe dont la composition n'a pas pu être établie (Tableau 12, entrée 1). En présence de diacétate de fer, l'amide **I.11c** a été totalement converti en un mélange **I.41/I.42** en faveur du produit de couplage **I.41** (58:42) (Tableau 12, entrée 2). En présence de TMCD, le trichlorure de fer a formé uniquement le produit de déshalogénéation **I.42** (Tableau 12, entrée 3). Un sel de cobalt(II) (CoCl_2) a ensuite été testé, permettant de convertir complètement **I.11c** en un mélange **I.41/I.42** dans un rapport 85:15 et **I.41** a été isolé avec un rendement de 58% (Tableau 12, entrée 4).

⁷³ Synthèse de ce ligand : Kizirian, J.-C.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8893-8895.



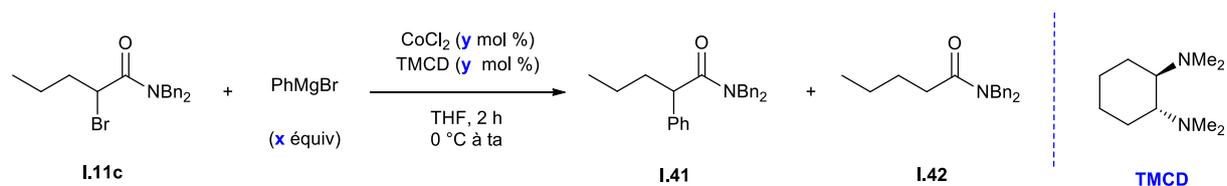
Entrée	[M]	Conversion ^a	I.41/I.42 ^a	I.41 ^b
1	FeCl ₃	100%	-	-
2	Fe(OAc) ₂	100%	58:42	-
3	Fe(Cl) ₃	100%	0:100	-
4	CoCl ₂	100%	85:15	58%

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

Tableau 12

Parmi les quatre complexes métalliques testés, le dichlorure de cobalt a été le plus efficace pour catalyser l' α -arylation du bromoamide **I.11c** et une étude plus approfondie du couplage utilisant ce catalyseur et de la TMCD a été conduite. En présence de 1.5 équivalent de réactif de Grignard, une conversion totale de **I.11c** en un mélange de produit de couplage **I.41** et de produit de déshalogénéation **I.42** a été obtenue.⁷⁴ Le rapport **I.41/I.42** établi après analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel est de 77:23 en faveur du produit de couplage **I.41**. Après purification, le produit de couplage a été isolé avec un rendement de 45% (Tableau 13, entrée 2). Une baisse de la charge catalytique de 10 mol % à 5 mol % en CoCl₂ et en ligand a fait légèrement chuter le rapport **I.41/I.42** de 85:15 à 80:20 et le rendement en **I.41** de 58% à 52% (Tableau 13, entrée 3).

⁷⁴ Le produit diarylé issu de l'homocouplage du bromure de phénylmagnésium (Ph-Ph) est également observé mais ne sera pas quantifié ici. La formation du produit d'homocouplage du composé halogéné n'a jamais été observée.



Entrée	PhMgBr (x équiv)	$\text{CoCl}_2/\text{TMCD}$ (y mol %)	Conversion ^a	I.41/I.42 ^a	I.41 ^b
1	2	10	100%	85:15	58%
2	1.5	10	100%	77:23	45%
3	2	5	100%	80:20	52%

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

Tableau 13

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, la charge catalytique de CoCl_2 et du ligand a été fixée à 10 mol % et 2 équivalents de réactif de Grignard ont été utilisés.

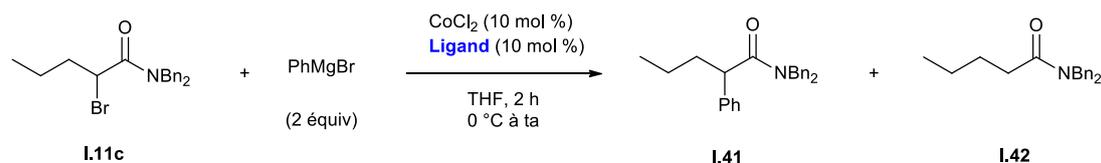
2.4.3. Choix du ligand

Afin d'optimiser le couplage, l'influence des ligands a été étudiée. Suite aux résultats prometteurs obtenus avec la **TMCD** (Tableau 13, entrée 1), l'action d'une autre diamine sur le couplage a été évaluée. Lorsque la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (**TMEDA**) a été utilisée à la place de la **TMCD**, une conversion totale du bromoamide **I.11c** a été observée. Cependant, un rapport peu encourageant **I.41/I.42** de 58:42 a été mesuré. Suite à ce faible rapport, aucune purification du mélange **I.41/I.42** n'a été effectuée (Tableau 14, entrée 2). La 2,2'-bipyridine a ensuite été testée. Ce ligand a permis une conversion totale de l'amide **I.11c**, cependant, le mélange obtenu est en défaveur du produit de couplage désiré puisque le rapport **I.41/I.42** est de 23:77 (Tableau 14, entrée 3). Des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ont également été testés.⁷⁵ L'utilisation de 1,3-dimésitylimidazolin-2-ylidène (**IPr**) a permis de consommer entièrement l'amide de départ générant un mélange produit de couplage/produit de déshalogénéation dans un rapport de 50:50 (Tableau 14, entrée 4). Le ligand NHC moins encombré 1,3-dicyclohexylimidazolin-2-ylidène (**ICy**) n'a pas permis d'améliorer le rapport **I.41/I.42** (29:71) (Tableau 14, entrée 5). Un ligand de type alcène, le 4-fluorostyrène⁷⁶ a également été ajouté dans le milieu et n'a pas permis une conversion totale de l'amide **I.11c** (Tableau 14, entrée 6). Des ligands diphosphines ont ensuite été évalués comme le diphénylphosphinéthane (**dppe**) qui a permis une conversion totale de l'amide **I.11c** et l'obtention d'un mélange **I.41/I.42** dans un rapport de 68:32 en faveur du produit de couplage (Tableau 14, entrée 7). L'emploi de la diphénylphosphine benzène (**dppBz**) a, en revanche, inhibé la réaction et l'amide **I.11c** a été récupéré totalement (Tableau 14, entrée 8). Ce résultat est assez surprenant et

⁷⁵ Exemple d'utilisation de ligand NHC en couplages croisés catalysés au cobalt: Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565-1567.

⁷⁶ Korn, T. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2947-2951.

aucune explication ne peut être avancée pour le moment. Notre intérêt s'est également porté sur des ligands de type diphosphines à large angle de morsure⁷⁷ comme le bis[(2-diphénylphosphine)phényl]éther (DPEphos) qui s'est montré inefficace puisqu'il n'a pas permis de convertir complètement l'amide **I.11c** (Tableau 14, entrée 9). Le 4,5-bis(diphénylphosphine)-9,9-diméthylxanthène (XantPhos), plus rigide et ayant un angle de morsure plus grand que le DPEphos, a été utilisé et a assuré une conversion complète du substrat de départ **I.11c** en un mélange **I.41**/**I.42** dont le rapport est largement en faveur de **I.41** (92 :8) (Tableau 14, entrée 10). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit de couplage **I.41** a été isolé avec un rendement de 70%.



Entrée	Ligand	Conversion ^a	I.41/I.42 ^a	I.41 ^b
1	TMCD	100%	85:15	58%
2	TMEDA	100%	58:42	-
3	bipyridine	100%	23:77	-
4	IPr	100%	50:50	-
5	ICy	100%	29:71	-
6	fluorostyrène	74%	57:43	-
7	dppe	100%	68:32	-
8	dppBz	0%	-	-
9	DPEphos	58%	60:40	-
10	XantPhos	100%	92:8	70%

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

⁷⁷ a) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769. b) Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895-904. c) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.

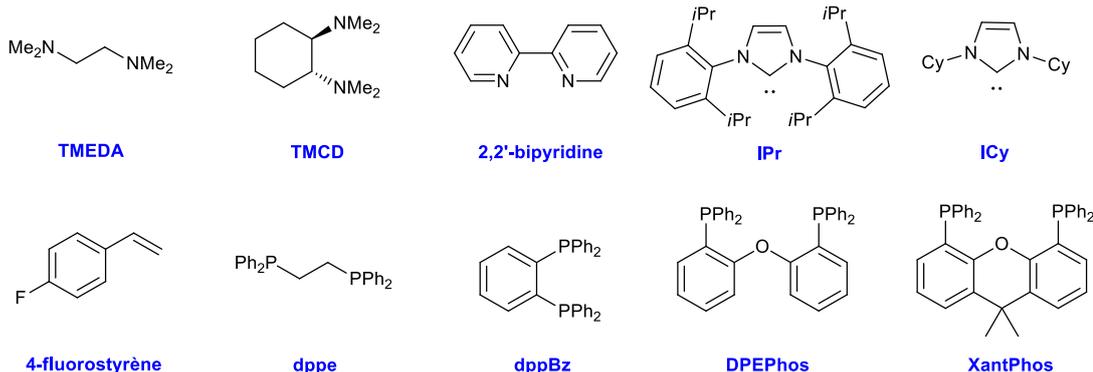
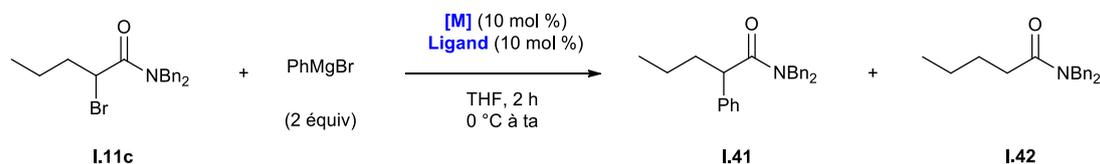


Tableau 14

Ainsi, parmi les différents ligands testés en combinaison avec le CoCl_2 , la TMCD et le XantPhos ont conduit aux meilleurs rendements en produit de couplage.

2.4.4. Choix du complexe métallique

Afin de montrer que seul le CoCl_2 et non des traces d'autres métaux catalyse la réaction, le couplage a également été réalisé en utilisant le dichlorure de cobalt à 99.999% contre 98% pour le complexe métallique utilisé précédemment en présence de XantPhos. Le produit **I.41** désiré a été obtenu avec un rendement de 68% comparable au 70% obtenu avec le dichlorure de cobalt à 98% (Tableau 15, entrée 3). Une source de cobalt(III), le cobalt triacétylacétonate ($\text{Co}(\text{acac})_3$), a également été utilisée en présence de XantPhos ou de TMCD. Avec ce sel de cobalt, une conversion totale en **I.11c** a été obtenue mais les rapports **I.41/I.42** ne sont pas satisfaisants (respectivement 65:35 et 10:90) (Tableau 15, entrées 4 et 5). La variation des complexes métalliques confirme que le dichlorure de cobalt et le XantPhos forment le meilleur système catalytique pour ce couplage croisé.



Entrée	[M]	Ligand	Conversion ^a	I.41/I.42 ^a	I.41 ^b
1	CoCl_2	XantPhos	100%	92:8	70%
2	CoCl_2	TMCD	100%	85:15	58%
3	CoCl_2^c	XantPhos	100%	91:9	66%
4	$\text{Co}(\text{acac})_3$	XantPhos	100%	65:35	-
5	$\text{Co}(\text{acac})_3$	TMCD	100%	10:90	-

a) Déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. b) Rendement isolé. c) CoCl_2 pur à 99.999%

Tableau 15

Dans le but d'optimiser davantage les conditions de couplage, notre intérêt s'est porté sur l'utilisation d'un catalyseur pré-formé de dichlorure de cobalt et de XantPhos.

Le complexe **I.43** a été synthétisé⁷⁸ quantitativement à partir de CoCl₂ et de XantPhos puis a été engagé pour réaliser le couplage entre **I.11c** et le bromure de *para*-tolylmagnésium. Une conversion totale de **I.11c** a été obtenue, conduisant cependant à un rapport **I.44/I.42** de 1:1. Suite à ce résultat, le rendement en **I.44** n'a pas été déterminé (Schéma 49).

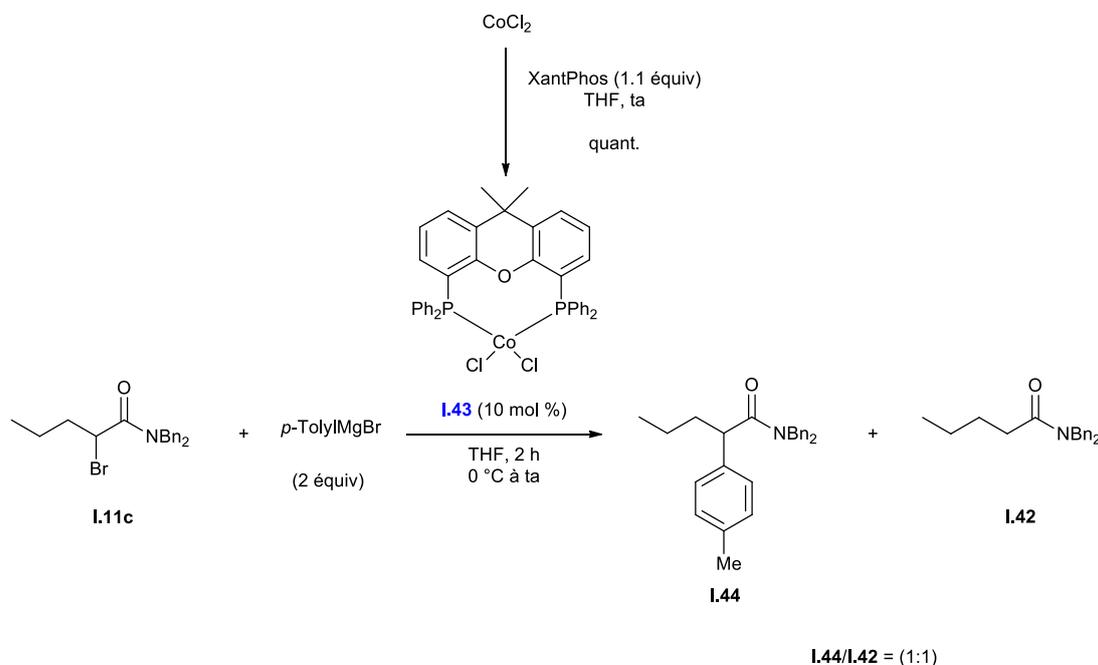


Schéma 49

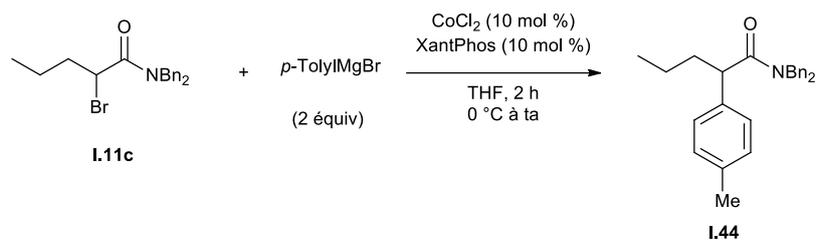
2.4.5. Autres optimisations

Plusieurs paramètres ont été étudiés (concentration, température, vitesse d'addition du Grignard, nature de l'atome d'halogène) afin d'optimiser les conditions opératoires. Cette série d'optimisation a été réalisée avec le bromure de *p*-tolylmagnésium en utilisant 10 mol % de CoCl₂ et 10 mol % de XantPhos.

- Influence de la concentration

A une concentration en amide supérieure à 0.5 M, le milieu devient hétérogène et ne permet pas une conversion totale de **I.11c**. A une concentration de 0.2 M, une conversion totale en **I.11c** a été obtenue et le produit de couplage **I.44** a été isolé avec un rendement de 67% (Tableau 16, entrée 1). Pour une concentration de 0.1 M, l'amide **I.11c** a été complètement consommé pour conduire au produit d'arylation avec un rendement de 68% (Tableau 16, entrée 2). Quand le milieu a été dilué deux fois, la conversion en **I.11c** a chuté à 34% (Tableau 16, entrée 3) et quand le milieu a été dilué dix fois, une conversion faible de seulement 9% a été obtenue (Tableau 16, entrée 4). Comme le montre le tableau 16, la concentration ayant donnée les meilleurs résultats en produit de couplage est comprise entre 0.1 M et 0.2 M.

⁷⁸ Grutters, M. M. P.; Müller, C.; Vogt, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7414-7415.



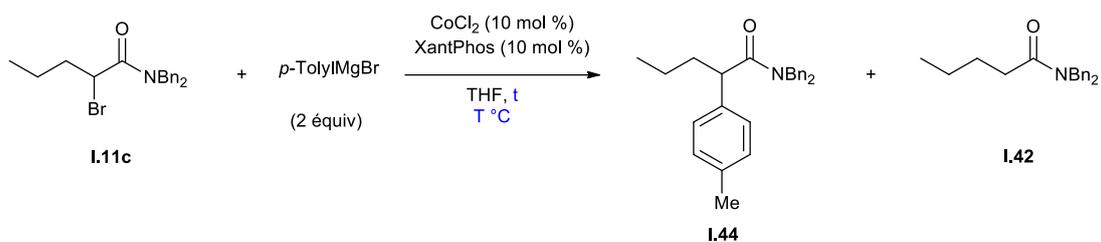
Entrée	[I.11c]	Conversion ^a	I.44 ^b
1	0.2 M	100%	67%
2	0.1 M	100%	68%
3	0.05 M	34%	-
4	0.01 M	9%	-

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

Tableau 16

- Influence de la température

Pour tous les essais précédents, l'addition du réactif de Grignard a été réalisée à 0 °C puis la température du milieu réactionnel a été remontée à 20 °C (Tableau 17, entrée 1). Afin d'évaluer l'influence de la température sur la réaction, tant en terme de conversion de **I.11c** qu'en terme de sélectivité (produit de couplage/produit de déshalogenation), une étude de la variation de la température a été effectuée. Un chauffage à 40 °C après l'addition du réactif de Grignard à 0 °C a fourni un résultat similaire au couplage réalisé à température ambiante après que l'addition ait été effectuée à 0 °C (Tableau 17, entrée 2). Lorsque le réactif de Grignard a été ajouté à 40 °C, une plus grande proportion de produit de déshalogenation **I.42** a été formée (**I.44/I.42** = 79:21), certainement en raison d'un échange brome/magnésium favorisé à plus haute température (Tableau 17, entrée 3). Dans le but de limiter la formation de **I.42** au profit du produit de couplage **I.44**, un abaissement de la température a été effectué à -10 °C, cependant un résultat semblable à celui obtenu à température ambiante a été observé (Tableau 17, entrée 4). En revanche, travailler à plus basse température (-40 °C et -78 °C) a nui à la conversion de **I.11c** (80% et 25% respectivement) sans amélioration du rapport **I.44/I.42** (Tableau 17, entrées 5 et 6). Ainsi, un chauffage ou une baisse de température n'a pas permis d'améliorer le rapport **I.44/I.42**. Les résultats ci-dessous montrent qu'un bon rendement est obtenu lorsque la réaction est menée à température ambiante (2 h) après avoir ajouté le réactif de Grignard à 0 °C. Ces conditions simples à mettre en place ont donc été retenues pour la suite de l'étude.



Entrée	Température	Temps de réaction	Conversion ^a	I.44/I.42 ^a	I.44 ^b
1	0 à 20 °C	2 h	100%	89:11	68%
2	0 à 40 °C	2 h	100%	90:10	68%
3	40 °C	2 h	100%	79:21	49%
4	-10 °C	6 h	100%	91:9	67%
5	-40 °C	17 h	80%	90:10	54%
6	-78 °C	7 h	25%	79:21	-

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

Tableau 17

- Influence de la vitesse d'addition du réactif de Grignard

Pour certains couplages, la vitesse d'addition de l'espèce organométallique peut être importante. C'est pourquoi l'addition du réactif de Grignard dans le milieu réactionnel a été réalisée par l'intermédiaire d'un pousse-seringue (débit: 5 mL.h⁻¹) par rapport à un goutte-à-goutte manuel plus rapide et moins régulier (

Schéma 50). Dans ces conditions, une conversion totale en **I.44** a été obtenue mais un rapport moyen **I.44/I.42** de 79:21 a été mesuré montrant qu'une addition lente n'est pas nécessaire dans ce cas.

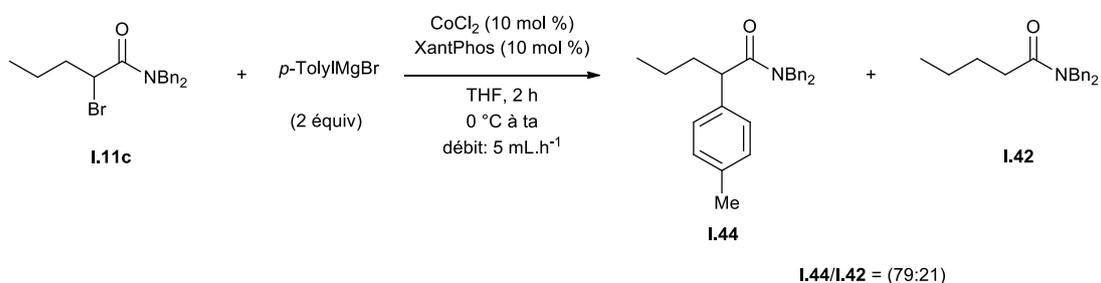


Schéma 50

- Montée en échelle

La réaction a été conduite sur un gramme d'amide **I.11c** (1.03 g, 2.85 mmol) et le produit de couplage **I.41** a été obtenu avec un rendement de 66% (668 mg, 1.88 mmol) comparable à celui obtenu sur une plus petite échelle (70 mg, 0.2 mmole) (Schéma 51).

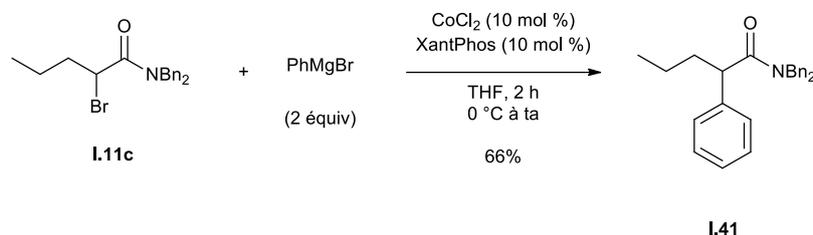


Schéma 51

- Influence de l'atome d'halogène

L'amide α -chloré **I.11a** a été mis en présence du bromure de phénylmagnésium dans les conditions réactionnelles appliquées au composé bromé **I.11c** (CoCl₂/XantPhos, 2 équiv de PhMgBr) et le produit **I.41** a été obtenu avec un rendement de 45%. La réaction est donc compatible avec des amides α -chlorés avec un rendement toutefois plus faible (Schéma 52).

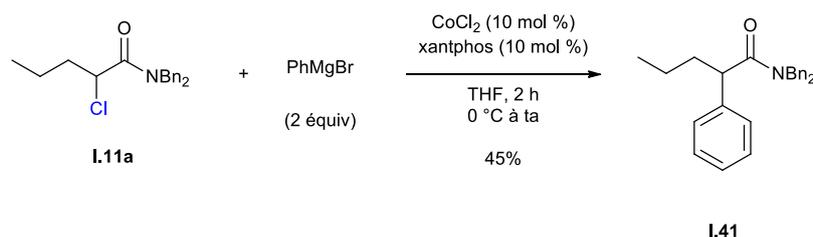


Schéma 52

2.4.6. Bilan

Suite à l'étude d'optimisation du couplage entre un α -bromoamide et un réactif de Grignard aromatique (PhMgBr et *p*-tolylMgBr) un système catalytique composé de dichlorure de cobalt et de XantPhos (10 mol % chacun) a été mis au point et a permis d'obtenir un rapport produit de couplage/produit de déshalogénéation largement en faveur du produit de couplage. Ce bon rapport se traduit par l'obtention des amides α -arylés avec de bons rendements (autour de 70%). Malgré la toxicité du complexe de cobalt, les conditions opératoires sont :

- Simples car les réactifs composant le système catalytique (CoCl₂/XantPhos) sont commerciaux
- Peu coûteuses⁷⁹ car le catalyseur utilisé est abondant
- Douces car la réaction se fait à température ambiante
- Faciles à mettre en œuvre car la réaction est conduite à température ambiante et ne nécessite pas d'addition lente (pousse-seringue)

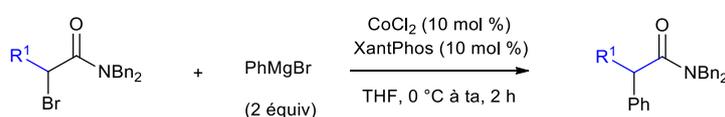
⁷⁹ Le XantPhos est tout de même commercialisé à 152.50€ les 5 grammes sur www.sigmaaldrich.com le 02/10/2018.

2.5. Généralisation de la réaction

Pour élargir le champ d'application de l' α -arylation d'amides par couplage croisés, des amides diversement substitués ont été testés en utilisant les conditions de couplage mises au point précédemment.

2.5.1. Variation des substrats

L'influence du groupe R^1 des amides α -bromés sur le couplage a d'abord été évaluée. L'amide **I.3a** dont le groupe R^1 est un méthyle, a permis d'accéder au composé **I.45** avec un rendement de 51% (Tableau 18, entrée 1). En présence de deux groupements méthyles en α de l'amide, la formation exclusive du produit de déshalogénéation correspondant a été obtenue (Tableau 18, entrée 2). L'encombrement stérique généré par les deux groupements méthyles de l'amide **I.5** semble être trop important pour que l'arylation se produise. Cependant, avec l'amide α -bromé **I.6** comportant un groupement *isopropyle* encombrant en α , le produit arylé **I.46** a été obtenu avec un rendement de 52% (Tableau 18, entrée 3). Un groupement allyle en position R^1 a également été toléré dans les conditions de couplage, cependant **I.47** a été formé avec un rendement faible de 34% (Tableau 18, entrée 4). La double liaison terminale présente dans l'amide de départ **I.7** pourrait complexer le catalyseur de cobalt et ainsi réduire son efficacité. L'amide α -bromé **I.2** comportant un azoture terminal a été engagé dans le couplage formant un mélange de produit de couplage et de produit de déshalogénéation (42:58) qui n'a pas pu être séparé (Tableau 18, entrée 5). L'arylation en position α de l'amide bromé **I.4** comportant un groupement phényle ($R^1=Ph$) n'a pas été permise et seul le produit de déshalogénéation a été obtenu (Tableau 18, entrée 6). Avec un benzyle comme groupement R^1 , le produit de couplage **I.48** a été obtenu avec un bon rendement de 77% avec néanmoins une impureté qui reste présente après purification (Tableau 18, entrée 7). Lorsque R^1 est un *para*-fluorobenzyle, le produit de couplage **I.49** a été isolé avec un rendement plus faible (47%) (Tableau 18, entrée 8). La compatibilité avec un groupement thiénylyle a été également étudiée et le produit **I.50** a été obtenu avec un bon rendement de 76%, cependant il est contaminé par une impureté qui n'a pas pu être identifiée (Tableau 18, entrée 9). Cette étude de la variation des groupements R^1 a montré que les rendements étaient modestes (autour de 50%) et la sensibilité du couplage à l'encombrement stérique était importante. Cependant, la formation de **I.50** prouve que les conditions réactionnelles utilisées tolèrent la présence d'un groupement hétéroaromatique.



Entrée	Substrats	Produits
1	 I.3a	 I.45 (51%)

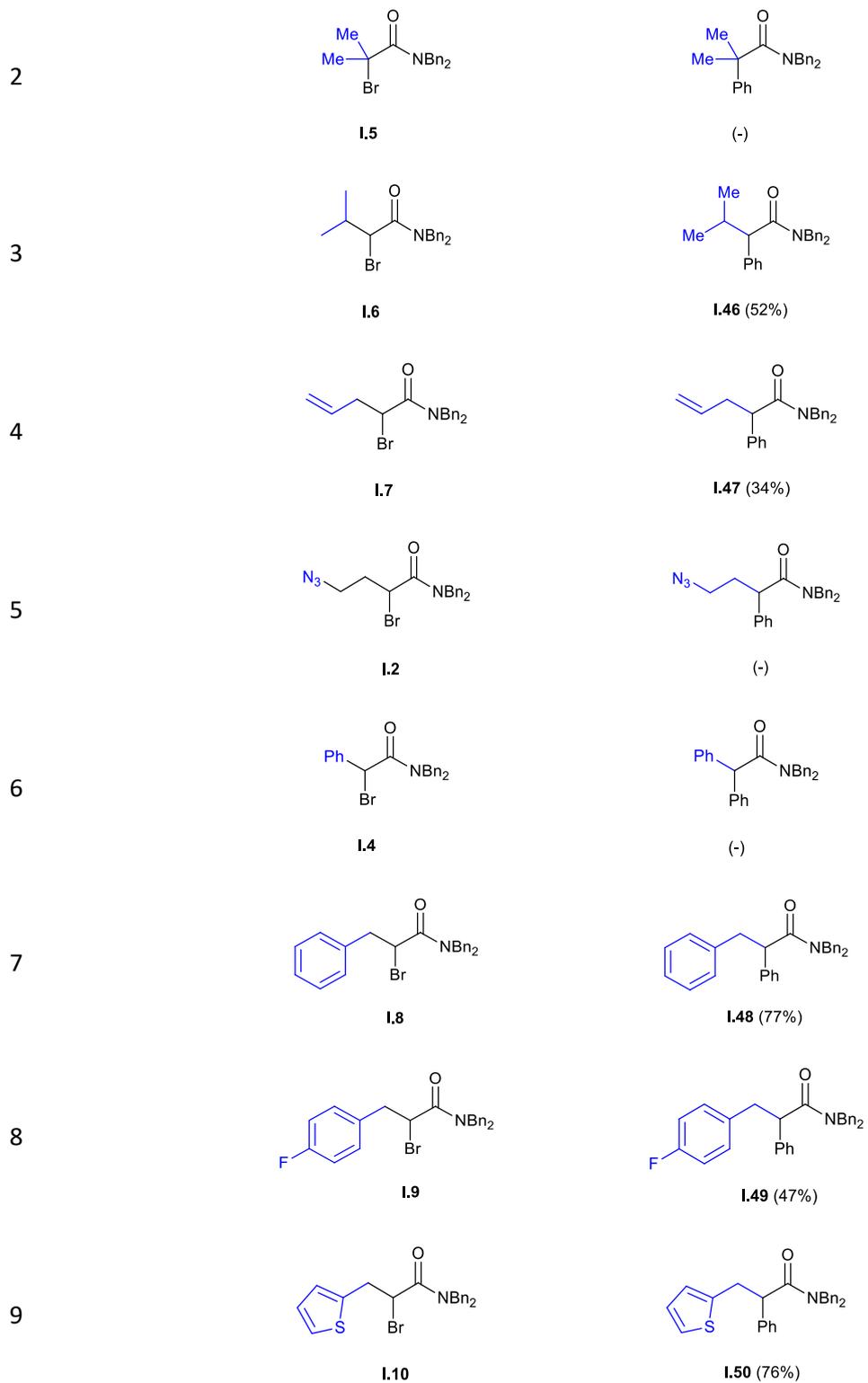


Tableau 18

Compte tenu de l'importance du fluor en chimie médicinale, nous nous sommes intéressés à l'arylation d' α -bromo- α,α -difluoroacétamides. Les deux substrats préalablement synthétisés (**I.24** et **I.25**) (Schéma 53) ont été engagés dans la réaction de couplage. Dans les deux cas, seul le produit de déshalogénéation a été obtenu (Schéma 53). L'équipe d'Ando ayant réalisé l'arylation de ce type d'amides par un couplage de Negishi catalysé au nickel,³⁶ il serait donc intéressant de tester des organozinciques en présence d'un catalyseur de cobalt.

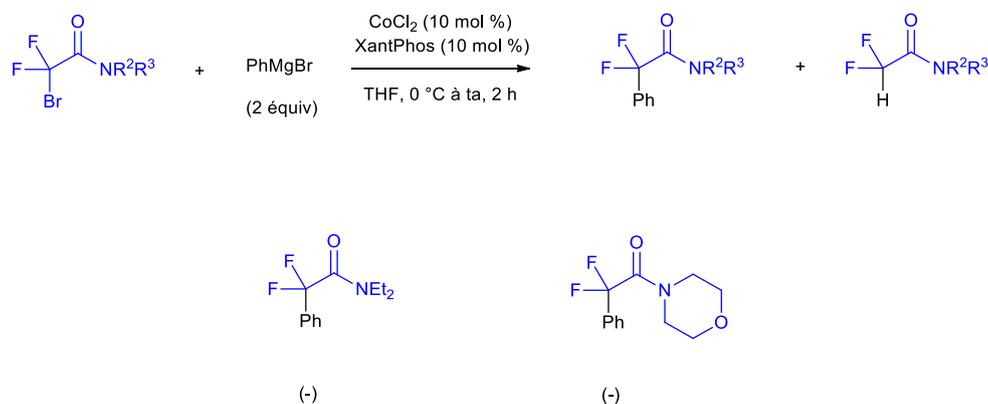
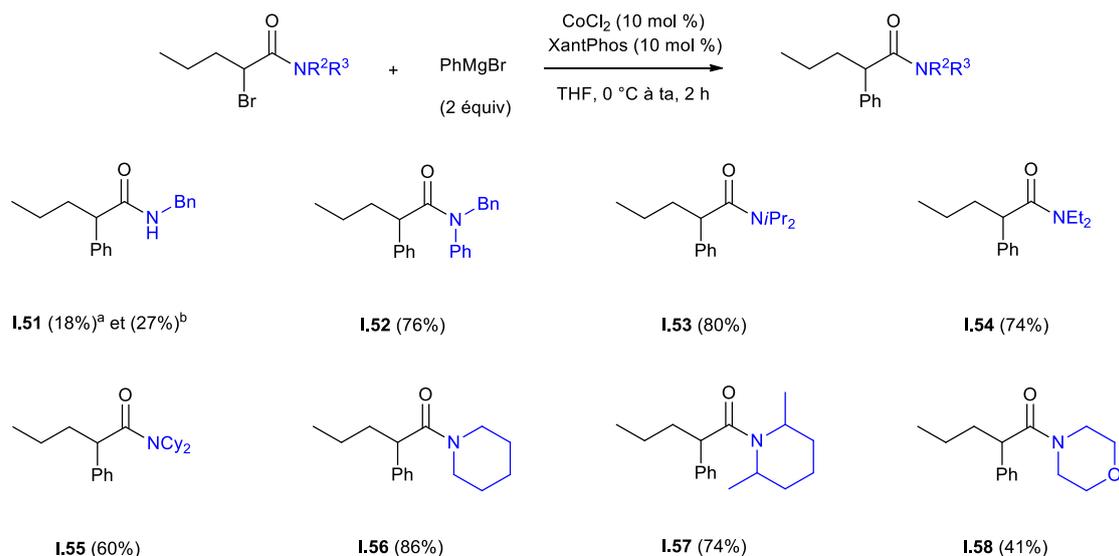


Schéma 53

Une variation des groupements portés par l'atome d'azote a ensuite été effectuée. Un amide secondaire benzylé a été mis en présence de 2 équivalents de bromure de phénylmagnésium et du système catalytique $\text{CoCl}_2/\text{XantPhos}$. Dans ces conditions, l'amide **I.51** a été formé avec un rendement faible de 18%. Ce résultat pourrait être dû à la déprotonation de l'amide secondaire par le réactif de Grignard. La consommation d'un équivalent du réactif de Grignard pourrait entraîner une chute de la réactivité. Trois équivalents de bromure de phénylmagnésium ont alors été ajoutés, et, dans ce cas, le rendement a été légèrement augmenté à 27%. En revanche, dans le cas des amides tertiaires, les rendements sont bons. L'amide dérivé de l'aniline a été α -arylé et le produit de couplage **I.52** a été isolé avec un bon rendement de 76%. Des amides N,N -dialkylés ont été engagés dans la réaction de couplage pour former les produits de couplage correspondants. Un bon rendement en produit d'arylation **I.53** a été obtenu dans le cas de l'amide N,N -diisopropyle (80%) et l'amide α -arylé **I.54** N,N -diéthyle a été formé avec un rendement comparable de 74%. Un rendement un peu plus faible de 60% a été obtenu dans le cas de la N,N -cyclohexylamide **I.55**. La réaction d'arylation a également eu lieu avec des amides comportant une pipéridine non substituée ou 2,6-disubstituée et les produits de couplage **I.56** et **I.57** ont été respectivement synthétisés avec des rendements de 86% et 74%. L'amide **I.58** possédant un motif morpholine a pu être formé avec un rendement plus faible de 41%, ceci pouvant s'expliquer par la coordination du cobalt par les doublets non liants de l'azote et de l'oxygène de la morpholine inhibant ainsi son activité catalytique (Schéma 54). La diversification des groupements portés par l'atome d'azote des amides α -bromés a révélé que la fonctionnalisation des amides secondaires était difficile mais que la fonctionnalisation d'une variété d'amides tertiaires était efficace dans les conditions utilisées.



a) avec 2 équiv de PhMgBr. b) avec 3 équiv de PhMgBr.

Schéma 54

L'amide **I.19** possédant des groupements *N*-benzyle et *N*-tosyle sur l'atome d'azote a été engagé dans le couplage. La formation de l'amide α -arylé **I.59** n'a pas été observée, mais un mélange constitué de l'amide de départ déshalogéné **I.60** et du produit de couplage détosylé **I.61** a été obtenu (Schéma 55). L'obtention de l'amide détosylé **I.51** est assez surprenante, le groupement *N*-tosyle est assez difficile à couper. Le mécanisme de formation de ce composé n'a pas été établi mais cette transformation intéressante pourrait faire l'objet d'études ultérieures.

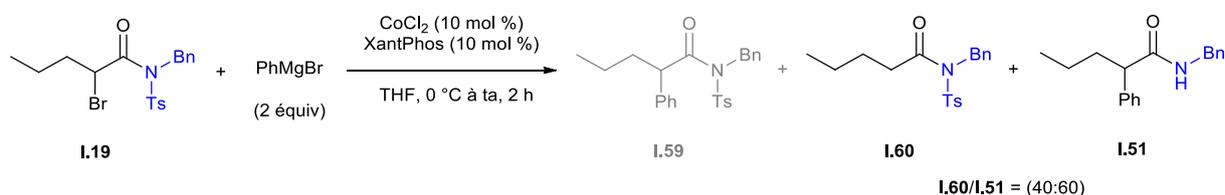


Schéma 55

Les amides de Weinreb présentent un fort intérêt synthétique car ils sont les précurseurs potentiels d'une variété de composés pouvant être obtenus par addition d'un nucléophile. Ainsi, l'arylation de l'amide **I.23** pourrait être intéressante, la principale difficulté étant d'éviter l'attaque nucléophile du réactif de Grignard sur l'amide et de privilégier la réaction de couplage. Lorsque l'amide **I.23** a été engagé, dans les conditions réactionnelles (0 °C à ta), une conversion totale de **I.23** a été observée mais un mélange complexe a été formé. L'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel n'a pas permis de déterminer un rapport entre ces différents produits. Il est possible que ce mélange de produits soit composé du produit de couplage **I.61**, du produit de déshalogéné **I.62**. On peut également supposer qu'en présence du réactif de Grignard, les cétones **I.63** et **I.64** résultant de la condensation du réactif de Grignard sur les amides α -arylé ou déshalogéné soient formées (Schéma 56). Afin d'améliorer la chimiosélectivité de la réaction, la température a été baissée à 0 °C et à -40 °C mais aucune amélioration de la sélectivité de la réaction n'a été observée.

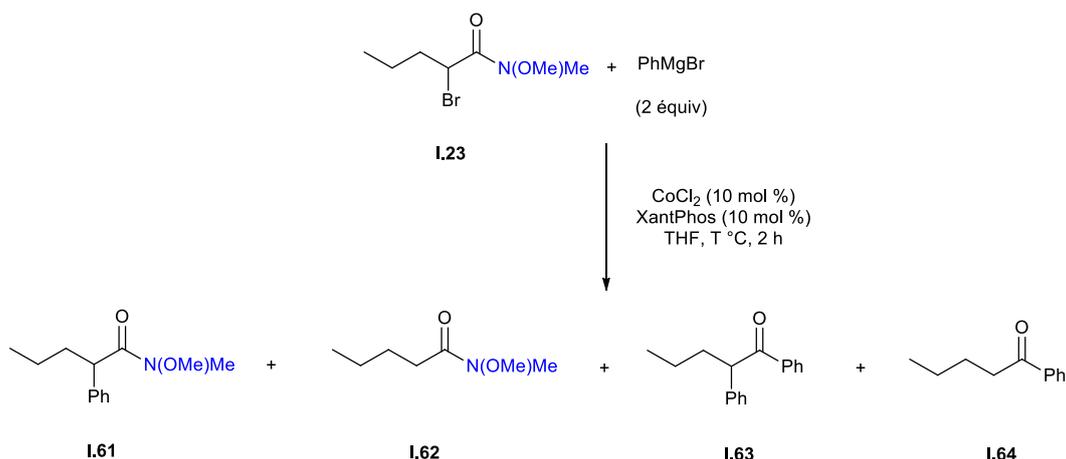


Schéma 56

- Arylation d' α -bromolactames

L' α -fonctionnalisation de lactames pourrait être intéressante car ce sont des précurseurs de pyrrolidines et de pipéridines substituées en C3 qui constituent des briques moléculaires d'intérêt. Les conditions réactionnelles permettant d' α -aryler les amides linéaires ont été transposées à l'arylation des α -bromolactames. C'est ainsi que le γ -lactame **I.65** et le δ -lactame **I.66** ont pu être formés avec des rendements respectifs de 56 et 51% (Schéma 57). L'arylation des γ - et δ -lactames est une plus-value pour l' α -arylation d'amides même si les rendements en produits d'arylation sont modestes.

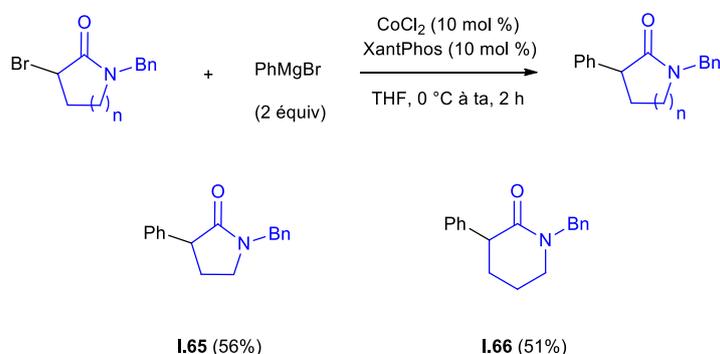
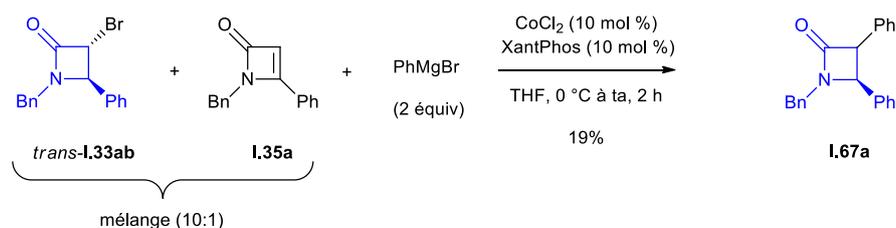


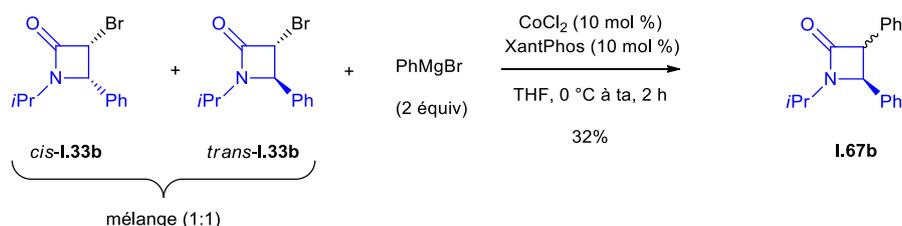
Schéma 57

L'arylation d' α -bromo- β -lactames a ensuite été envisagée. Cependant, la synthèse et la purification des substrats de départ se sont révélées difficiles (Schéma 45 et Schéma 46) et nous n'avons pu obtenir qu'un mélange de lactame α -bromé *trans*-**I.33a** et de son homologue insaturé **I.35a**. Le mélange a cependant été traité par le bromure de phénylmagnésium dans les conditions réactionnelles. Si le produit de couplage **I.67a** a bien été formé sous la forme d'un seul diastéréoisomère dont la configuration relative n'a pas été déterminée, il a été isolé avec un faible rendement de 19% (Schéma 56).



Sch\u00e9ma 58

En pr\u00e9sence de PhMgBr, le m\u00e9lange des diast\u00e9roisom\u00e8res *cis*-**1.33b** et *trans*-**1.33b** a fourni le produit de couplage **1.67b** avec un rendement de 32% (Sch\u00e9ma 59). Signalons que la configuration relative des deux centres st\u00e9rog\u00e8nes n'a pas pu \u00eatre d\u00e9termin\u00e9e.



Sch\u00e9ma 59

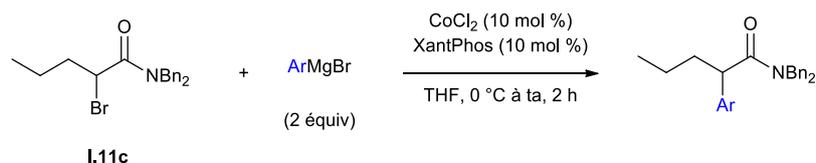
Des rendements faibles en α -aryl- β -lactames ont \u00e9t\u00e9 obtenus et une \u00e9tude plus sp\u00e9cifique de ces substrats serait n\u00e9cessaire afin d'am\u00e9liorer la fonctionnalisation des β -lactames.

2.5.2. Variation des r\u00e9actifs de Grignard aromatiques

Des couplages entre l'amide α -brom\u00e9 **1.11c** et des r\u00e9actifs de Grignard portant diff\u00e9rents substituants sur diverses positions du cycle aromatique ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s. Lorsque le bromure d'*ortho*-tolylmagn\u00e9sium a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9, le produit de couplage d\u00e9sir\u00e9 n'a pas \u00e9t\u00e9 obtenu et seul le produit de d\u00e9shalog\u00e9nation **1.42** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (Tableau 19, entr\u00e9e 1). En revanche, quand le bromure de *para*-tolylmagn\u00e9sium a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9, le produit **1.44** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 68% (Tableau 19, entr\u00e9e 2). Le syst\u00e8me semble donc sensible \u00e0 l'encombrement st\u00e9rique inh\u00e9rent au substituant en *ortho* de l'aryle Grignard. Des r\u00e9actifs de Grignard porteurs de substituants riches en \u00e9lectrons (dim\u00e9thylamine et m\u00e9thoxy en *para*) ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s sur l'amide **1.11c** et les produits α -aryl\u00e9s **1.68** et **1.69** ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s avec des rendements respectifs de 64% et 69% (Tableau 19, entr\u00e9es 3 et 4). Avec un groupement m\u00e9thoxy en *m\u00e9ta*, le r\u00e9actif de Grignard correspondant est appauvri en \u00e9lectrons par effet inductif et, il a permis d'acc\u00e9der au produit de couplage α -aryl\u00e9 **1.70** avec un rendement de 70% (Tableau 19, entr\u00e9e 5). Des r\u00e9actifs de Grignard pr\u00e9alablement synth\u00e9tis\u00e9s et comportant des substituants \u00e9lectroattracteurs comme un groupement cyano **1.39**, et trifluorom\u00e9thyle **1.37b** ont \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec **1.11c**. Dans le cas de **1.39**, le produit d' α -arylation correspondant n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 et seul le produit de d\u00e9shalog\u00e9nation **1.42** a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 (Tableau 19, entr\u00e9e 6). Une d\u00e9sactivation du catalyseur par coordination du groupement nitrile avec le centre m\u00e9tallique pourrait \u00eatre en cause. Dans le cas de **1.37b**, le produit de couplage **1.71** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 70% (Tableau 19, entr\u00e9e 7). Des aryles Grignard substitu\u00e9s par des halog\u00e8nes sont tol\u00e9r\u00e9s comme en t\u00e9moigne la formation des produits de couplage fluor\u00e9 **1.72** et chlor\u00e9 **1.73** avec des rendements respectifs de 58% et de 73% (Tableau 19, entr\u00e9es 8 et 9).⁸⁰ Le compos\u00e9 **1.73** est

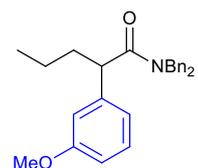
⁸⁰ Pour ces deux derniers produits, les r\u00e9actifs de Grignard utilis\u00e9s \u00e9taient en solution dans le di\u00e9thyl\u00e9ther.

intéressant car l'atome de chlore sur le noyau aromatique n'est pas réactif dans ces conditions et il peut permettre des couplages croisés ultérieurs. Le réactif de Grignard **I.40** incorporant un noyau pyridine n'a pas pu être couplé avec **I.11c** et seul le produit de déshalogénéation **I.42** a été formé (Tableau 19, entrée 10). Une limite du couplage a été la formation de produit de déshalogénéation lors de l'emploi des Grignard **I.39** avec un cyano et **I.40** avec un motif pyridine. Ceci est probablement dû à un empoisonnement du catalyseur par coordination à l'atome d'azote de ces deux réactifs de Grignard conduisant majoritairement à la formation du produit de déshalogénéation **I.42**. De plus, ces deux réactifs de Grignard sont complexés par du LiCl et une étude de l'influence de ce sel sur le couplage a été détaillée ensuite.



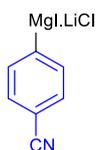
Entrée	Grignard	Produits
1		 (-)
2		 I.44 (68%)
3	 I.38b	 I.68 (64%)
4		 I.69 (69%)

5

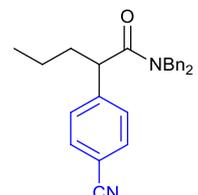


I.70 (70%)

6

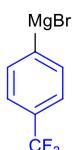


I.39

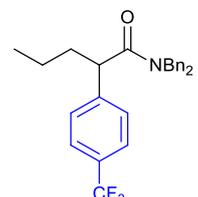


(-)

7



I.37b



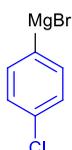
I.71 (70%)

8



I.72 (58%)

9

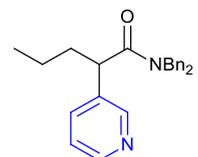


I.73 (73%)

10



I.40



(-)

Tableau 19

Au vu des résultats précédents, la nature électronique du réactif de Grignard n'a que peu d'influence sur le couplage sauf lorsqu'un groupement coordinant (pyridine ou cyano) est présent. Afin de comparer la réactivité d'un réactif de Grignard neutre avec celle d'un réactif de Grignard enrichi ou appauvri en électrons, des expériences de compétition ont été menées.

Pour cela, le bromure de *para*-fluorophénylmagnésium (appauvri en électrons) et le bromure de phénylmagnésium (neutre) ont été introduits simultanément (1 équivalent de chaque) en présence du système catalytique (CoCl₂/XantPhos 10 mol % dans le THF à 0 °C) et de l'amide **I.11c**. Le produit α -arylé **I.41** et le produit α -arylé fluoré **I.72** ont été obtenus ainsi que du produit de déshalogénéation **I.42**. La proportion des produits présents dans le milieu réactionnel a été calculée par analyse du spectre RMN ¹H du brut. Un rapport entre le produit de couplage **I.41**, le produit fluoré **I.72** et le produit de déshalogénéation **I.42**, noté **I.41/I.72/I.42** a pu ainsi être déterminé à 57:35:8 (Schéma 60).

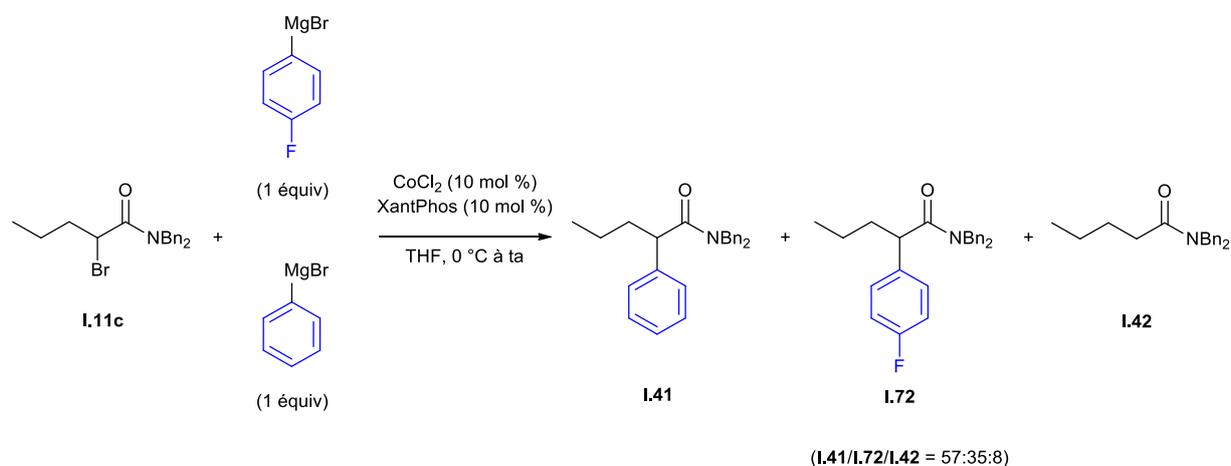


Schéma 60

Une expérience similaire a été réalisée avec un réactif de Grignard enrichi en électrons, le bromure de *para*-méthoxyphénylmagnésium en présence du bromure de phénylmagnésium (neutre). Dans ce cas, le produit de couplage **I.41** est toujours le produit majoritaire, celui-ci est accompagné du produit méthoxylé **I.69** et du produit de déshalogénéation **I.42** dans un rapport **I.41/I.69/I.42** de 53:41:6 (Schéma 61).

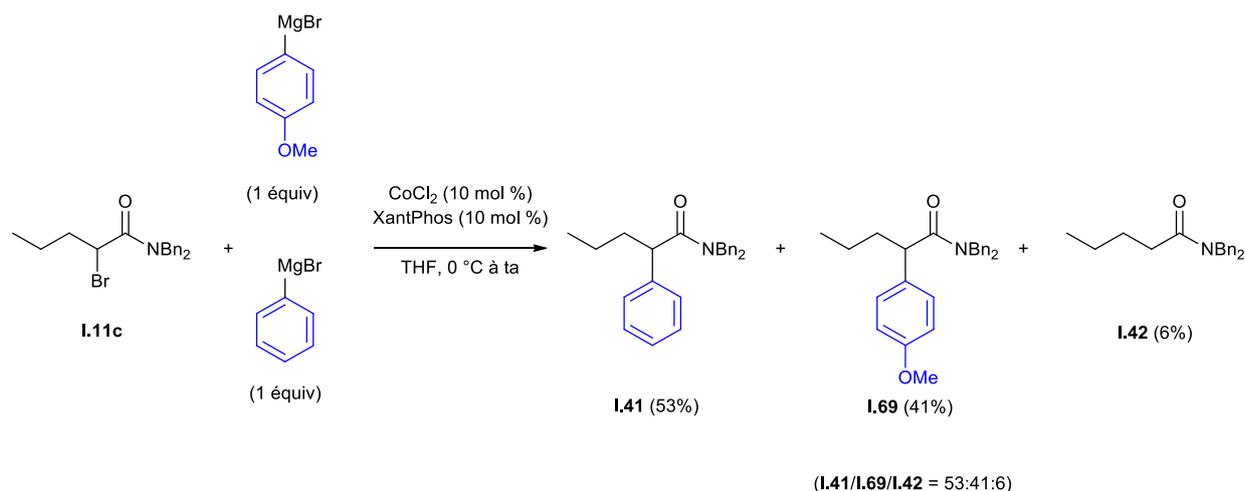
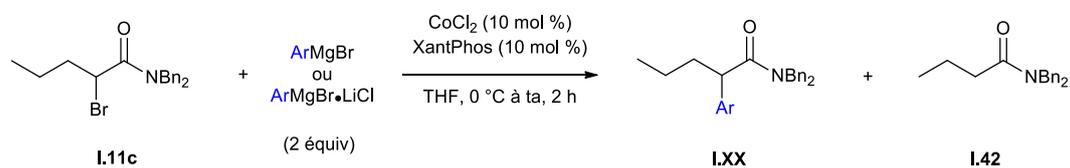


Schéma 61

Ces deux expériences de compétition confirment la tendance observée lors de la généralisation du couplage montrant que la nature électronique du réactif de Grignard a peu d'influence sur le déroulement du couplage. Dans les deux cas, c'est le réactif de Grignard neutre qui conduit au produit majoritaire.

La préparation de certains réactifs de Grignard fonctionnalisés nécessite l'ajout de LiCl conduisant à la formation de réactifs de Grignard complexés au LiCl. Afin d'étudier l'influence de LiCl sur le couplage, une comparaison entre le bromure de phénylmagnésium seul et le bromure de phénylmagnésium complexé au chlorure de lithium préalablement préparé par addition du réactif de Grignard dans une solution de LiCl dans le THF (1 équivalent chacun) a été effectuée. Pour rappel, l'utilisation du bromure de phénylmagnésium dans les conditions optimisées avait fourni le produit **I.41** avec un rendement de 70% dû à un bon rapport **I.41/I.42** de 92:8 (Tableau 20, entrée 1). En engageant le bromure de phénylmagnésium complexé par du chlorure de lithium dans le couplage, le produit α -arylé **I.41** a été obtenu avec un rendement faible de 29% dû à la formation importante de produit de déshalogénéation (rapport **I.41/I.42** de 67:33) (Tableau 20, entrée 2). Quelle que soit la nature électronique des substituants sur le réactif de Grignard, la présence de chlorure de lithium diminue le rendement en produit d'arylation. En effet, pour un réactif de Grignard comportant un groupement trifluorométhyle en *para* **I.37b**, l'amide α -arylé **I.71** avait été obtenu avec un rendement de 70% (rapport **I.71/I.42** de 95:5) (Tableau 20, entrée 3). Or, quand le même réactif de Grignard a été complexé par du chlorure de lithium (**I.37a**), le rapport **I.71/I.42** a été mesuré à 83:17 et le produit de couplage **I.71** a été formé avec un rendement faible de 41% (Tableau 20, entrée 4). De même, avec un Grignard aromatique enrichi en électrons comportant un groupement *N,N*-diméthylamine en *para* **II.38b**, le rapport entre le produit de couplage **I.68** et le produit de déshalogénéation **I.42** a été mesuré à 90:10 en absence de chlorure de lithium (Tableau 20, entrée 5) pour un rendement de 64% en produit d'arylation **I.68**. La présence de sel de lithium a rendu le couplage moins sélectif en produit de couplage puisque le rapport **I.68/I.42** a été de 81:19 et le rendement de **I.68** a été abaissé à 48% (Tableau 20, entrée 6). Ces résultats montrent qu'avec le chlorure de lithium, le rendement en produit de couplage est diminué dû à la formation plus importante du composé de déshalogénéation **I.42**. Pour rappel, la formation du produit de

déshalogénéation **I.42** pourrait venir de la magnésiation de l'amide **I.11c** par échange brome/magnésium avec le réactif de Grignard et protonation de l'énolate de magnésium résultant lors du traitement aqueux. La complexation du LiCl aurait pour effet de rendre le réactif de Grignard plus soluble et pourrait ainsi favoriser la réaction non souhaitée d'échange Br/Mg formant le produit de déshalogénéation.



Entrée	ArMgX ou ArMgX.LiCl	I.XX/I.42	I.XX
1		92:8	I.41 (70%)
2		67:33	I.41 (29%)
3		95:5	I.71 (70%)
	I.37b		
4		83:17	I.71 (41%)
	I.37a		
5		90:10	I.68 (64%)
	I.38b		
6		81:19	I.68 (48%)
	I.38a		

Tableau 20

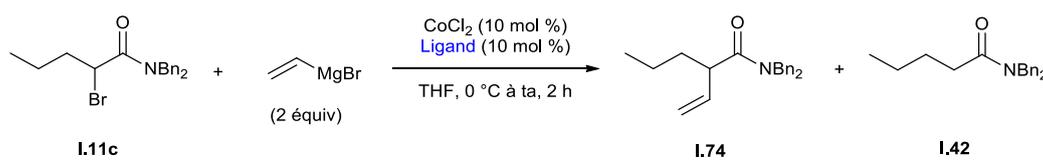
2.5.3. Réactifs de Grignard vinyliques

2.5.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Une optimisation des conditions réactionnelles pour réaliser le couplage entre le bromure de vinylmagnésium et l'amide **I.11c** a été conduite. Divers paramètres ont été étudiés, notamment la température et la nature du ligand.

- Variation du ligand

Avec le ligand XantPhos, une conversion totale de **I.11c** a été obtenue et le produit de vinylation **I.74** a été isolé avec un rendement de 57% (Tableau 21, entrée 1). Quand la réaction de couplage est réalisée avec la dppe (bis(diphénylphosphino)éthane), la conversion de **I.11c** a été totale mais le rapport produit souhaité/produit déshalogéné **I.74/I.42** a cependant été de 46:54 (Tableau 21, entrée 2). Une monophosphine, la tricyclohexylphosphine, a également été testée et le produit de déshalogénéation **I.42** a été obtenu très majoritairement (rapport **I.74/I.42** de 5:95) (Tableau 21, entrée 3). La tétraméthylcyclohexanediamine (TMCD) a également été utilisée, permettant une conversion totale de **I.11c** et l'obtention d'un mélange **I.74/I.42** dans un rapport 16:84 (Tableau 21, entrée 4). Au vu des résultats ci-dessous, le meilleur ligand semble être le XantPhos.



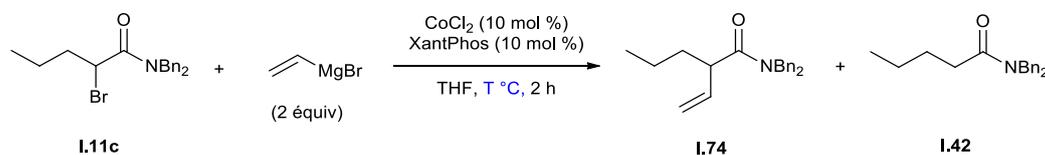
Entrée	Ligand	Conversion	I.74/I.42	I.74
1	XantPhos	100%	83:17	57 %
2	dppe	100%	46:54	-
3	PCy_3	100%	5:95	-
4	TMCD	100%	16:84	-

Tableau 21

- Variation de la température

Afin de limiter la formation du produit de déshalogénéation **I.42**, une baisse de la température a été effectuée. Quand le réactif de Grignard a été ajouté à 0 °C et que la température a été remontée à l'ambiante, l'amide **I.74** a été obtenu avec un rendement de 57 %, le rapport **I.74/I.42** étant de 83:17 (Tableau 22, entrée 1). Une température maintenue à 0 °C tout au long de la réaction a permis d'obtenir un mélange amide **I.74**/produit de déshalogénéation **I.42** de 87:13 permettant d'isoler **I.74** avec un rendement de 58 % (Tableau 22, entrée 2). De façon surprenante, une baisse de la température à -10 °C a eu un effet néfaste sur le rapport produit de couplage/produit de déshalogénéation qui a été quantifié à 74:26 (Tableau 22, entrée 3). En revanche, en réalisant le couplage à une température de -40 °C, une excellente sélectivité en faveur du produit de couplage a été observée (rapport **I.74/I.42** de 95:5) sans pour autant améliorer significativement le rendement

en **I.75** (63%) (Tableau 22, entrée 4). Même si l'effet positif de l'abaissement de la température est faible, la suite de l'étude du couplage avec différents réactifs de Grignard vinyliques a été conduite à -40 °C.



Entrée	Température	Conversion	I.74/I.42	I.74
1	0 °C à ta	100%	83:17	57%
2	0 °C	100%	87:13	58%
3	-10 °C	100%	74:26	-
4	-40 °C	100%	95:5	63%

Tableau 22

2.5.3.2. Variation des Grignard vinyliques

Différents réactifs de Grignard vinyliques ont été engagés dans le couplage. Le bromure d'isopropénylmagnésium a permis d'obtenir le produit **I.75** avec un rendement de 69%. Il est à noter que l'encombrement stérique généré par le méthyle en α du réactif de Grignard ne gêne pas la formation du produit de couplage. D'autres réactifs de Grignard comme le bromure de 1-propénylmagnésium et le bromure de 2-méthyl-1-propénylmagnésium ont été engagés, permettant d'obtenir les composés **I.76** et **I.77** avec des rendements respectifs de 89% et 68% respectivement (Schéma 62).

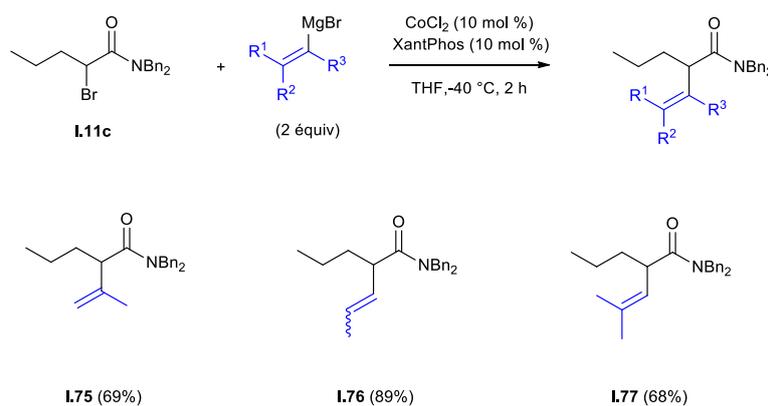


Schéma 62

2.5.4. Utilisation de Grignard acétyléniques

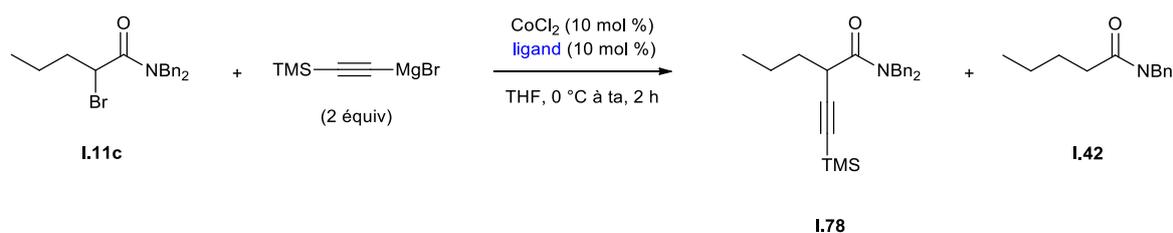
Afin de diversifier les réactifs de Grignard utilisés pour réaliser le couplage, des Grignard acétyléniques ont été testés.

2.5.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Le bromure de triméthylsilylacétylène magnésium a été formé par déprotonation du triméthylsilylacétylène en présence de bromure d'éthylmagnésium. Avant d'être engagé dans la réaction de couplage, sa concentration a été déterminée par dosage colorimétrique.⁷²

- Influence du ligand

Plusieurs ligands ont été testés, dont deux ligands phosphines à large angle de morsure, le XantPhos et le DPEPhos, ainsi qu'une diamine, la TMCD. A température ambiante, en utilisant le XantPhos comme ligand, une conversion totale de l'amide **I.11c** a été observée conduisant à un mélange de **I.78** et de **I.42** dans un rapport **I.78/I.42** de 45:55 déterminé par analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel (Tableau 23, entrée 1). Signalons qu'avec la DPEPhos et la TMCD, l'amide **I.11c** a été exclusivement transformé en produit déshalogéné **I.42** (Tableau 23, entrées 2 et 3).

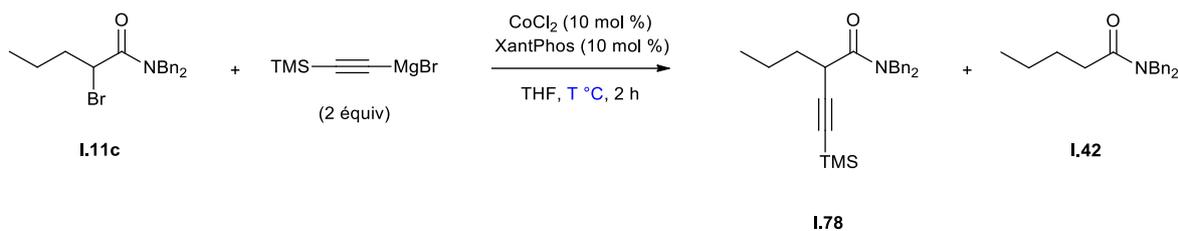


Entrée	Ligand	Conversion	I.78/I.42
1	XantPhos	100%	45:55
2	DPEPhos	100%	0:100
3	TMCD	100%	0:100

Tableau 23

- Influence de la température

L'influence de la température sur la sélectivité du couplage a été examinée. Pour rappel, quand le réactif de Grignard est ajouté à 0 °C et que le milieu est remonté à température ambiante, une conversion totale de l'amide **I.11c** en un mélange **I.78/I.42** dans un rapport légèrement en faveur de **I.42** a été obtenue (Tableau 24, entrée 1). Quand la réaction a été conduite à 0 °C, une conversion partielle de l'amide **I.11c** a été observée (74%) avec cependant un rapport entre produit souhaité **I.78** et produit de déshalogénéation **I.42** amélioré (84:16). Ceci a permis d'isoler le produit de couplage **I.78** avec un rendement de 31% (Tableau 24, entrée 2). A -20 °C, une conversion de 45% de **I.11c** a été obtenue et le rapport **I.78/I.42** a été estimé à 89:11, après analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel (Tableau 24, entrée 3). Diminuer la température à -40 °C n'a pas changé le rapport **I.78/I.42** qui est de 84:16 (Tableau 24, entrée 4), néanmoins la conversion de **I.11c** a chuté à 42%. Au vu de ces résultats, la température la plus performante semble être 0 °C.



Entrée	Température	Conversion	I.78/I.42	I.78
1	0 °C à ta	100%	45:55	-
2	0 °C	74%	84:16	31%
3	-20 °C	45%	89:11	-
4	-40 °C	42%	84:16	-

Tableau 24

- Influence du nombre d'équivalents de réactif de Grignard

Dans le but d'avoir une conversion complète en amide α -bromé, une augmentation du nombre d'équivalents de réactif de Grignard a été effectuée à 0 °C. Malheureusement, au cours de cet essai, une conversion décevante de **I.11c** de 57% a été observée, le rapport **I.78/I.42** étant de 81:19 (Schéma 63).

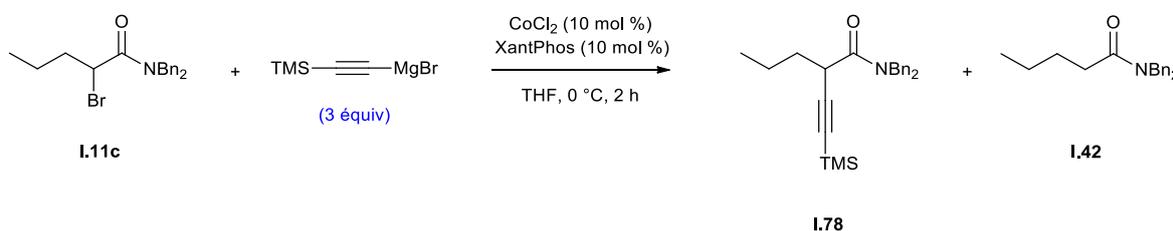
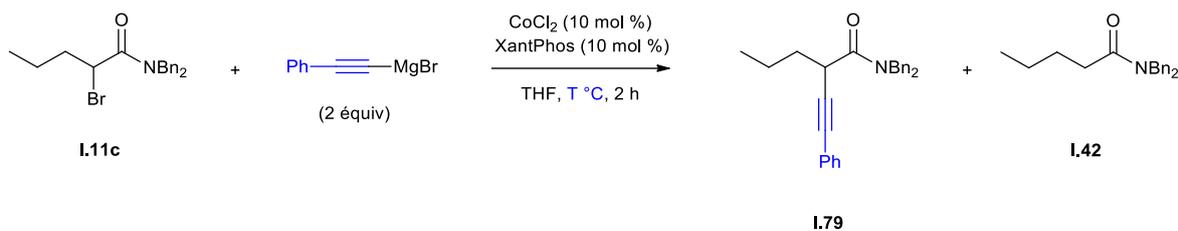


Schéma 63

Suite à cette courte étude d'optimisation (ligand, température et nombre d'équivalents de Grignard), le rendement en **I.78** reste faible

2.5.4.2. Variation des réactifs de Grignard acétyléniques

Malgré ces résultats peu encourageants, le couplage entre le bromure de phényléthynylmagnésium commercial et l'amide α -bromé **I.11c** a été examinée. Une variation de la température du milieu réactionnel a été effectuée. Quand l'addition du réactif de Grignard a été réalisée à 0 °C et qu'ensuite le milieu a été agité à température ambiante, une conversion de **I.11c** de 87% a été observée conduisant au produit de couplage **I.79** et au produit de déshalogénéation **I.42** dans un rapport de 54:46 en faveur du produit α -fonctionnalisé (Tableau 25, entrée 1). Une baisse de la température à 0 °C a entraîné une diminution de la conversion de **I.11c** (76%) sans améliorer le rapport **I.79/I.42** (52:48) (Tableau 25, entrée 2). A -40 °C, une conversion faible de **I.11c** a été observée (31%) et le produit de déshalogénéation a été formé majoritairement (**I.79/I.42** = 38:62) (Tableau 25, entrée 3).



Entrée	Température	Conversion	I.79/I.42	I.79
1	0 °C à ta	87%	54:46	-
2	0 °C	76%	52:48	-
3	-40 °C	31%	38:62	-

Tableau 25

2.5.5. Conclusion sur la variation des réactifs de Grignard

En utilisant le même système catalytique (CoCl₂/XantPhos), les α-bromoamides ont été:

- arylés avec différents réactifs de Grignard aromatiques commerciaux ou préparés (8 exemples)
- vinylés à -40 °C (4 exemples)
- alcynylés (1 exemple), une nouvelle optimisation sera nécessaire.

Le couplage a ainsi été généralisé à divers types de réactifs de Grignard qui ont pu être couplés aux α-haloamides en utilisant un même système catalytique ce qui est assez rare dans la bibliographie (Schéma 23).

2.6. Etude mécanistique

2.6.1. Bibliographie

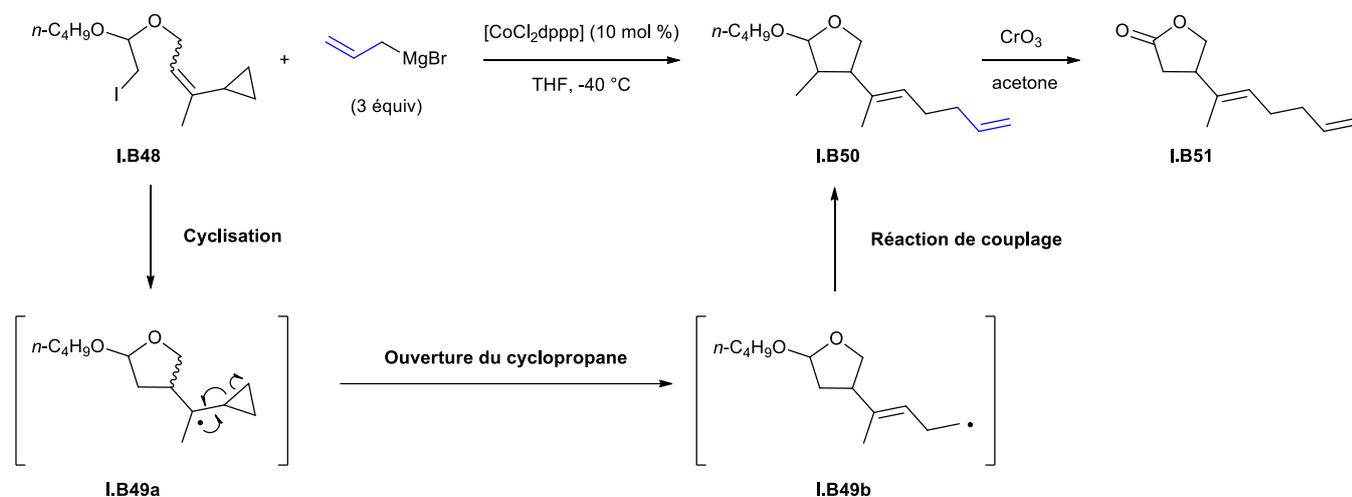
- Couplages mettant en évidence des radicaux

Généralement, les couplages catalysés au cobalt suivent les mêmes étapes élémentaires que celles rencontrées dans un cycle catalytique classique impliquant d'autres métaux, à savoir addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice. Cependant, il est généralement supposé que l'addition oxydante se ferait par un transfert mono-électronique du complexe de cobalt vers l'halogénure suivi d'une combinaison entre le radical formé et le complexe métallique.

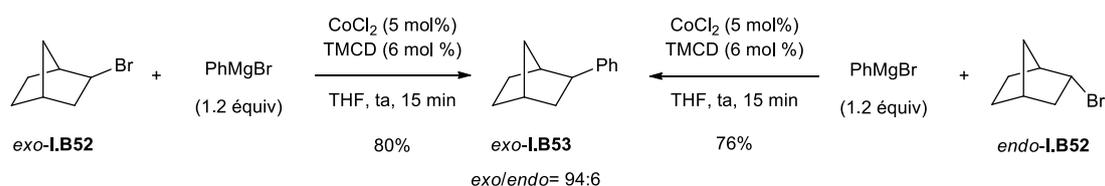
Des horloges radicalaires ont été utilisées pour mettre en évidence la formation d'éventuels intermédiaires radicalaires. C'est ainsi que le groupe d'Oshima a réalisé une séquence cyclisation/ouverture de cycle puis couplage en engageant l'iodure **I.B48** comportant une insaturation et un cyclopropane pour former le composé **I.B50**, qui après oxydation par le réactif de Jones a conduit à la lactone **I.B51** (Schéma 64).⁸¹ Cet exemple implique à la fois une cyclisation

⁸¹ Ohmiya, H.; Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5640-5648.

radicalaire et une ouverture du cyclopropane, qui sont deux réactions clés pour la mise en évidence d'intermédiaires radicalaires.



Une autre méthode permettant de mettre en évidence des intermédiaires radicalaires est d'engager des sondes stéréochimiques dans le couplage. Le groupe d'Oshima a décrit la réaction de couplage entre le bromure de phénylmagnésium et l'*exo*-bromo bicyclo[2.2.1]heptane d'une part et l'*endo*-bromo bicyclo[2.2.1]heptane d'autre part. En présence de CoCl_2 et de TMCD, ces deux composés ont fourni le même diastéréoisomère *exo*-I.B53. Cette diastéréoconvergence pourrait résulter de la formation d'un radical et donc de la perte de l'information stéréochimique sur le centre carboné, conduisant au diastéréoisomère le plus favorisé stériquement, à savoir le composé *exo*-I.B57 (Schéma 65).⁸²

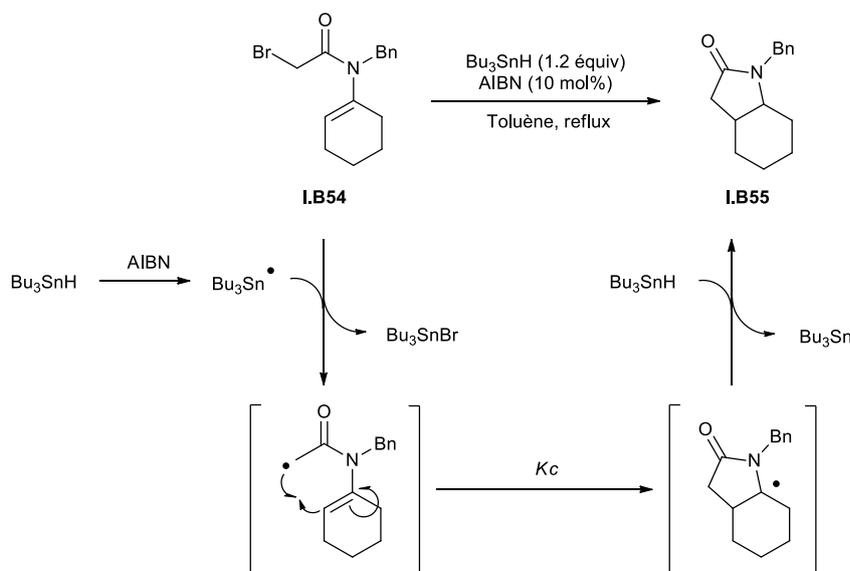


- Radicaux en α d'amides

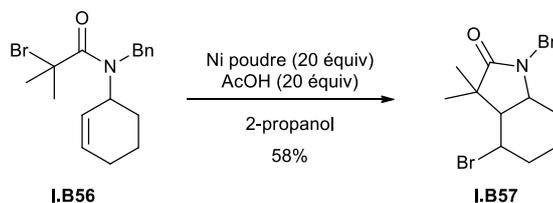
Nous nous sommes intéressés aux amides α -halogénés impliqués dans des processus radicalaires. Par exemple, l'amide I.B54 a été traité par de l'hydrure de tributylétain en présence d'azobisisobutyronitrile (AIBN) et a permis d'obtenir l'amide bicyclique I.B55 selon une cyclisation de type 5-*endo-trig* (Schéma 66).^{83,84}

⁸² Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886-1889.

⁸³ a) Ishibashi, H.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Tamura, O.; Takeda, Y. *Synlett* **2000**, 1497-1499. b) Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537-5545. c) Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437-8445.



L'amide bromé **I.B56** a permis également de mettre en évidence la présence de radicaux lors du traitement de cet amide par du Ni en poudre et de l'acide acétique conduisant à la formation de **I.B57** selon un processus 5-*exo-trig* (Schéma 67).⁸⁵



2.6.2. Résultats

2.6.2.1. Cyclisation radicalaire

Afin de mettre en évidence la formation éventuelle de radicaux au cours du couplage impliquant des α -bromo amides et des Grignard, des amides porteurs d'une insaturation ont été préparés.

- Synthèse des amides

Les amides **I.17** et **I.18** (Figure 3) comptant respectivement un et deux groupements allyliques sur l'atome d'azote et dont la synthèse a été décrite préalablement (Schéma 33) pourraient être de bonnes horloges radicalaires.

⁸⁴ kc a été calculée à 1.9×10^4 pour une cyclisation avec un amide *N*-méthyle au lieu de *N*-benzyle pour **I.B52**, voir Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Guerra, M.; Timokhin, V.; Froudakis, G.; Gimisis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10765-10772.

⁸⁵ Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron. Lett.*, **1994**, *35*, 5629-5632.

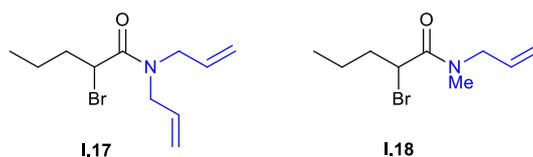


Figure 3

La synthèse de l'amide **I.80** a également été entreprise. À partir de la cyclohexanone et de la *N*-benzylamine, l'imine intermédiaire formée a été acétylée puis déprotonée pour conduire au produit **I.80** avec un rendement faible de 13% sur les trois étapes (Schéma 68).

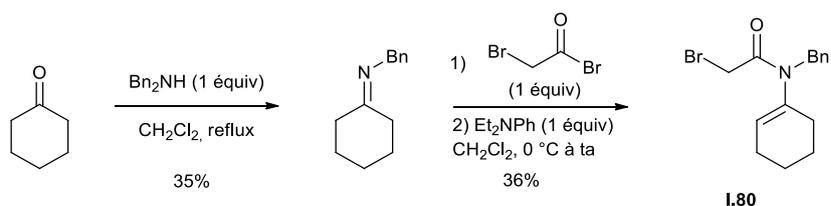


Schéma 68

Inspiré par la cyclisation de l'amide **I.B54** (Schéma 66) mais limité par l'absence de réactivité des bromures tertiaires en couplage, nous avons entrepris la synthèse de l'amide insaturé α -bromé **I.83**. Une réaction de type Wohl-Ziegler a permis la bromation allylique du cyclohexène⁸⁶ et l'ajout de *N*-benzylamine au composé bromé **I.81** conduit à l'amide **I.82** qui a ensuite été acétylé pour donner l'amide **I.83** (35%) (Schéma 69).

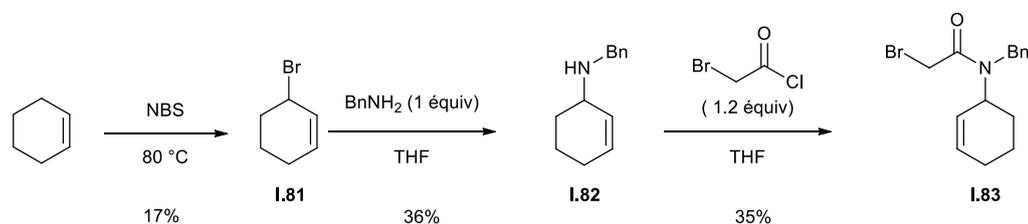


Schéma 69

- Couplages et mise en évidence de radicaux

Après avoir synthétisé les amides pouvant conduire à des cyclisations radicalaires, ceux-ci ont été engagés dans le couplage en utilisant les conditions standards (CoCl₂/XantPhos, THF, 0 °C à ta).

Dans un premier temps, l'amide mono-allylé **I.18** a été traité par du bromure de phénylmagnésium et a été totalement converti. Le produit de cyclisation **I.84b** n'a pas été observé, un mélange de produit d'arylation **I.84a** et du produit de déshalogénéation **I.84c** (**I.84a**/**I.84c** = 83:17) a été obtenu. Seul le produit d'arylation **I.84a** a été isolé avec un rendement de 39% (Schéma 70).

⁸⁶ Rosenberg, M. G.; Billing, P.; Brecker, L.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8786-8799.

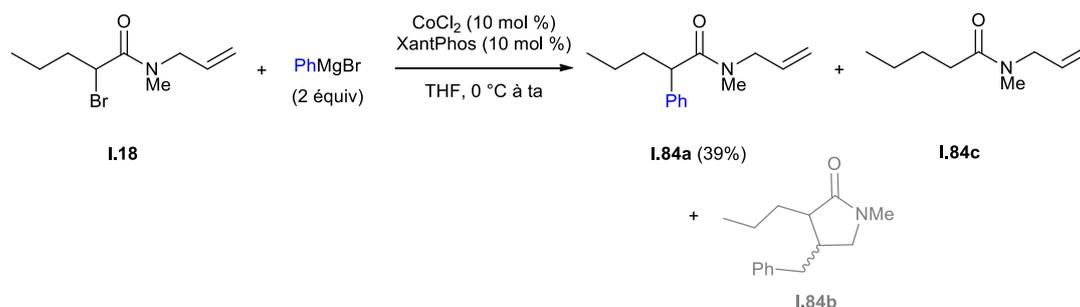


Schéma 70

Dans le cas du diallylamide **I.17**, une conversion totale a été observée en un mélange de produits. L'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel est difficile mais ne montre pas la présence du produit de cyclisation **I.85b**. Le produit de couplage **I.85a** a été isolé avec un rendement très faible de 11%. La présence du produit de déshalogénéation **I.85c** a été supposée mais il n'a pas été isolé. Une complexation du métal par les deux insaturations des groupements allyliques pourrait être à l'origine d'un faible rendement en produit d'arylation **I.85a** (Schéma 71).

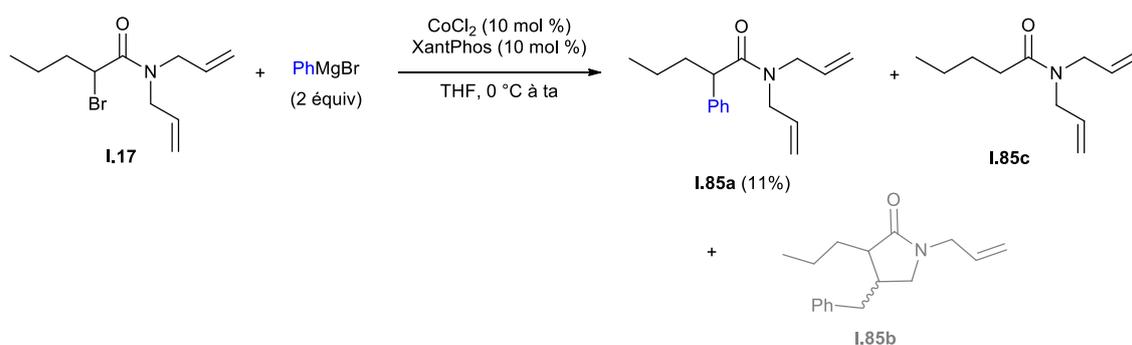


Schéma 71

L'amide cyclique **I.80** a été engagé dans le couplage. La formation du produit de cyclisation **I.86b** n'a pas non plus été observé et seul le produit d'arylation **I.86a** a été isolé (52%) (Schéma 72).

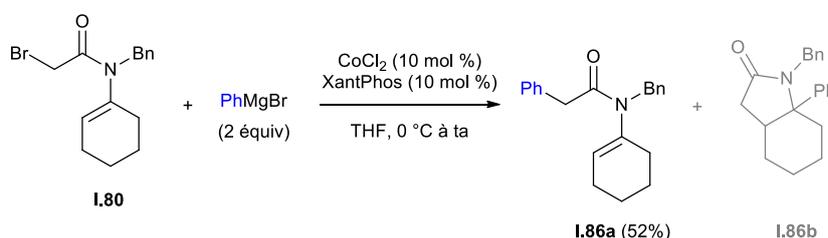


Schéma 72

Parallèlement, l'amide **I.83** a été traité par le système catalytique ($\text{CoCl}_2/\text{XantPhos}$, PhMgBr) et a été complètement converti en un mélange de produits. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel est difficile. Dans ce cas également, aucune trace de produit de cyclisation **I.87b** n'a été observée et l'amide α -arylé **I.87a** a été isolé avec un rendement faible de 30% (Schéma 73).

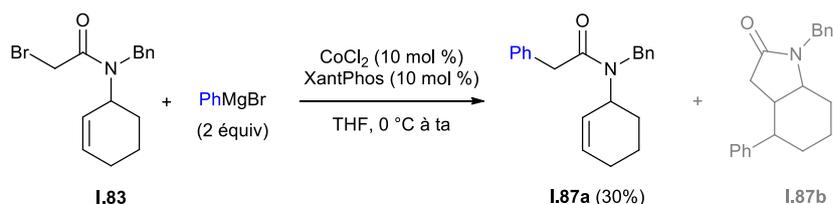


Schéma 73

Ainsi aucune des horloges radicalaires synthétisées n'a permis de mettre en évidence la formation de radicaux au cours du couplage. L'absence des produits de cyclisation ne veut pas dire que des espèces radicalaires ne sont pas présentes. Il se pourrait que le couplage soit plus rapide que le processus de cyclisation (environ $2 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$).⁸⁴

2.6.2.2. Inhibiteur radicalaire

La présence de radicaux peut également être mise en évidence par addition d'un inhibiteur de radicaux et obtention de l'adduit correspondant. Des radicaux persistants sont utilisés tel que l'oxyde de tétraméthylpipéridine (TEMPO). Cependant, ce composé a des propriétés oxydantes qui ne sont pas compatibles avec les conditions réductrices nécessaires à la génération de l'espèce active de cobalt de basse valence ([Co(I)] ou [Co(0)]).

Par conséquent, un autre accepteur de radicaux, le diphenyléthylène, a été employé.⁸⁷ Lorsque le bromoamide **I.11c** a été mis en présence du bromure de phénylmagnésium dans les conditions standards, l'amide α -arylé **I.41** a été isolé avec un rendement de 61%, résultat proche des 70% obtenus sans inhibiteur radicalaire. De plus, la formation du composé **I.88** issu de l'addition possible d'un éventuel radical formé en α de l'amide sur le diphenyléthylène, n'a pas été observée (Schéma 74).

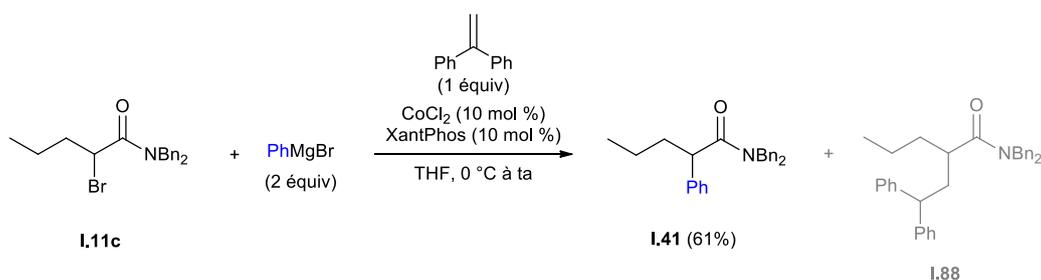


Schéma 74

Encore une fois, ce résultat tendrait à rejeter l'hypothèse selon laquelle des radicaux seraient formés au cours du couplage. Cependant, là aussi, la vitesse du couplage pourrait être plus rapide que la vitesse d'addition et expliquerait ce résultat.

⁸⁷ Utilisation de diphenyléthylène comme inhibiteur radicalaire : a) Ochiai, M.; Shu, T.; Nagoka, T.; Kitagawa, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2130-2138. b) Xu, T.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1307-1311.

2.6.2.3. Racémisation

Le comportement d'un bromure secondaire énantio-enrichi dans le couplage a ensuite été étudié. Le composé **1.3c** a été engagé dans les conditions de couplage précédemment développées pour conduire à l'amide α -arylé correspondant qui a ensuite été réduit en amine **1.89** par LiAlH_4 (44% sur deux étapes). Le pouvoir rotatoire de l'amine **1.89** est égal à 0, ce qui montre qu'une racémisation du centre en α de l'amide a eu lieu. Cette racémisation pourrait être due à la génération d'un radical, à une épimérisation du centre stéréogène par PhMgBr en excès ou à une instabilité configurationnelle de l'organocobalte intermédiaire (Schéma 75).

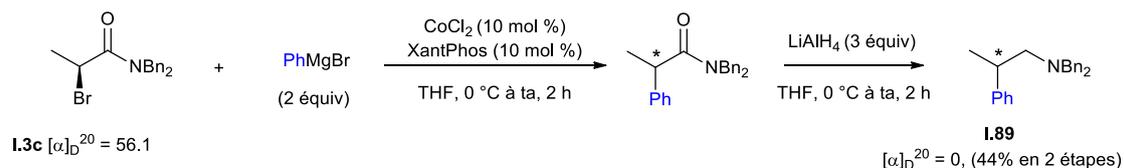


Schéma 75

2.6.2.4. Cycles catalytiques hypothétiques

L'utilisation d'horloges radicalaires dans le couplage n'a pas conduit aux composés cycliques attendus. L'utilisation d'inhibiteur radicalaire n'a pas non plus permis de mettre en évidence la formation d'intermédiaires radicalaires. Ces deux résultats iraient dans le sens d'une addition oxydante concertée, le cycle catalytique serait alors composé d'une réduction du sel de cobalt par le réactif de Grignard en espèce catalytique active **1.90** dont le degré d'oxydation serait (0)⁸⁸ ou (I).⁸⁹ Dans notre cas, nous n'avons pas réalisé d'expériences permettant de trancher entre les deux valeurs et le degré d'oxydation sera donc noté (n). L'espèce active réaliserait l'addition oxydante dans la liaison C—Br, formant un intermédiaire de degré d'oxydation (n+2) noté **1.91**. Une séquence élimination réductrice/transmétallation permettrait de synthétiser le produit de couplage **1.41** et de régénérer l'espèce catalytique active **1.90**. L'équipe d'Oshima a supposé que l'élimination réductrice se faisait avant la transmétallation⁸⁸ mais aucune preuve étayant cette hypothèse n'a été fournie (Schéma 76).

⁸⁸ a) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374-5377. b) Ohmiya, H.; Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207-2213.

⁸⁹ a) Klein, L. J.; Alleman, K. S.; Peters, D. G.; Karty, J. A.; Reilly, J. P. *J. Electroanal. Chem.* **2000**, *481*, 24-33. b) Buriez, O.; Nedélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *506*, 162-169. c) Buriez, O.; Cannes, C.; Nedélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Electroanal. Chem.* **2000**, *495*, 57-61.

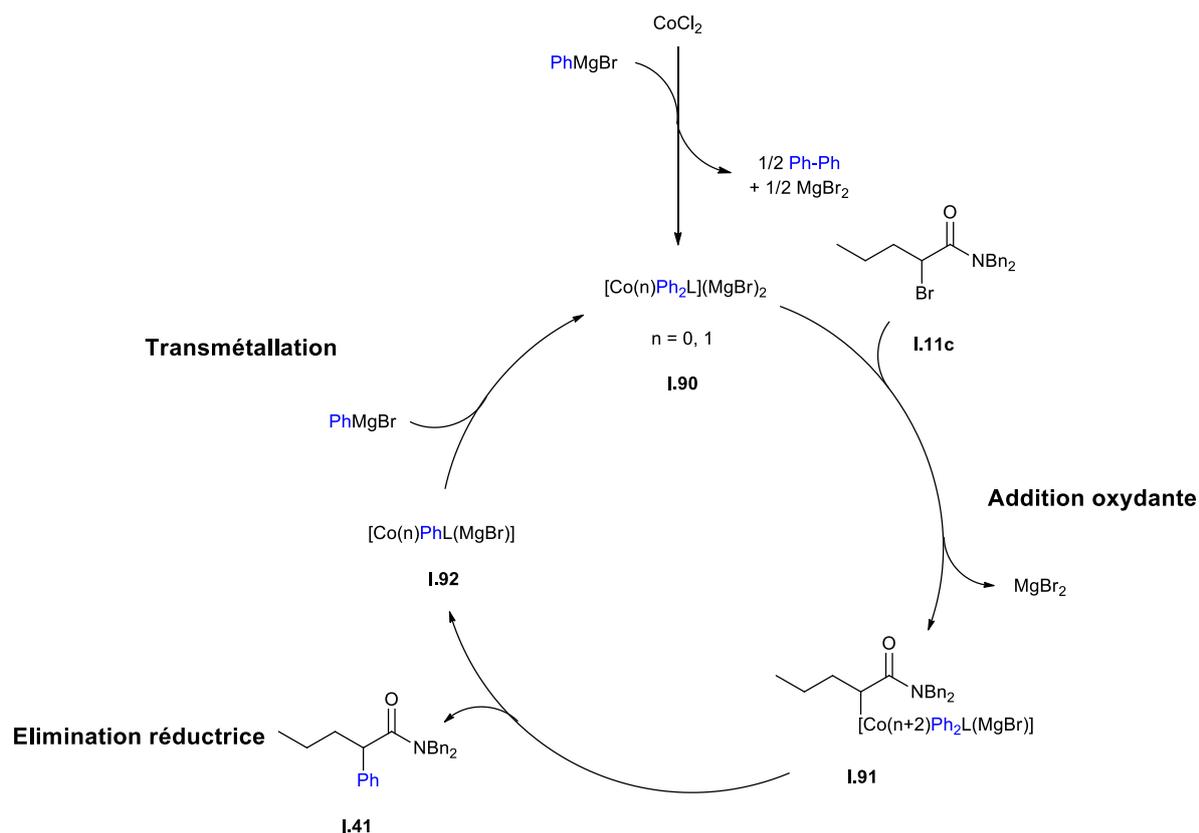


Schéma 76

Cependant, l'absence de produit de cyclisation et l'absence d'addition sur le diphenyléthylène pourrait être expliquée par des raisons cinétiques. En effet, si la réaction de couplage est plus rapide que la réaction de cyclisation ou l'addition sur le diphenyléthylène alors la formation du produit de cyclisation ou d'addition serait difficilement observable. En revanche, la racémisation de **I.3c** durant le couplage pourrait suggérer la formation d'un radical. A partir de ce résultat, un autre cycle catalytique a été proposé avec une addition oxydante en deux étapes. Tout d'abord, le sel de cobalt serait réduit par addition de bromure de phénylmagnésium pour former l'espèce catalytique de cobalt **I.89** au degré d'oxydation (0)⁸⁸ ou (I)⁸⁹ que l'on notera également (n). Un transfert monoélectronique se produirait alors pour former le radical en α de l'amide noté **I.92** et l'espèce organométallique de degré d'oxydation (n+1). Une combinaison des deux espèces prendrait place pour former l'intermédiaire **I.90**. Ce dernier subirait une élimination réductrice pour conduire au produit de couplage **I.41** et générer une espèce de cobalt réduite **I.91** de degré (n) qui après transmétallation régénérerait l'espèce catalytique active **I.89** (Schéma 77). La vitesse de la réaction de combinaison pourrait être plus rapide que les vitesses d'addition du radical sur des insaturations, justifiant pourquoi il n'a pas été possible d'observer ces réactions.

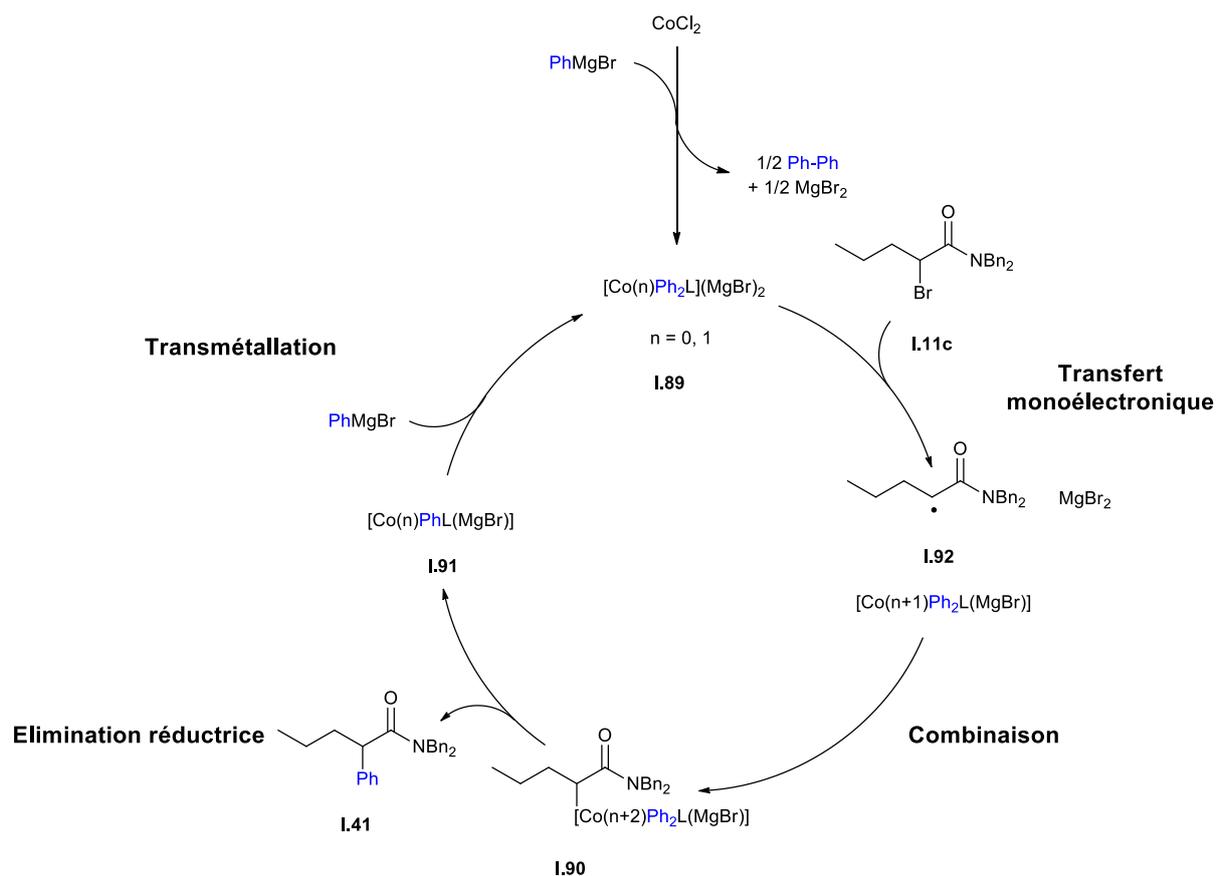


Schéma 77

2.7. Conclusion

L'α-fonctionnalisation d'amides peut être réalisée à partir d'un α-haloamide avec une variété de réactifs de Grignard en utilisant un même système catalytique, à savoir $\text{CoCl}_2/\text{Xantphos}$ (Schéma 78). D'un point de vue mécanistique, il est difficile de se prononcer quant à la formation d'éventuels intermédiaires radicalaires.

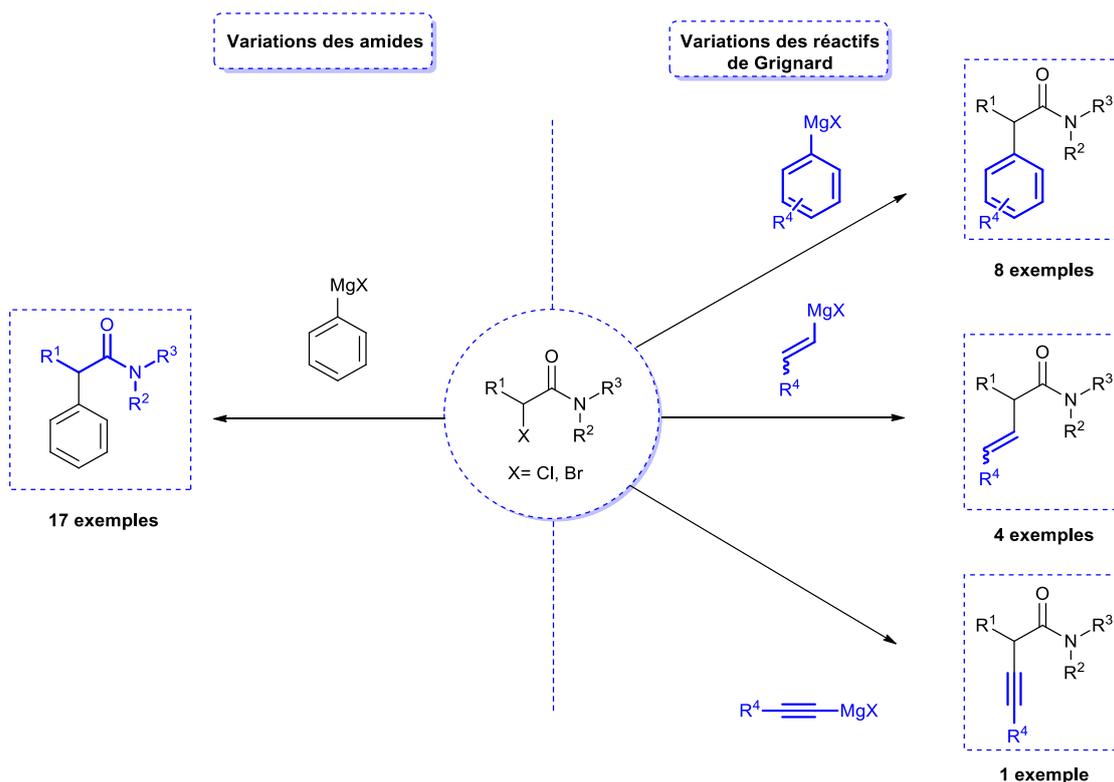


Schéma 78

2.8. Perspectives

Suite à cette étude, il serait intéressant d'améliorer l'alcynylation d'amides car peu de couplages croisés permettent de créer des liaisons C(sp)-C(sp³) et, pour notre part, nous n'avons décrit qu'un seul exemple.

Comme les amides α-fonctionnalisés synthétisés par couplage comportent un centre asymétrique, il serait intéressant de pouvoir contrôler la configuration de ce centre. Pour cela, différents ligands énantiomériques commerciaux pourraient être testés ainsi que des biphosphines optiquement actives dérivés du XantPhos telles que le (*R,R*)-Duxantphos (**L**₁) et le (*R,R*)-Duthixantphos (**L**₂) dont la chiralité est portée par le carbone en α de l'atome de phosphore,⁹⁰ le ligand **L**₃ développé par Hamada et al. avec une chiralité portée par l'atome de phosphore,⁹¹ le ligand **L**₄ issu du DPEPhos comportant des groupements optiquement actifs sur le cycle aromatique⁹² (Figure 4).

⁹⁰ Dierkes, P.; Ramdeehul, S.; Barloy, L.; De Cian, A.; Fischer, J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3116-3118.

⁹¹ a) Hamada, Y.; Matsuura, F.; Oku, M.; Hatano, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8961-8964. b) synthèse récente de ces ligands: Holz, J.; Rumpel, K.; Spannenberg, A.; Paciello, R.; Jiao, H.; Börner, A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6162-6169.

⁹² Czauderna, C. F.; Jarvis, A. G.; Heutz, F. J. L.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; van der Vlugt, J. I.; Kamer, P. C. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 1608-1618.

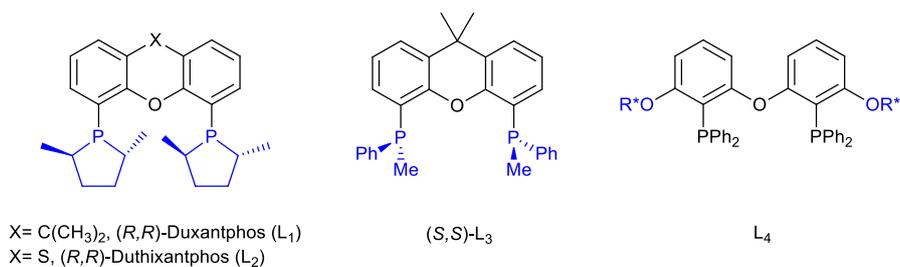


Figure 4

Comme nous l'avons constaté, l'utilisation de réactifs de Grignard peut être contraignante en raison d'une tolérance fonctionnelle limitée. Une alternative serait d'utiliser des organozinciques ayant une nucléophilie et une basicité moins prononcées que les réactifs de Grignard. Ainsi le couplage d'amides α -bromés possédant des groupements fonctionnels sensibles pourraient être réalisés, et notamment les α -bromoamides de Weinreb **1.23** pourraient être utilisés, ce qui offrirait de nombreuses opportunités de fonctionnalisations (Schéma 79).

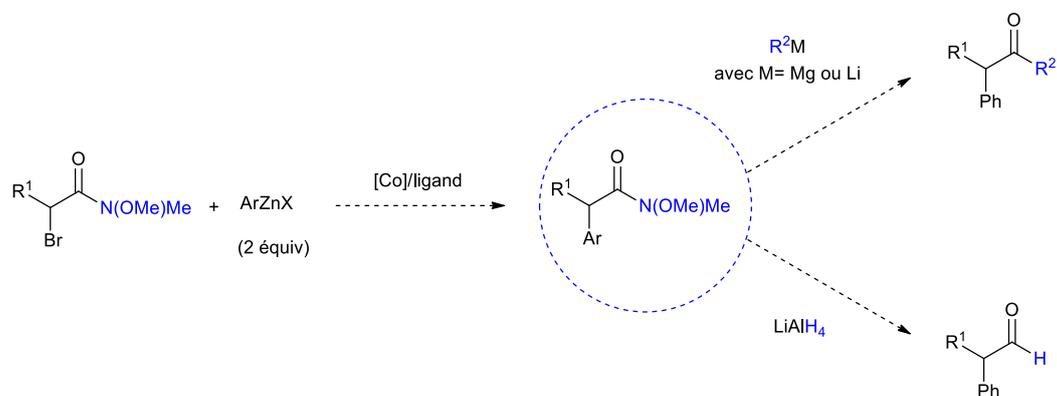


Schéma 79

D'autres groupements sensibles comme des carbamates ou des tosyloxy pourraient rester intacts lors du couplage et il a été montré que ces groupements favorisent une addition oxydante d'un catalyseur dans la liaison C—N de l'amide. Avec des catalyseurs de nickel ou de palladium, une grande variété de nucléophiles a pu être utilisée pour ainsi transformer ces amides.⁹³ Récemment, l'équipe de Danoun et Gosmini a réalisé la première estérification d'amides catalysée au cobalt.⁹⁴ On pourrait alors imaginer une séquence réactionnelle réalisant d'abord le couplage en α de l'amide puis une transformation de la fonction amide, si possible de manière monotopie (Schéma 80).

⁹³ Travaux pionniers : a) Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature*, **2015**, 524, 79-83. b) Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13856-13858. Revues: Liu, C.; Szostak, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7157-7173. b) Meng, G.; Shi, S.; Szostak, M. *Synlett* **2016**, 27, 2530-2540. c) Dander, J. E.; Garg, N. K. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1413-1423.

⁹⁴ Bourne-Branchu, Y.; Gosmini, C.; Danoun, G. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 10043-10047.

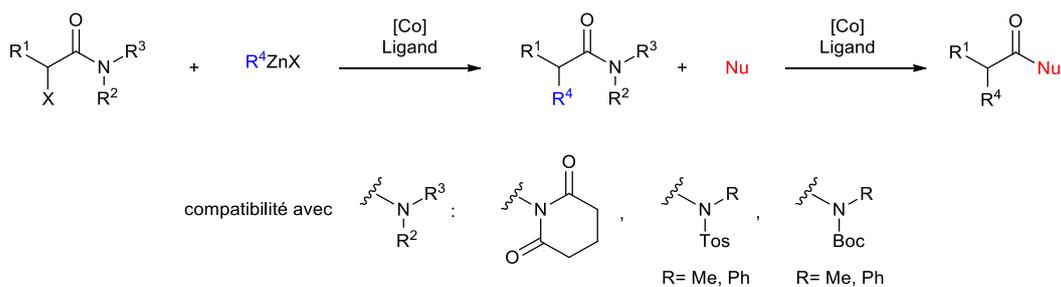


Schéma 80

De plus, durant l'étude de l'étendue de la réaction, un couplage a plus particulièrement retenu notre attention, à savoir, l'obtention du produit **I.51** détosylé à partir de l'amide **I.19** (Schéma 55).

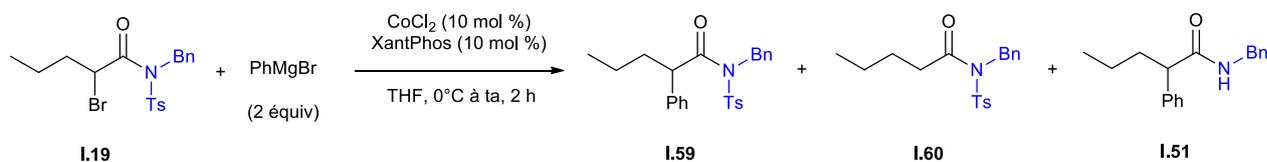


Schéma 55

Dans la bibliographie, l'équipe de Zhang a décrit la formation de produits similaires à **I.51** par une séquence d'arylation/désulfonnylation de bromoamides par photocatalyse en utilisant un catalyseur d'iridium (Schéma 81).⁹⁵

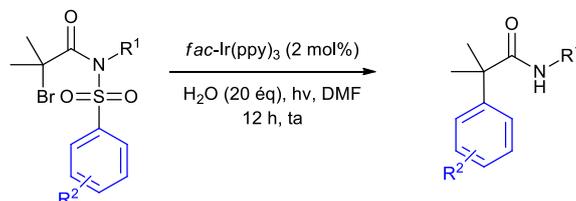


Schéma 81

Comme le catalyseur d'iridium est très coûteux. Il serait intéressant de développer un système catalytique formé d'un sel de cobalt et d'un réducteur pour former un radical en α de l'amide et ainsi initier une cascade réactionnelle. Pour jouer le rôle de réducteur, de la poudre de zinc ou de manganèse pourrait être utilisée ou également un réactif de Grignard de nucléophilie moindre (Schéma 82).⁹⁶

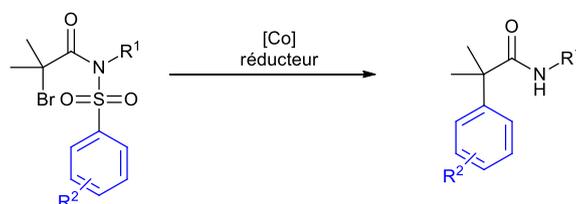


Schéma 82

⁹⁵ Li, Y.; Hu, B.; Dong, W.; Xie, X.; Wan, J.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7036-7041.

⁹⁶ Affo, W.; Ohmiya, H.; Fujioka, T.; Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068-8077.

Annexe 1: Formation de produit d'homocouplage

Au cours de son étude sur l' α -arylation d'amides possédant un halogénure secondaire par des couplages de Suzuki, le groupe de Lei a montré que l'utilisation de catalyseur de palladium ne permettait pas de synthétiser les produits de couplages désirés.³⁰ Le produit majoritaire obtenu est le produit diarylé d'homocouplage (Schéma 83).⁹⁷

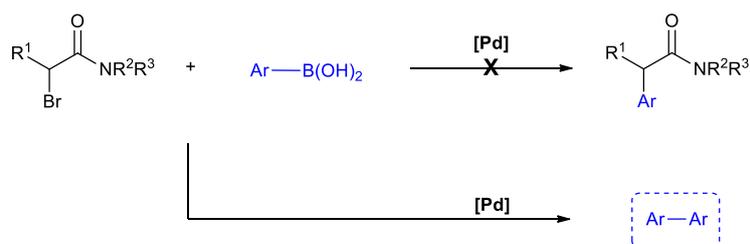


Schéma 83

Pour expliquer cette formation, les auteurs ont détaillé les différents chemins réactionnels possibles. Après addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène, l'énolate de palladium **I.BIV** est obtenu en équilibre tautomérique avec **I.BIV'**. A partir de ces deux composés et après transmétallation, deux voies se distinguent la voie A et la voie D. Pour la voie A, la transmétallation se réalise sur l'atome d'oxygène et fournit l'intermédiaire **I.BV** et **I.BVII** en équilibre avec **I.BVII'**. L'intermédiaire **I.BV** va ensuite subir une deuxième transmétallation pour fournir le composé d'homocouplage **I.BVI** après élimination réductrice (voie B). L'énolate **I.BVII'**, quant à lui, va se protoner soit par traitement aqueux ou arrachement d'hydrogène dans le milieu réactionnel pour former **I.BVIII** (voie C). Pour la voie D, après transmétallation, **I.BIV** va conduire à la formation de l'intermédiaire **I.BIX** qui est en équilibre avec **I.BIX'**. Ce dernier peut subir une deuxième transmétallation pour fournir le composé d'homocouplage **I.BVI** (voie B). **I.BIX**, après élimination réductrice génère le produit de couplage **I.BX** désiré (voie E) (Schéma 84).

⁹⁷ Les auteurs ont développé la synthèse de produit d'homocouplage en utilisant des α -halocarbonyles comme oxydant : a) Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2525-2528. b) Lei, A.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2285-2288. c) Lei, A.; Srivastava, M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1969-1971.

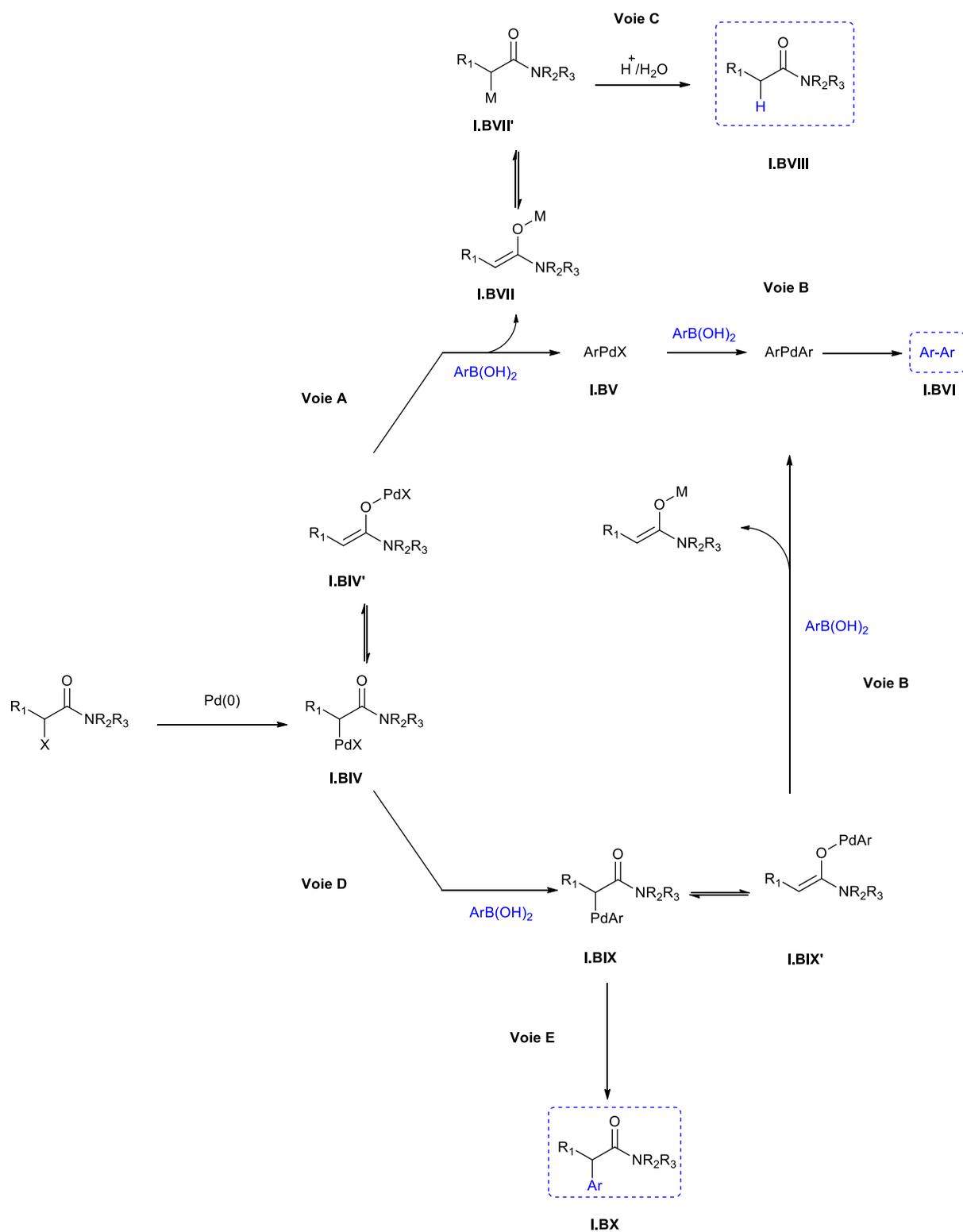


Schéma 84

Annexe 2: Autres méthodes métallo-catalysées de formation d'amides β,γ -insaturés

- Couplage de type Heck

En 2003, Glorius a développé un couplage de type Heck entre des chloroacétamides et des oléfines catalysé au palladium.^{43a} Le système catalytique utilisé est composé de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol %) et de DIPEA (1.5 équiv), la réaction étant réalisée dans l'acétonitrile à 110 °C. A partir de l'amide secondaire **I.B58**, des dérivés styréniques ont été ajoutés pour former les amides β,γ -insaturés **I.B59a** et **I.59b** avec des rendements faibles de 39% et 35% respectivement. Des amides secondaires sont donc tolérés mais peu d'oléfines ont été testées (Schéma 85).

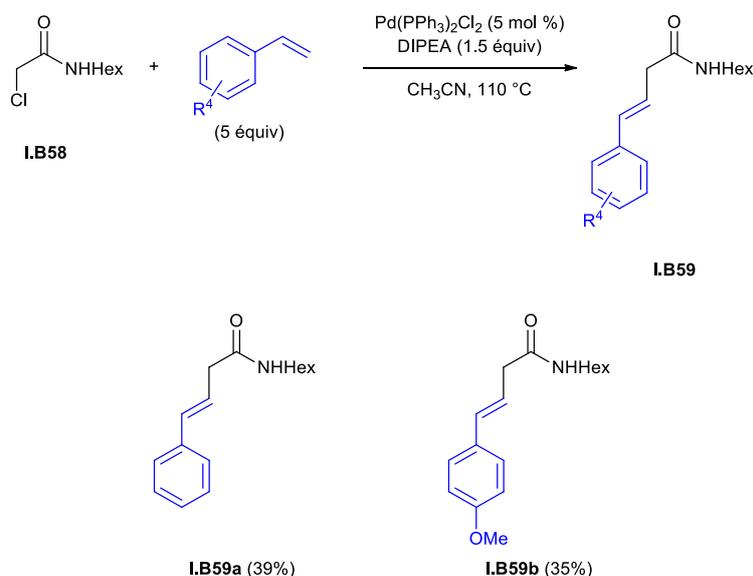
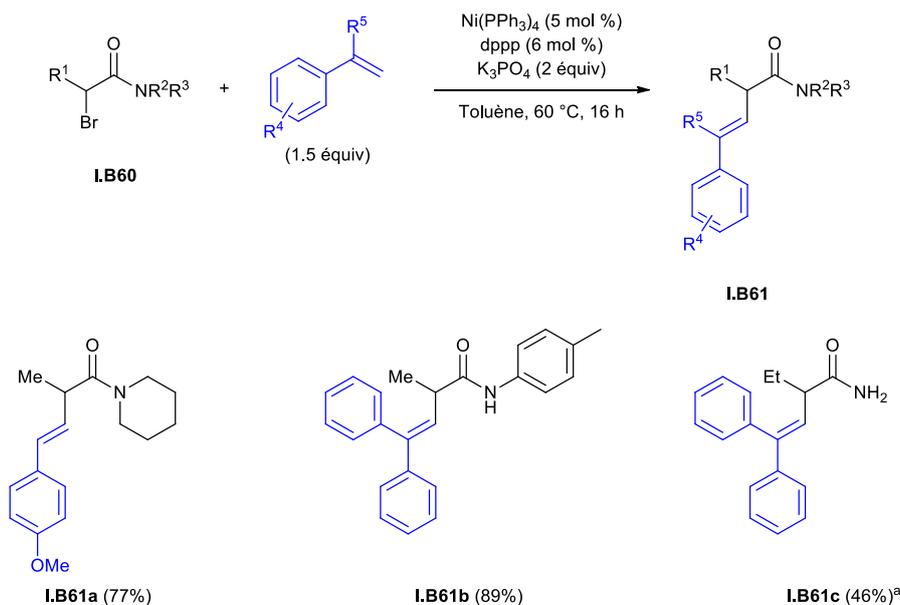


Schéma 85

D'un point de vue mécanistique, le palladium(0) effectue une addition oxydante dans la liaison C—Cl en α de l'amide puis l'organopalladium résultant réalise une *syn*-addition dans la double liaison styrénique et après une β -H élimination, le produit **I.B59** est formé. L'espèce catalytique de palladium est ensuite reformée par action de la base (DIPEA).

Le groupe de Lei a développé un couplage de type Heck entre des halogénures secondaires en α d'amides et des dérivés styréniques catalysé par un complexe de nickel(0), $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$. En présence de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) et de phosphate de potassium dans le toluène, les α -bromoamides sont transformés en amides β,γ -insaturés. En présence de *para*-méthoxystyrène, l'amide tertiaire **I.B60a** α -bromé a fourni le composé **I.B61a** avec un rendement de 77%. En présence de 1,2-diphényléthylène, l'amide secondaire **I.60b** et l'amide primaire **I.60c** ont été convertis en amides insaturés **I.B61b** et **I.B61c** avec des rendements respectifs de 89% et 46%. Cette méthode permet de fonctionnaliser des amides primaires, secondaires et tertiaires avec de bons rendements. Cependant les alcènes utilisés sont limités aux alcènes terminaux activés par des groupements aromatiques (Schéma 86).



a) $\text{Ni(PPh}_3)_4$ (10 mol %), dppp (12 mol %), Toluène, 100 °C.

Schéma 86

D'un point de vue mécanistique, le catalyseur de Ni(0) s'oxyderait en présence d'une quantité sacrificielle d' α -bromoamide **I.B60** par transfert monoélectronique pour former l'espèce catalytique de degré d'oxydation(I).⁹⁸ Cette espèce générerait un radical en α de l'amide par transfert monoélectronique formant une espèce de Ni(II). Le radical formé viendrait s'additionner sur le carbone terminal de l'alcène pour fournir l'intermédiaire **I.B63** stabilisé par le(s) groupement(s) aromatique(s) de l'alcène. Le Ni(II) serait réduit pour former le carbocation **I.B64** et l'espèce active de Ni(I). En présence de base, l'hydrogène en α du carbocation serait déprotoné pour générer l'amide β,γ -insaturé **I.B61**.

⁹⁸ Anderson, T. J.; Jones, G. D.; Vivic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100-8101.

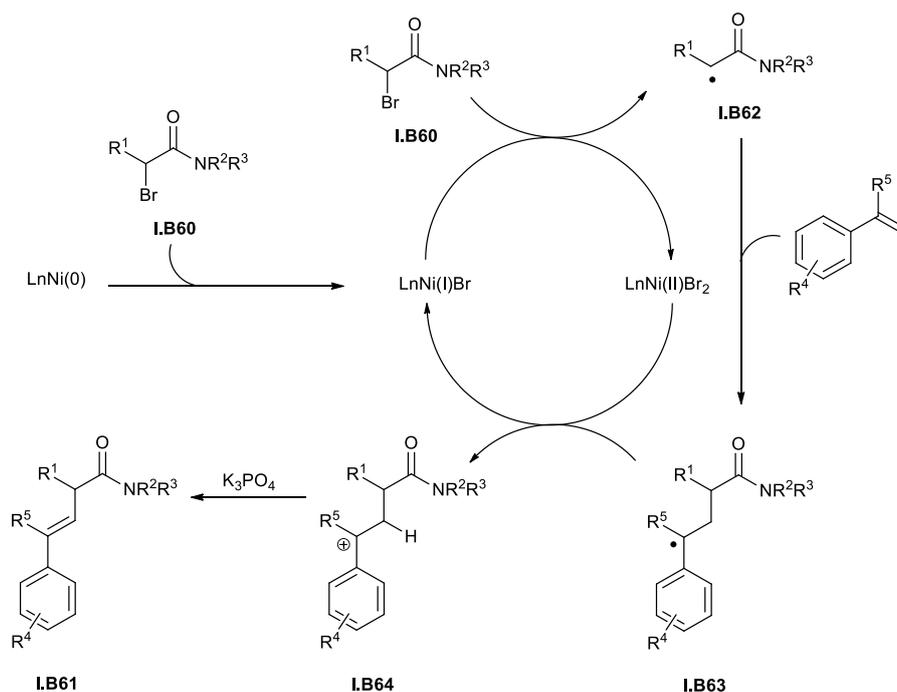


Schéma 87

- Difonctionnalisation d'alcyne

Le groupe de Hu a réalisé l'addition 1,2 d' α -iodoamides formés *in situ* à partir d' α -bromoamides sur des alcynes en utilisant un complexe de cuivre ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), un ligand pybox en présence d'iodure de potassium (2 équiv) et de carbonate de césium comme base dans le toluène.^{44a} Dans ces conditions douces, l'amide de Weinreb α -bromé **I.B65a** a pu être fonctionnalisé et l'amide β,γ -insaturé iodé en γ **I.B66a** a été obtenu avec un rendement de 56%. Une α -fonctionnalisation diastéréoconvergente a été réalisée en engageant l'amide **I.B65b** comportant une copule chirale d'Evans. Le produit **I.B66b** a été isolé avec un rendement de 66% et un rapport de diastéréoisomère de 2:1 en faveur du composé représenté. Cette méthode est limitée aux alcynes vrais mais, grâce à ses conditions douces, elle permet de former des iodures vinyliques d'intérêt comme **I.B66a** et **I.B66b** facilement fonctionnalisables *a posteriori* (Schéma 88).

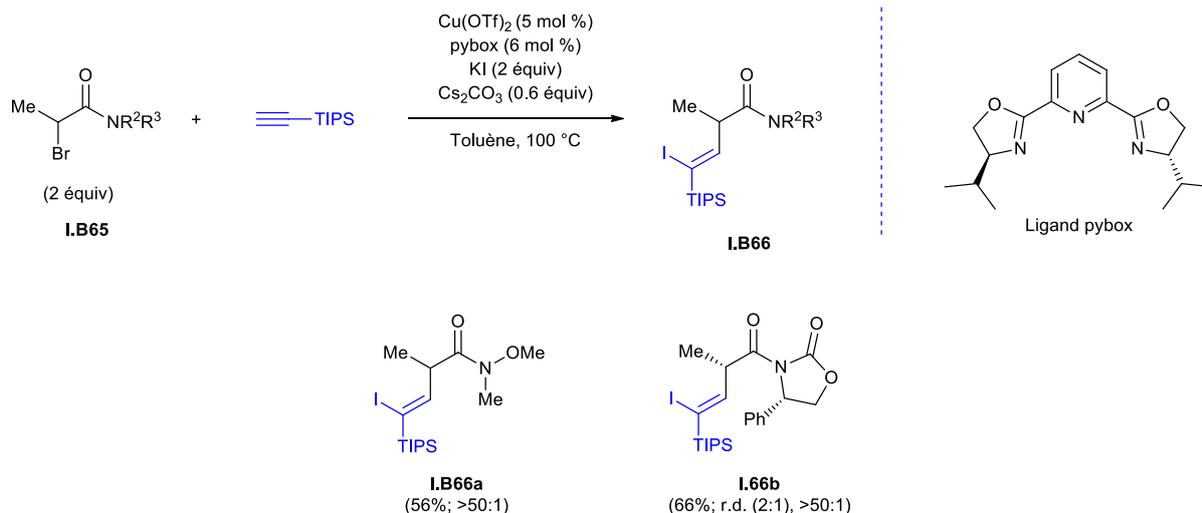


Schéma 88

La réaction commencerait par une réaction de Finkelstein pour former l' α -iodoamide **I.B65'** puis le catalyseur de cuivre réaliserait une addition oxydante pour former le radical **I.B67**. L'alcyne activé par le catalyseur de cuivre s'approcherait du centre en α de l'amide en se liant à la fonction carbonyle puis réagirait avec le radical pour former l'intermédiaire **I.B69** (en équilibre avec **I.B69'**). La réaction entre le radical vinylique **I.B69** et le produit de départ **I.B65** formerait le produit iodé **I.B66** et régènerait **I.B67** assurant la propagation de la réaction (Schéma 89).

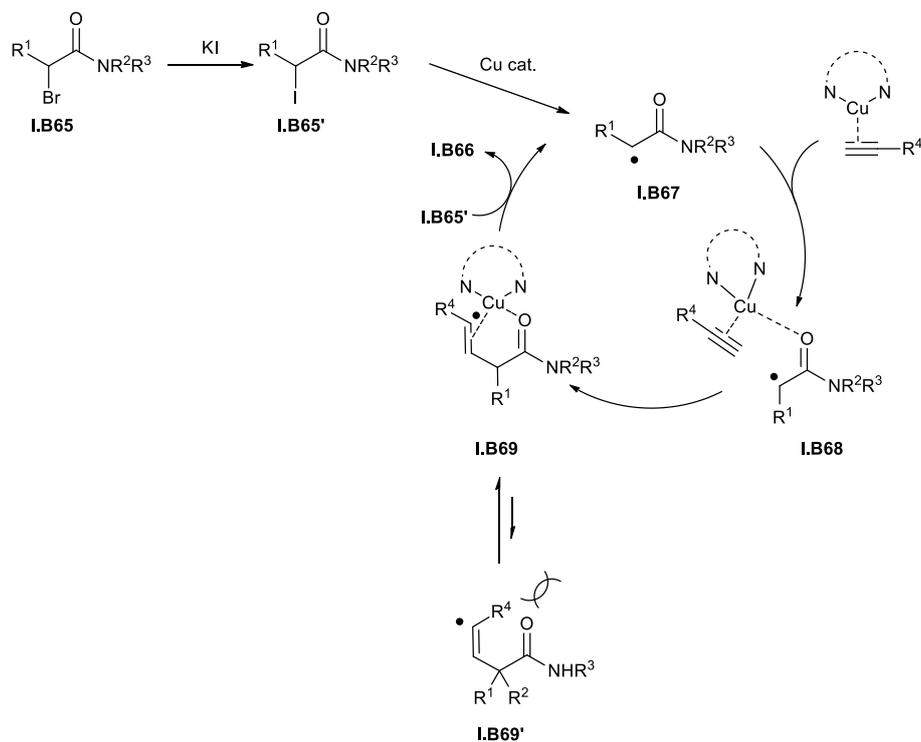
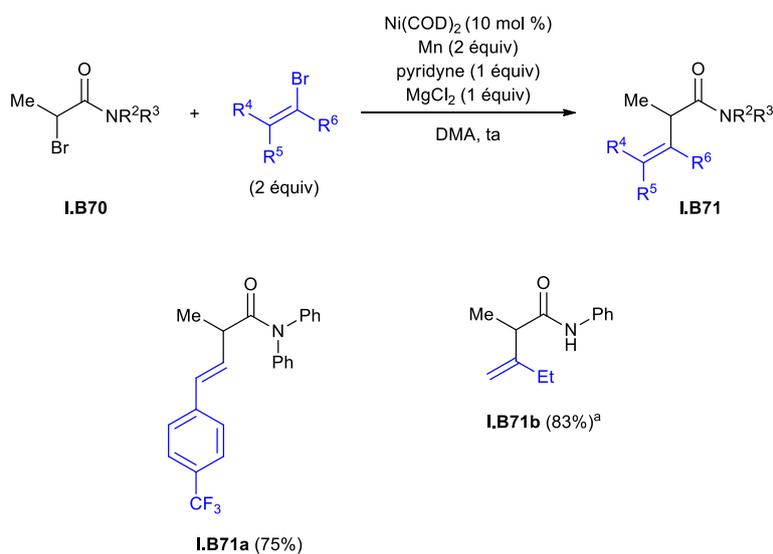


Schéma 89

- Couplage réducteur

Un autre moyen d'accéder à des amides β,γ -insaturés est de réaliser un couplage réducteur entre un amide α -bromé et un bromure vinylique. Ce type de réaction a été développé par le groupe de Gong qui a utilisé un catalyseur de Ni(0) ($\text{Ni}(\text{COD})_2$), en présence de manganèse comme réducteur, de pyridine et de dichlorure de magnésium dans le *N,N*-diméthylacétamide.⁴⁵ L'amide tertiaire α -bromé **I.B70a** a été mis en présence du (*E*)-bromo-*para*-trifluorométhylstyrène dans les conditions réactionnelles pour former l'amide β,γ -insaturé **I.B71a** avec un bon rendement de 75%. En présence du 3-bromobut-3-ène, l'amide secondaire **I.B70b** a été transformé en amide **I.B71b** avec un rendement de 83%, avec toutefois l'ajout nécessaire d'un ligand bipyridine. Le rôle des différents additifs (pyridine ou MgCl_2) n'est pas détaillé mais c'est souvent le cas dans les couplages réducteurs. Néanmoins, grâce à cette méthode, des halogénures vinyliques secondaires ont été introduits sur les amides. Dans les différentes méthodes détaillées ci-dessus, celle-ci est la seule donnant accès à des amides β,γ -insaturés β -fonctionnalisés (Schéma 90).



a) Ajout de 2,2'-bipyridine (30 mol %)

Schéma 90

Le nickel(0) réaliserait tout d'abord l'addition oxydante dans la liaison C(sp²)—Br du composé vinylique formant l'intermédiaire **I.B72**. Ce dernier va réagir avec le radical en α de l'amide pour former le composé **I.B73** qui après élimination réductrice fournira le produit **I.B71** et une espèce de nickel(I). Le nickel(I) va s'oxyder en nickel(II) en régénérant le radical alkyle puis va ensuite être réduit par le manganèse pour former l'espèce active de Ni(0) (Schéma 91).

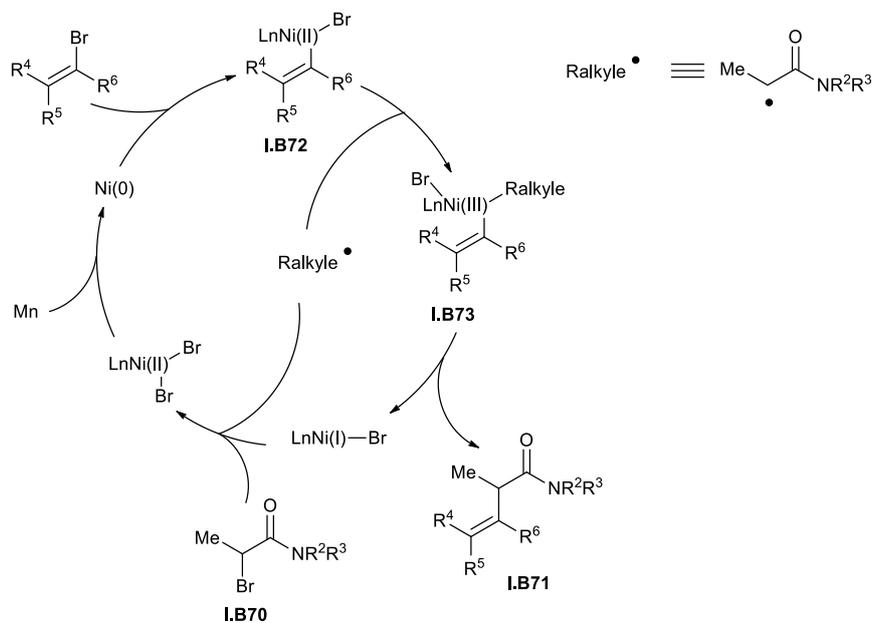


Schéma 91

Annexe 3: Formation du composé I.B41 et I.B41'

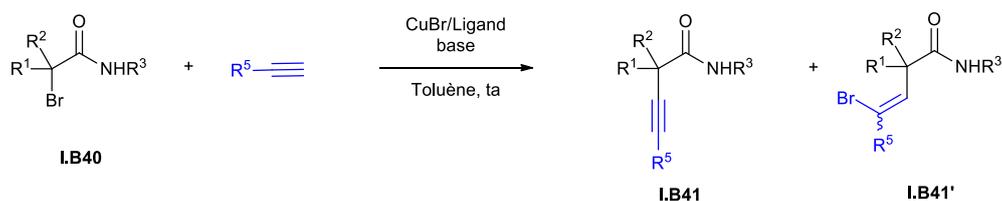
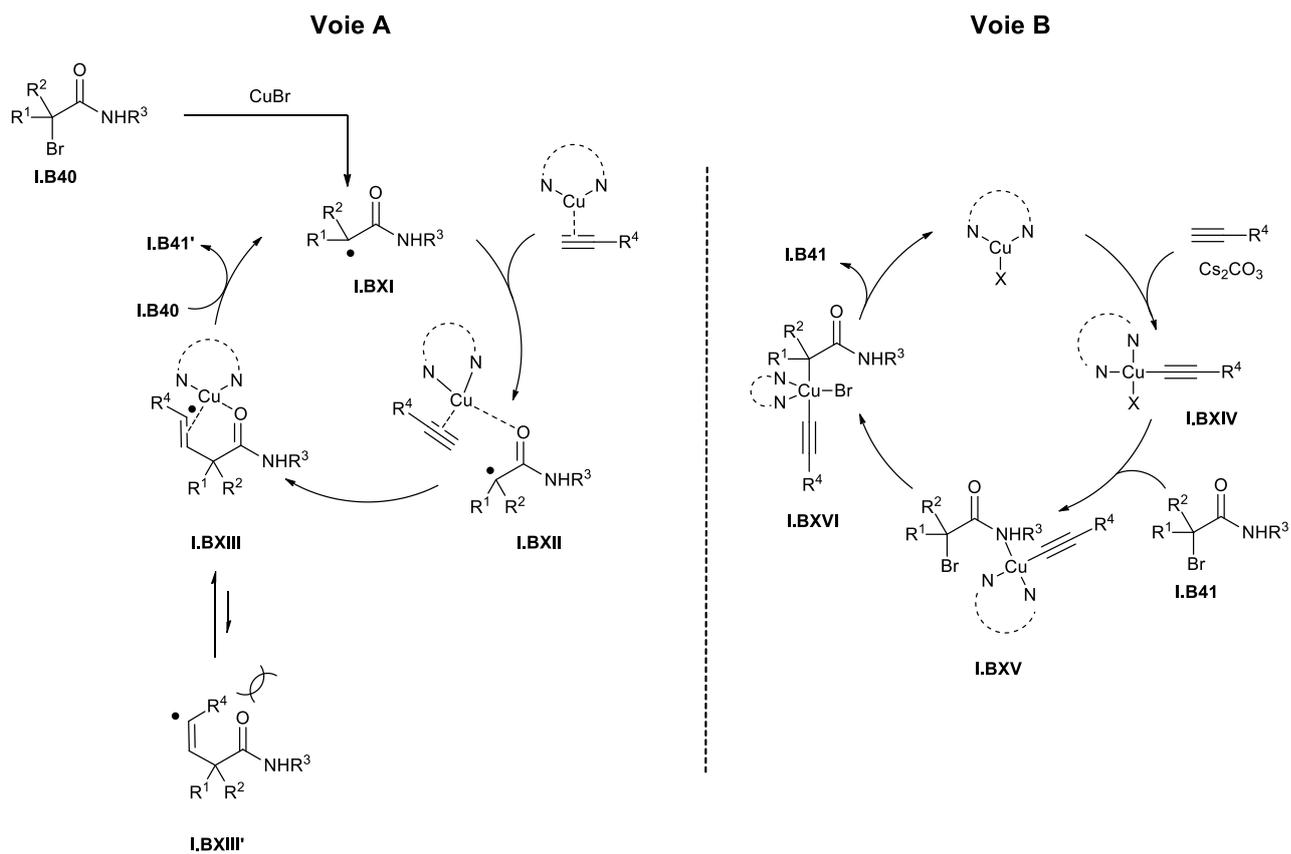


Schéma 18

La formation de **I.B41** et **I.B41'** à partir de **I.B40** peut s'expliquer par deux voies distinctes, la voie A et la voie B. La voie A permet de rationaliser la formation de **I.B41'** et débute par l'oxydation du cuivre(I) en cuivre(II) ce qui entraîne la formation du radical **I.BXI**. Une coordination du carbonyle de **I.BXI** avec l'atome de cuivre déjà lié à un ligand diaminé et à la triple liaison conduit à la formation de l'intermédiaire **I.BXII**. Le radical va s'additionner sur la triple liaison pour former le radical vinylique **I.BXIII** favorisé par rapport à **I.BXIII'**. L'addition du bromoamide **I.B40** sur ce radical va permettre de former le composé bromé **I.B41'** et de régénérer le radical α -amide **I.BXI**.^{44, 99} La formation de **I.B41** peut être expliquée par un schéma classique de couplage de Sonogashira (voie B) qui débute par la formation de l'alcynure de cuivre **I.BXIV**. Après coordination avec l'amide, l'organocuprate **I.BXV** est formé puis après une étape d'addition oxydante dans la liaison C—Br, l'intermédiaire **I.BXVI** est généré. Après élimination réductrice, le produit **I.B41** est formé et l'espèce catalytique de cuivre est régénérée (Schéma 92). L'utilisation de la phénanthroline comme ligand a favorisé la formation de **I.B41** vis-à-vis de la formation de **I.B41'**.

⁹⁹ Pour une revue sur les additions radicalaires sur les alcynes: Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813-853.



Chapitre 1:

Partie expérimentale

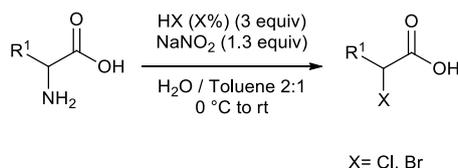
1. General Information

All commercially available products were used as received without any purification. All commercially available Grignard reagents (phenylmagnesium bromide, isopropenylmagnesium bromide, *o*-tolylmagnesium bromide, *m*-methoxyphenylmagnesium bromide) were titrated¹⁰⁰. Non-commercially available Grignard reagents [(4-(dimethylamino)phenyl)magnesium bromide, [(4-(trifluoromethyl)phenyl)]magnesium bromide) and trimethylsilylacetylenylmagnesium bromide were synthesized following general procedure **D**, **E** or **F**. TLC were achieved on silica gel plates and visualized either with a UV lamp (254 nm) or using a staining solution (*p*-anisaldehyde or KMnO₄). Flash chromatography were performed on silica gel (Merck-Kieselgel 60, 230-400 mesh). ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shifts in ppm with the solvent peak as internal standard (CDCl₃, δ 7.26 ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, hex = hexuplet, hept = heptuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances). ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shifts in ppm with the solvent peak as internal standard (CDCl₃ at 77.1 ppm). Coupling constants *J* were measured in Hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRFT) and wavenumbers are indicated in cm⁻¹. Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded from a Shimadzu GCMS-QP 2010S (70 eV). High resolution mass spectra (HRMS) were performed at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris. All the reaction were performed under an nitrogen atmosphere. THF, Et₂O, CH₂Cl₂ and toluene were dried using a MBraun SPS800 purificator

2. Synthesis of substrates and reagents

2.1. Synthesis of α-bromo amides

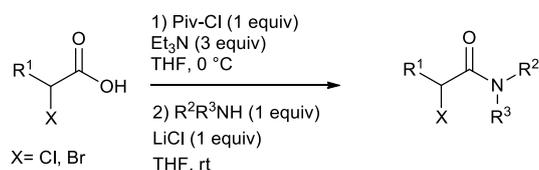
General procedure A:



¹⁰⁰ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3755-3756

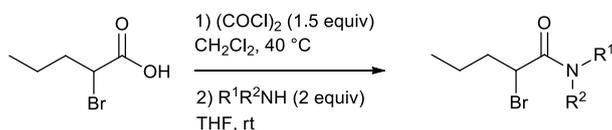
To a solution of amino acid (1 equiv) in a H₂O/toluene mixture (2:1) at 0 °C, was added hydrohalogenic acid solution (3 equiv) and then sodium nitrite (1.3 equiv). The reaction was warmed to rt and stirred for 4 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc, dried with Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and engaged in the next step without any purification.

General procedure B:



To a stirred solution of the 2-halogeno acid (1 equiv) in dry THF, was added dropwise Et₃N (3 equiv). The reaction mixture was cooled to 0 °C and pivaloyl chloride (1 equiv) was introduced dropwise. After 4 h of stirring at 0 °C, LiCl (1 equiv) and the desired amine (1 equiv) were added. The reaction was warmed to rt, stirred overnight and quenched with an aqueous solution of HCl (1.0 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc and washed with an aqueous solution of NaOH (1.0 M). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired α-bromo amide.

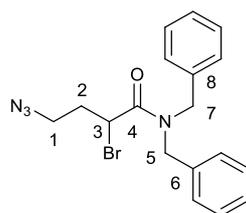
General procedure C:



To a solution of 2-bromovaleric acid (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ under argon, was added dropwise oxalyl chloride (1.5 equiv). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then allowed to reach rt. The solvent was removed under reduced pressure, then a solution of amine (2 equiv) in dry CH₂Cl₂ was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, and then quenched with an aqueous

solution of HCl (1.0 M). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired α -halo amide.

- **4-azido-N,N-dibenzyl-2-bromobutanamide (1.2)**



Formula : C₁₈H₁₉BrN₄O

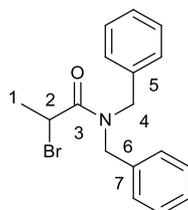
Mass : 387.3 g.mol⁻¹

A stirred solution of 2,4-dibromobutanoyl chloride (0.13 mL, 0.86 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled at 0 °C. Dibenzylamine (0.17 mL, 0.86 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C. After 1 h, the reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then diluted in DMF (7 mL) and NaN₃ (52.1 mg, 0.80 mmol, 1.5 equiv) was added portionwise at room temperature and the resulting mixture was heated overnight at 80 °C. The mixture was concentrated under reduced pressure and quenched with H₂O (10 mL) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **1.2** as a colorless oil (100 mg, 0.26 mmol, 30%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.27 (m, 6H, H_{Ph}), 7.26-7.20 (m, 2H, H_{Ph}), 7.19-7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 4.64 (d, J = 3.3 Hz, 2H, H₅ or H₇), 4.48 (d, J = 4.6 Hz, 2H, H₅ or H₇), 4.02 (tt, J = 7.0 Hz and 1.5 Hz, 1H, H₃), 3.55-3.39 (m, 2H, H₁), 2.12 (q_{app}, J = 6.6 Hz, 2H, H₂)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C_4), 136.6 (C_6 or C_8), 135.8 (C_6 or C_8), 129.3 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 55.8 (C_3), 49.9 (C_5 or C_7), 49.0 (C_5 or C_7), 48.0 (C_1), 30.6 (C_2)

- ***N,N*-Dibenzyl-2-bromopropanamide (I.3a)**



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}$

Mass: 332,2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Amide **I.3a** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromopropanoic acid (0.4 mL, 4.31 mmol) and dibenzylamine (0.83 mL, 4.31 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.3a** as a white solid (662 mg, 1.99 mmol, 46%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰¹

IR (neat): 1655, 1605, 1535, 1495, 1450, 1427, 1361, 1245, 1193, 1078, 1064, 1029, 989, 941 cm^{-1}

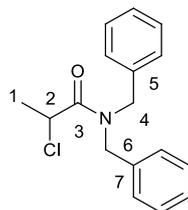
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.25 (m, 6H, H_{Ph}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ph}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 5.15 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_4 or H_6), 4.78 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H_4 or H_6), 4.57 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H_2), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H_4' or H_6'), 4.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_4' or H_6'), 1.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_1)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (C_3), 136.7 (C_5 or C_7), 136.3 (C_5 or C_7), 129.2 (2C, C_{Ph}), 128.8 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 126.3 (2C, C_{Ph}), 50.0 (C_4 or C_6), 49.7 (C_2), 48.9 (C_4 or C_6), 21.2 (C_1)

MS (EI) m/z : 287 (1), 252 (2), 199 (2), 198 (13), 196 (38), 132 (3), 118 (2), 107 (11), 106 (95), 105 (7), 92 (10), 91 (100), 65 (25), 63 (10), 55 (4), 51 (4)

¹⁰¹ Aoyagi, Y.; Asakura, R.; Kandoh, N.; Yamamoto, R.; Kuromatsu, T.; Shimura, A.; Ohta, A. *Synthesis*, **1996**, *8*, 970-974

- ***N,N*-Dibenzyl-2-chloropropanamide (I.3b)**



Formula: C₁₇H₁₈ClNO

Mass: 287.8 g.mol⁻¹

Amide **I.3b** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromopropanoic acid (0.232 mL, 2.33 mmol) and dibenzylamine (0.45 mL, 2.33 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.3b** as a colourless oil (407 mg, 1.41 mmol, 61%).

IR (neat): 1655, 1495, 1450, 1426, 1361, 1244, 1193, 1078, 1063, 1028, 989, 941 cm⁻¹

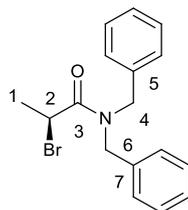
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.24 (m, 6H, H_{Ph}), 7.22 (d_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.15 (d_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₄ or H₆), 4.78 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₄ or H₆), 4.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂), 4.38 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{4'} or H_{6'}), 4.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_{4'} or H_{6'}), 1.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C₃), 136.8 (C₅ or C₇), 136.3 (C₅ or C₇), 129.2 (2C, C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 50.1 (C₄ or C₆), 49.8 (C₂), 48.9 (C₄ or C₆), 21.2 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 288 (1), 252 (4), 198 (25), 196 (80), 132 (3), 118 (2), 107 (11), 106 (100), 105 (6), 92 (10), 91 (100), 65 (20), 63 (8)

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₈ClNONa [M+Na]⁺: 310.0969 and 312.0940, Found: 310.0971 and 312.0941

- **(S)-N, N-Dibenzyl-2-bromopropanamide (I.3c)**



Formula: C₁₇H₁₈BrNO

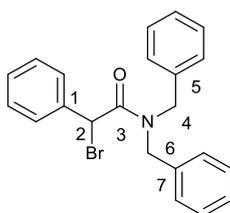
Mass: 332,2 g.mol⁻¹

Amide **I.3c** was prepared according to general procedure **B** from (S)-2-bromopropanoic acid (500 mg, 3.27 mmol) and dibenzylamine (0.63 mL, 3.27 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.3c** as a colourless oil (755 mg, 2.27 mmol, 70%).

The spectral data are the same than **I.3a** and were in accordance with those reported in the literature.¹⁰²

[α]_D²⁰ = 56.1 (with a solution of I.3c at a concentration of 0.01 g.mL⁻¹ in chloroform).

- **N, N-Dibenzyl-2-bromo-2-phenyl-acetamide (I.4)**



Formula: C₂₂H₂₀BrNO

Mass: 394,3 g.mol⁻¹

Amide **I.4** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromopropanoic acid (500 mg, 2.33 mmol) and dibenzylamine (0.45 mL, 2.33 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 95:5) yielded amide **I.4** as a colourless oil (236 mg, 0.60 mmol, 26%) as a mixture of rotamers (8:2).

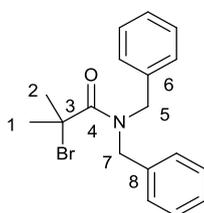
¹⁰² Aoyagi, Y. ; Asakura, R.; Kandoh, N.; Yamamoto, R.; Kuromatsu, T.; Shimura, A.; Ohta, A. *Synthesis* **1996**, 8, 970-974

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.06 (m, 15H, H_{Ph}), 5.64-5.59 (m, 1H, H₂), 4.85 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.8H, H₄ or H₆), 4.67-4.39 (m, 3.2H, H₄ or H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C₃), 136.8 (C₁ or C₅ or C₇), 136.3 (C₁ or C₅ or C₇), 136.1 (C₁ or C₅ or C₇), 129.30 (C_{Ph}), 129.27 (C_{Ph}), 129.21 (C_{Ph}), 129.15 (C_{Ph}), 128.9 (C_{Ph}), 128.83 (C_{Ph}), 128.78 (2C, C_{Ph}), 128.37 (C_{Ph}), 128.34 (C_{Ph}), 128.29 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 50.6 (C₄ or C₆), 49.8 (C₄ or C₆), 46.1 (C₂)

- ***N,N*-Dibenzyl-2-bromo-2-methylpropanamide (I.5)**



Formula: C₁₈H₂₀BrNO

Mass: 346,3 g.mol⁻¹

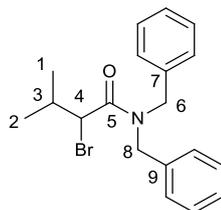
Amide **I.5** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromopropanoic acid (668 mg, 4.00 mmol) and dibenzylamine (0.77 mL, 4.00 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.5** as a white solid (314 mg, 0.91 mmol, 23%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.11 (m, 10H, H_{Ph}), 4.97 (brs, 2H, H₃ or H₄), 4.56 (brs, 2H, H₃ or H₄), 2.03 (s, 6H, H₁ and H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (C₄), 136.9 (2C, C₆ and C₈), 128.9 (4C, C_{Ph}), 127.6 (4C, C_{Ph}), 127.0 (2C, C_{Ph}), 57.4 (C₃), 51.9 (C₅ or C₇), 49.1 (C₅ or C₇), 33.2 (2C, C₁ and C₂)

¹⁰³ Lai, P.-S.; Dubland, J. A.; Sarwar, M. G.; Chudzinski, M. G.; Taylor, M. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7586-7592.

- ***N,N*-Dibenzyl-2-bromo-3-methylbutanamide (I.6)**



Formula: C₁₉H₂₂BrNO

Mass: 360.3 g.mol⁻¹

Amide **I.6** was prepared according to general procedure **A** from *DL*-valine (1171 mg 10.00 mmol) and HBr (33%, 5.25 mL, 30 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using pivaloyl chloride (0.77 mL, 6.24 mmol) and dibenzylamine (1.21 mL, 6.24 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.6** as a colorless oil (1049 mg, 2.91 mmol, 29%) for the two steps.

IR (neat): 1653, 1495, 1469, 1452, 1441, 1427, 1360, 1221, 1204, 1158, 1078, 1028, 957 cm⁻¹

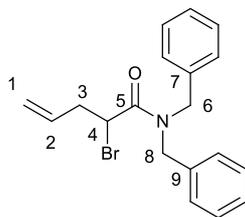
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.21 (m, 8H, H_{Ph}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 5.19 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.66 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.35 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.12 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₄), 2.48 (m, 1H, H₃), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁ or H₂), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁ or H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C₅), 136.8 (C₇ or C₉), 136.2 (C₇ or C₉), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.2 (2C, C_{Ph}), 52.0 (C₄), 50.1 (C₆ or C₈), 48.9 (C₆ or C₈), 31.9 (C₃), 20.9 (C₁ or C₂), 20.2 (C₁ or C₂)

MS (EI) *m/z*: 281 (13), 280 (62), 181 (1), 142 (6), 130 (3), 120 (2), 118 (3), 107 (4), 106 (3), 91 (100), 83 (4), 79(2), 77 (2), 69 (8), 65 (9), 55 (6)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₂BrNONa [M+Na]⁺ : 382.0777 and 384.0757, Found: 382.0778 and 384.0758

- ***N, N*-Dibenzyl-2-bromopent-4-enamide (I.7)**



Formula: C₁₉H₂₀BrNO

Mass: 358.3 g.mol⁻¹

Amide **I.7** was prepared according to procedure **A** from 2-amino-4-pentenoic acid (202 mg, 1.76 mmol) and HBr (33%, 0.92 mL, 5.26 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using pivaloyl chloride (0.14 mL, 1.13 mmol) and dibenzylamine (0.22 mL, 1.13 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.7** as a colorless oil (151 mg, 0.42 mmol, 24%) for the two steps.

IR (neat): 1653, 1604, 1495, 1429, 1360, 1302 1231, 1204, 1155, 1109, 1079, 1029, 1000, 922 cm⁻¹

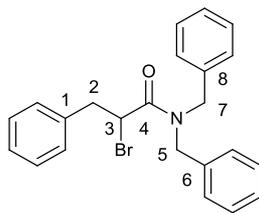
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 6H, H_{Ph}), 7.24-7.20 (m, 2H, H_{Ph}), 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ph}), 5.71 (ddt, *J* = 17.0, 10.5 and 6.9 Hz, 1H, H₂), 5.20 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₆ or H₈), 5.15-5.08 (m, 2H, H₁), 4.69 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.36 (m, 1H, H₄), 4.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.05 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.03 (m, 1H, H₃), 2.75 (m, 1H, H_{3'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C₅), 136.7 (C₇ or C₉), 136.0 (C₇ or C₉), 133.8 (C₂), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.3 (2C, C_{Ph}), 119.1 (C₁), 50.1 (C₆ or C₈), 48.8 (C₆ or C₈), 42.4 (C₄), 39.1 (C₃)

MS (EI) *m/z*: 279(11), 278 (49), 197 (3), 196 (21), 186 (2), 146 (3), 145 (22), 143 (2), 132 (7), 131 (2), 118 (2), 117 (4), 107 (2), 106 (20), 105 (2), 104 (3), 92 (9), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 83 (3), 82 (2), 81 (5), 79 (2), 77 (3), 65 (11), 54 (2), 53 (7), 51 (2)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₀BrNONa [M+Na]⁺: 380.0620 and 382.0600 Found: 380.0626 and 382.0605

- ***N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-phenylpropanamide (I.8)**



Formula : C₂₃H₂₂BrNO

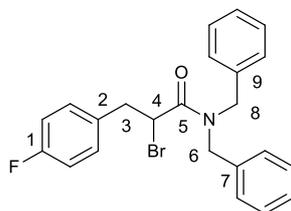
Mass : 408.3 g.mol⁻¹

Amide **I.8** was prepared according to procedure **A** from *DL*-phenylalanine (1651 mg, 10 mmol) and HBr (33%, 5.25 mL, 30 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using pivaloyl chloride (0.71 mL, 5.81 mmol) and dibenzylamine (1.12 mL, 5.81 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.8** as a colorless oil (366 mg, 0.9 mmol, 9% for the two steps).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.12 (m, 13H, H_{Ph}), 6.77 (d_{app}, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₅ or H₇), 4.56 (m, 2H, H₃ and H₅ or H₇), 4.21 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₅ or H₇), 3.99 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₅ or H₇), 3.71 (dd, *J* = 13.4 Hz and 9.4 Hz, 1H, H₂), 3.24 (dd, *J* = 13.4 Hz and 5.3 Hz, 1H, H₂)

MS (EI) *m/z* : 328 (55), 131 (15), 106 (21), 91 (100)

- ***N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-(4-fluorophenyl)propanamide (I.9)**



Formula : C₂₃H₂₁BrFNO

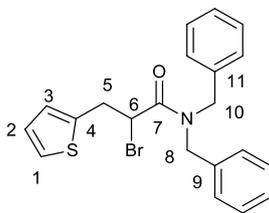
Mass : 426.3 g.mol⁻¹

Amide **I.9** was prepared according to procedure **A** from *DL*-4-fluorophenylalanine (2.0 g, 10.92 mmol) and HBr (62%, 2.47 mL, 32.75 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using

pivaloyl chloride (1.02 mL, 8.31 mmol) and dibenzylamine (0.22 mL, 1.13 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.9** as a colorless oil (844 mg, 1.98 mmol, 18% for the two steps).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.19 (m, 6H, H_{Ph}), 7.17-7.13 (m, 2H, H_{Ph}), 7.11-7.06 (m, 2H, H_{Ph}), 6.97-6.89 (m, 2H, H_{Ph}), 6.77 (d_{app}, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.14 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.58 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.47 (dd, J = 9.5 Hz and 5.2 Hz, 1H, H₃), 4.23 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.98 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 6.68 (dd, J = 13.5 Hz and 9.7 Hz, 1H, H₄), 3.18 (dd, J = 13.4 Hz and 5.1 Hz, 1H, H_{3'})

- **N,N-dibenzyl-2-bromo-3-(thiophen-2-yl)propanamide (I.10)**



Formula : C₂₁H₂₀BrNOS

Mass : 414.4 g.mol⁻¹

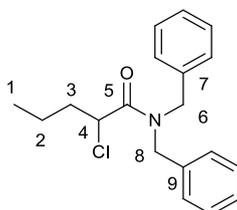
Amide **I.10** was prepared according to procedure **A** from 2-amino-3-(thiophen-2-yl)-propanoic acid (1027 mg, 6.0 mmol) and HBr (33%, 3.15 mL, 18.0 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using pivaloyl chloride (0.63 mL, 5.10 mmol) and dibenzylamine (0.99 mL, 5.10 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.10** as a colorless oil (671 mg, 1.62 mmol, 27% for the two steps) which was contaminated with an unknown impurity.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.08 (m, 9H, H_{Ph}), 6.90 (m, 1H, H₁ or H₂ or H₃), 6.85-6.73 (m, 3H, H₁ or H₂ or H₃ and H_{Ph}), 5.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H₈ or H₁₀), 4.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H₈ or H₁₀), 4.50 (dd, J = 9.5 Hz and 4.5 Hz, 1H, H₅), 4.21 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H₈ or H₉), 4.02-3.91 (m, 2H, H₆ and H_{8'} or H_{10'}), 3.36 (dd, J = 14.3 Hz and 4.7 Hz, 1H, H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C₇), 139.0 (C₄ or C₉ or C₁₁), 136.5 (C₄ or C₉ or C₁₁), 135.5 (C₄ or C₉ or C₁₁), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C₁ or C₂ or C₃), 127.41 (C₁ or C₂ or C₃),

127.37 (C₁ or C₂ or C₃), 127.0 (C_{Ph}), 126.0 (2C, C_{Ph}), 124.9 (C_{Ph}), 50.0 (C₈ or C₁₀), 48.8 (C₈ or C₁₀), 42.2 (C₆), 35.1 (C₅)

- ***N,N*-Dibenzyl-2-chloropentanamide (I.11a)**



Formula: C₁₉H₂₂ClNO

Mass: 315.8 g.mol⁻¹

Amide **I.11a** was prepared according to the procedure **A** from *DL*-norvaline (1.00 g, 8.54 mmol) and HCl (35%, 2.26 mL, 25.6 mmol). The residue was then involved in the general procedure **B** using pivaloyl chloride (0.34 mL, 2.77 mmol) and dibenzylamine (0.54 mL, 2.77 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.11a** as a colorless oil (407 mg, 1.28 mmol, 15%) for the two steps.

IR (neat): 1656, 1605, 1495, 1431, 1360, 1240, 1189, 1103, 1079, 1029, 1003, 947 cm⁻¹

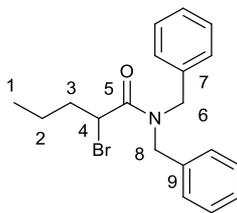
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 2H, H_{Ph}), 7.30-7.18 (m, 6H, H_{Ph}), 7.12 (d_{app}, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.08 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.69 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₄), 4.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 2.11 (hex_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 1.93 (hex_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{3'}), 1.35 (hex_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C₅), 136.6 (C₇ or C₉), 136.1 (C₇ or C₉), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.1 (2C, C_{Ph}), 53.5 (C₄), 49.8 (C₆ or C₈), 48.7 (C₆ or C₈), 36.5 (C₃), 19.5 (C₂), 13.4 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 315 (1), 280 (9), 227 (3), 226 (19), 225 (8), 224 (58), 132 (3), 107 (10), 106 (100), 92 (8), 91 (89), 79 (4), 77 (4), 65 (12), 55 (12)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₂ClNONa [M+Na]⁺: 338.1282, Found: 338.1297

- ***N, N*-Dibenzyl-2-bromopentanamide (I.11c)**



Formula: C₁₉H₂₂BrNO

Mass: 360.3 g.mol⁻¹

Amide **I.11c** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.80 mL, 6.11 mmol) and dibenzylamine (1.18 mL, 6.11 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.11c** as a colorless oil (1.57 g, 4.34 mmol, 71%).

IR (neat): 1736, 1654, 1605, 1495, 1431, 1360, 1264, 1239, 1207, 1162, 1130, 1112, 1079, 1029, 1002, 946 cm⁻¹

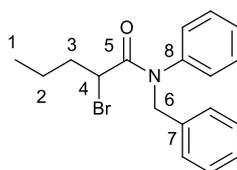
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.23 (m, 8H, H_{Ph}), 7.15 (d_{app}, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.28 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.73 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.35 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 4.07 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 2.20 (m, 1H, H₃), 2.03 (m, 1H, H_{3'}), 1.40-1.28 (m, 2H, H₂), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C₅), 136.9 (C₇ or C₉), 136.5 (C₇ or C₉), 129.2 (2C, C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 126.2 (2C, C_{Ph}), 50.3 (C₆ or C₈), 49.2 (C₆ or C₈), 43.7 (C₄), 37.1 (C₃), 20.9 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 281 (4), 280 (21), 160 (1), 118 (2), 106 (27), 91 (100), 77 (4), 65 (14), 55 (23)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₂BrNONa [M+Na]⁺: 382.0777 and 384.0757, Found: 382.0782 and 384.0758

- ***N*-Benzyl-2-bromo-*N*-phenylpentanamide (I.12)**



Formula: C₁₈H₂₀BrNO

Mass: 346.3 g.mol⁻¹

Amide **I.12** was prepared according to general procedure **C** from 2-bromovaleric acid (0.72 mL, 5.53 mmol) and benzyaniline (2025 mg, 11.05 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.12** as a colorless oil (1.02 g, 2.93 mmol, 53%).

IR (neat): 1663, 1594, 1494, 1454, 1434, 1402, 1357, 1334, 1259, 1203, 1173, 1101, 1080, 1030, 1017, 919 cm⁻¹

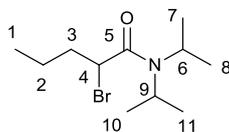
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 3H, H_{Ph}), 7.30-7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 7.22-7.17 (m, 2H, H_{Ph}), 7.04 (brs, 2H, H_{Ph}), 4.93 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₆), 4.85 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H_{6'}), 4.04 (dd, *J* = 8.1 Hz and 6.8 Hz, 1H, H₄), 2.17 (dq, *J* = 13.9 Hz and 7.9 Hz, 1H, H₃), 1.91 (m, 1H, H_{3'}), 1.30 (hex_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C₅), 141.2 (C₇ or C₈), 137.0 (C₇ or C₈), 129.8 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 53.7 (C₆), 44.4 (C₄), 37.4 (C₃), 20.9 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 267 (8), 266 (41), 183 (4), 182 (5), 160 (6), 145 (3), 132 (2), 120 (10), 119 (3), 106 (3), 105 (4), 104 (8), 92 (8), 91 (100), 77 (6), 65 (11), 55 (15)

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₀BrNONa [M+Na]⁺: 368.0621 and 370.0600, Found: 368.0623 and 370.0599

- **2-Bromo-*N,N*-diisopropylpentanamide (I.13)**



Formula: C₁₁H₂₂BrNO

Mass: 264.2 g.mol⁻¹

Amide **I.13** was prepared according to general procedure **C** from 2-bromovaleric acid (1.45 mL, 11.05 mmol) and diisopropylamine (3.12 mL, 22.1 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.13** as a colorless oil (1.66 g, 6.30 mmol, 57%).

IR (neat): 1645, 1444, 1371, 1341, 1320, 1279, 1209, 1154, 1135, 1100, 1041 cm⁻¹

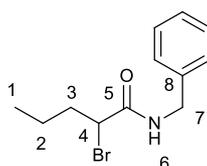
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 4.06 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.49 (brs, 1H, H₆ or H₉), 2.13 (m, 1H, H₃), 1.99 (m, 1H, H_{3'}), 1.50-1.31 (m, 2H, H₂), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₁₀ or H₁₁), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₁₀ or H₁₁), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₁₀ or H₁₁), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₁₀ or H₁₁), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (C₅), 49.0 (C₆ or C₉), 46.4 (C₆ or C₉), 45.8 (C₄), 37.3 (C₃), 21.3 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 21.1 (C₂), 20.6 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 20.5 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 20.0 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 13.7 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 248 (1), 185 (2), 184 (15), 142 (6), 128 (3), 100 (5), 99 (2), 86 (100), 84 (4), 83 (4), 70 (10), 58 (12), 57 (20), 55 (26)

HRMS: Calculated for C₁₁H₂₂BrNONa [M+Na]⁺ : 286.0777 and 288.0757, Found: 286.0781 and 288.0756

- **N-Benzyl-2-bromopentanamide (I.14)**



Formula: C₁₂H₁₆BrNO

Mass: 270.2 g.mol⁻¹

Amide **I.14** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.40 mL, 3.05 mmol) and benzylamine (0.33 mL, 3.05 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1 to 7:3) yielded the amide **I.14** as a colorless oil (157 mg, 0.58 mmol, 19%).

IR (neat): 1751, 1652, 1606, 1549, 1497, 1455, 1429, 1380, 1358, 1255, 1216, 1180, 1103, 1081, 1029 cm⁻¹

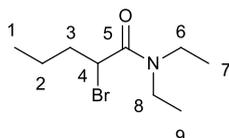
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 7.16 (m, 1H, H₆), 4.39 (dd, *J* = 6.0 and 1.9 Hz, 2H, H₇), 4.32 (dd, *J* = 8.2 and 5.6 Hz, 1H, H₄), 2.06 (m, 1H, H₃), 1.94 (m, 1H, H_{3'}), 1.56-1.32 (m, 2H, H₂), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C₅), 137.7 (C₈), 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.5 (3C, C_{Ph}), 50.9 (C₄), 43.9 (C₇), 37.6 (C₃), 20.6 (C₂), 13.3 (C₁)

MS (EI) m/z : 270 (1), 191 (9), 190 (69), 145 (5), 117 (3), 112 (3), 107 (6), 106 (6), 92 (8), 91 (100), 84 (10), 83 (7), 79 (5), 77 (5), 65 (9), 55 (12)

HRMS: Calculated for $C_{19}H_{22}NOBrNa$ $[M+Na]^+$: 292.0308 and 294.0287, Found: 292.0311 and 294.0285

- **2-Bromo-*N,N*-diethylpentanamide (I.15)**



Formula: $C_9H_{18}BrNO$

Mass: $236.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Amide **I.15** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.3 mL, 2.29 mmol) and Et_2NH (0.25 mL, 2.29 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.15** as a light yellow oil (347 mg, 1.47 mmol, 64%).

IR (neat): 1645, 1459, 1433, 1381, 1361, 1275, 1263, 1219, 1133, 1098, 1027, 948 cm^{-1}

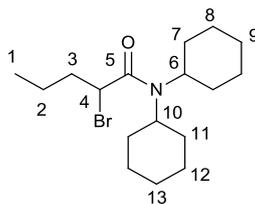
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 3.55-3.43 (m, 2H, H_6 or H_8), 3.35-3.18 (m, 2H, H_6' or H_8'), 2.11 (m, 1H, H_3), 2.01 (m, 1H, H_3'), 1.50-1.29 (m, 2H, H_2), 1.23 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, H_7 or H_9), 1.12 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H_7 or H_9), 0.94 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2 (C_5), 43.8 (C_4), 42.4 (C_6 or C_8), 41.2 (C_6 or C_8), 37.2 (C_3), 21.0 (C_2), 15.0 (C_7 or C_9), 13.7 (C_1), 12.6 (C_7 or C_9)

MS (EI) m/z : 236 (1), 196 (2), 195 (24), 194 (2), 193 (25), 157 (8), 156 (73), 137 (3), 135 (4), 129 (3), 128 (10), 115 (3), 114 (49), 112 ((3), 101 (5), 100 (87), 86 (2), 85 (2), 84 (3), 83 (21), 74 (14), 73 (7), 72 (100), 71 (2), 70 (3), 69 (2), 59 (3), 58 (84), 57 (4), 56 (12), 55 (44), 54 (3), 53 (4)

HRMS: Calculated for $C_9H_{18}BrNONa$ $[M+Na]^+$: 258.0464 and 260.0444, Found: 258.0470 and 260.0446

- **2-Bromo-*N,N*-dicyclohexylpentanamide (I.16)**



Formula: C₁₇H₃₀BrNO

Mass: 344.3 g.mol⁻¹

Amide **I.16** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.4 mL, 3.05 mmol) and dicyclohexylamine (0.61 mL, 3.05 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.16** as a colorless oil (253 mg, 0.85 mmol, 28%) as a mixture of rotamers.

IR (neat): 1640, 1466, 1452, 1438, 1364, 1307, 1266, 1242, 1220, 1182, 1140, 1126, 1107, 1072, 1050, 1027, 995 cm⁻¹

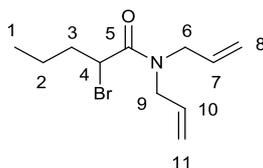
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (brt, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₄), 3.51 (m, 1H, H₆ or H₁₀), 2.85 (m, 1H, H₆ or H₁₀), 2.57-2.28 (m, 2H), 2.06 (m, 1H, H₃), 1.97-1.69 (m, 6H, H_{3'},), 1.66-1.22 (m, 11H), 1.22-1.01 (m, 4H, H₉ or H₁₃), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C₅), 58.3 (C₆ or C₁₀), 56.6 (C₆ or C₁₀), 45.7 (C₄), 37.3 (C₃), 31.6 (C₇ or C₁₁), 30.6 (C₇ or C₁₁), 29.7 (C_{7'} or C_{11'}), 29.3 (C_{7'} or C_{11'}), 26.6 (C₈ or C₁₂), 26.4 (C₈ or C₁₂), 25.9 (2C, C₉ and C₁₃), 25.4 (C_{8'} or C_{12'}), 25.2 (C_{8'} or C_{12'}), 21.0 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 344 (1), 265 (18), 264 (100), 262 (12), 221 (11), 219 (12), 182 (47), 180 (7), 154 (6), 140 (8), 139 (4), 138 (8), 126 (11), 110 (3), 100 (8), 99 (4), 98 (19), 97 (7), 83 (53), 82 (7), 81 (18), 79 (3), 72 (3), 69 (4), 67 (6), 57 (10), 56 (14), 55 (52), 54 (5), 53 (3)

HRMS: Calculated for C₁₇H₃₀BrNOH [M+H]⁺ : 344.1584 and 346.1563, Found: 344.1586 and 346.1564

- ***N,N*-diallyl-2-bromopentanamide (I.17)**



Formula: C₁₁H₁₈BrNO

Mass: 260.2 g.mol⁻¹

Amide **I.17** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.80 mL, 6.10 mmol) and diallylamine (0.75 mL, 6.10 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.17** as a colorless oil (1.22 g, 4.67 mmol, 77%).

IR (neat): 1655, 1465, 1439, 1416, 1360, 1281, 1242, 1213, 1190, 1167, 1132, 1101, 1055, 991, 923 cm⁻¹

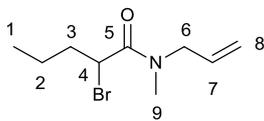
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.70 (m, 2H, H₇ and H₉), 5.28-5.08 (m, 4H, H₈ and H₁₁), 4.40-4.25 (m, 2H, H₄ and H₆ or H₉), 4.15 (ddt, *J* = 17.9 Hz, 4.3 Hz and 0.9 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.80 (ddt, *J* = 18.1 Hz, 4.5 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.66 (ddt, *J* = 15.7 Hz, 6.2 Hz and 1.4 Hz, 1H, H₆ or H₉), 2.17-1.94 (m, 2H, H₃), 1.47-1.26 (m, 2H, H₂), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C₅), 133.2 (C₇ or C₁₀), 132.5 (C₇ or C₁₀), 117.5 (C₈ or C₁₁), 116.6 (C₈ or C₁₁), 49.6 (C₆ or C₉), 48.7 (C₆ or C₉), 43.6 (C₄), 37.0 (C₃), 20.9 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 261 (2), 259 (2), 181 (11), 180 (100), 152 (17), 138 (34), 124 (39), 98 (23), 96 (36), 83 (28), 82 (22), 70 (35), 56 (38), 55 (97)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₂BrNONa [M+Na]⁺: 282.0464 and 284.0444, Found: 282.0465 and 284.0443

- ***N*-allyl-2-bromo-*N*-methylpentanamide (I.18)**



Formula: C₉H₁₆BrNO

Mass: 234.1 g.mol⁻¹

Amide **I.18** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.30 mL, 2.29 mmol) and *N*-methylallylamine (0.22 mL, 2.29 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 9:1) yielded amide **I.18** as a colorless oil (245 mg, 1.05 mmol, 46%) as a mixture of rotamers (1:1).

IR (neat): 1733, 1652, 1464, 1408, 1359, 1268, 1203, 1169, 1137, 1096, 922 cm⁻¹

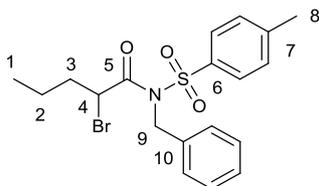
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (m, 1H, H₇), 5.25-5.08 (m, 2H, H₈), 4.41 (dd, *J* = 7.6 Hz and 6.9 Hz, 0.5H, H₄), 4.28 (dd, *J* = 7.4 Hz and 7.0 Hz, 0.5H, H₄), 4.18 (ddt, *J* = 17.7 Hz, 4.9 Hz and 1.9 Hz, 0.5H, H₆), 4.05 (ddt, *J* = 15.2 Hz, 5.6 Hz and 1.6 Hz, 0.5H, H_{6'}), 3.94 (ddt, *J* = 15.2 Hz, 5.8 Hz and 1.6 Hz, 0.5H, H_{6'}), 3.79 (ddt, *J* = 17.7 Hz, 4.5 Hz and 1.9 Hz, 0.5H, H₆), 3.02 (s, 1.5H, H₉), 2.96 (s, 1.5H, H₉), 2.15-1.90 (m, 2H, H₃), 1.53-1.28 (m, 2H, H₂), 0.92 (dt, *J* = 10.8 and 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [169.4 and 168.8 (C₅)], [132.6 and 132.3 (C₇)], [117.5 and 116.7 (C₈)], [52.4 and 50.8 (C₆)], [43.9 and 43.3 (C₄)], [37.1 and 36.8 (C₃)], [35.1 and 34.6 (C₉)], 20.9 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 193 (5), 191 (6), 155 (8), 154 (74), 126 (16), 112 (34), 98 (70), 83 (27), 72 (23), 70 (29), 58 (17), 55 (100)

HRMS: Calculated for C₉H₁₆BrNONa [M+Na]⁺: 256.0308 and 258.0287, Found: 256.0312 and 258.0287

- ***N*-benzyl-2-bromo-*N*-tosylpentanamide (I.19)**



Formula: C₁₉H₂₂BrNO₃S

Mass: 424.4 g.mol⁻¹

Amide **I.19** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.30 mL, 2.29 mmol) and *N*-benzy-*N*-tosylamine (598 mg, 2.29 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **I.19** as a brown solid (250 mg, 0.59 mmol, 26%).

IR (neat): 1702, 1657, 1597, 1497, 1456, 1358, 1294, 1239, 1169, 1116, 1089, 1029, 972 cm⁻¹

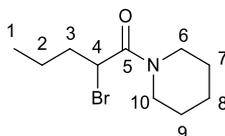
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d_{app}, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.38-7.25 (m, 7H, H_{Ph}), 5.32 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₉), 5.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{9'}), 4.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 2.42 (s, 3H, H₈), 1.94 (m, 1H, H₃), 1.83 (m, 1H, H_{3'}), 1.21-1.10 (m, 2H, H₂), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C₅), 145.3 (C₆), 136.4 (C₇ or C₁₀), 135.7 (C₇ or C₁₀), 129.8 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ph}), 49.8 (C₉), 44.9 (C₄), 36.5 (C₃), 21.8 (C₈), 20.3 (C₂), 13.2 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 270 (23), 268 (24), 106 (100), 91 (94), 55 (28)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₂BrNO₃Na [M+Na]⁺: 446.0396 and 448.0376, Found: 446.0401 and 448.0376

- **2-Bromo-1-(piperidin-1-yl)pentan-1-one (I.20)**



Formula: C₁₀H₁₈BrNO

Mass: 248.2 g.mol⁻¹

Amide **I.20** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.8 mL, 6.10 mmol) and piperidine (0.60 mL, 6.10 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **I.20** as a colorless oil (1.05 g, 4.23 mmol, 69%) as a mixture of rotamers.

IR (neat): 1642, 1440, 1364, 1267, 1251, 1217, 1169, 1134, 1104, 1023, 1008, 952 cm⁻¹

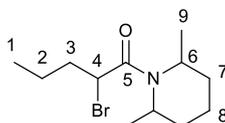
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₄) 3.64 (m, 1H, H₆ or H₁₀), 3.54-3.33 (m, 3H, H₆ or H₁₀ and H_{6'} or H_{10'} and H_{6''} or H_{10''}), 2.14-1.93 (m, 2H, H₃), 1.75-1.26 (m, 8H, 2H₂, H₇, H_{7'}, H₈, H_{8'}, H₉), 0.97-0.88 (m, 3H, H₁)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1 (C_5), 47.3 (C_6 or C_{10}), 43.8 (C_4), 43.6 (C_6 or C_{10}), 37.0 (C_3), 26.3 (C_7 or C_9), 25.5 (C_7 or C_9), 24.5 (C_8), 20.9 (C_2), 13.6 (C_1)

MS (EI) m/z : 249 (1), 247 (1), 208 (2), 207 (25), 206 (2), 205 (25), 169 (11), 168 (100), 141 (7), 140 (13), 138 (7), 127 (7), 126 (86), 113 (5), 112 (74), 86 (26), 85 (10), 84 (40), 83 (24), 82 (4), 70 (10), 69 (82), 68 (3), 67 (4), 57 (6), 56 (19), 55 (48), 54 (4), 53 (5)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrNONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 270.0464 and 272.0444, Found: 270.0465 and 272.0443

- **2-Bromo-1-(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)pentan-1-one (I.21)**



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrNO}$

Mass: $276.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Amide **I.21** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.4 mL, 3.05 mmol) and 2,6-dimethylpiperidine (0.41 mL, 3.05 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **I.21** as a colorless oil (266 mg, 0.96 mmol, 32%) as a 80:20 mixture of diastereoisomers a and b.

IR (neat): 1638, 1465, 1421, 1368, 1338, 1326, 1307, 1271, 1248, 1223, 1157, 1123, 1093, 1055, 982, 952 cm^{-1}

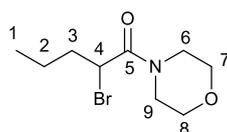
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (m, 1H, H_6), 4.68 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 0.2H, H_{4b}), 4.33 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 0.8H, H_{4a}), 4.18 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 2.19 (m, 1H, H_3), 2.04 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 1.90-1.58 (m, 4H, H_7 and $\text{H}_{7'}$), 1.58-1.35 (m, 4H, H_2 and H_8), 1.32 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2.4H, H_{9a}), 1.27-1.22 (m, 1.2H, H_{9b} and $\text{H}_{9'b}$), 1.20 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2.4H, $\text{H}_{9'a}$), 0.96 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.3 (C_5), 48.6 (C_{6b}), 47.6 (C_{6a}), 44.9 ($\text{C}_{6'b}$), 44.4 ($\text{C}_{6'a}$), 43.6 (C_4), 37.9 (C_{3b}), 37.4 (C_{3a}), 31.0 (C_{7b}), 30.3 (C_{7a}), 30.0 ($\text{C}_{7'b}$), 29.7 ($\text{C}_{7'a}$), 22.7 (C_{9a}), 21.5 (C_{9b}), 21.2 (C_2), 21.0 ($\text{C}_{9'a}$), 20.1 ($\text{C}_{9'b}$), 13.9 (C_8), 13.7 (C_1)

MS (EI) m/z : 262 (8), 260 (8), 197 (8), 196 (66), 154 (9), 140 (8), 113 (2), 112 (19), 111 (2), 99 (7), 98 (100), 97 (8), 96 (3), 84 (2), 83 (7), 82 (2), 81 (3), 70 (11), 69 (6), 68 (2), 58 (2), 57 (4), 56 (5), 55 (40), 54 (3), 53 (2)

HRMS: Calculated for $C_{12}H_{22}BrNONa$ $[M+Na]^+$: 298.0777 and 300.0757, Found: 298.0778 and 300.0756

- **2-Bromo-1-morpholinopentan-1-one (I.22)**



Formula: $C_9H_{16}BrNO_2$

Mass: $250.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Amide **I.22** was prepared according to general procedure **B** from 2-bromovaleric acid (0.3 mL, 2.29 mmol) and morpholine (0.20 mL, 2.29 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1 to 7:3) yielded amide **I.22** as a colorless oil (264 mg, 1.06 mmol, 46%) as a mixture of rotamers.

IR (neat): 1648, 1436, 1359, 1300, 1271, 1221, 1165, 1115, 1069, 1037, 1018 cm^{-1}

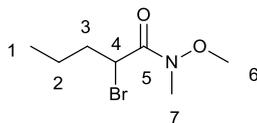
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (m, 1H, H₄), 3.80 (m, 1H, H₆ or H₉), 3.75-3.63 (m, 4H, H₇ and H₈), 3.58 (m, 1H, H₆ or H₉), 3.53-3.40 (m, 2H, H_{6'} and H_{9'}), 2.16-1.92 (m, 2H, H₃), 1.56-1.29 (m, 2H, H₂), 0.93 (m, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (C₅), 66.8 (C₇ or C₈), 66.5 (C₇ or C₈), 46.7 (C₆ or C₉), 43.2 (C₄), 42.8 (C₆ or C₉), 36.7 (C₃), 20.9 (C₂), 13.6 (C₁)

MS (EI) m/z : 251 (3), 249 (3), 209 (65), 207 (66), 171 (10), 170 (88), 143 (13), 142 (19), 140 (7), 137 (5), 135 (6), 129 (10), 128 (83), 114 (80), 88 (40), 87 (26), 86 (100), 84 (8), 83 (74), 72 (5), 70 (97), 58 (8), 57 (49), 56 (82), 55 (100), 54 (7), 53 (7)

HRMS: Calculated for $C_9H_{16}BrNO_2Na$ $[M+Na]^+$: 272.0257 and 274.0236, Found: 272.0261 and 274.0237

- **2-bromo-*N*-methoxy-*N*-methylpentanamide (I.23)**



Formula : C₇H₁₄BrNO₂

Mass : 224.1 g.mol⁻¹

The amide **I.23** has been prepared following the procedure **B** from 2-bromovaleric acid (2.76 mmol, 0.36 ml). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et₂O = 9:1 to 6:4) yielded the amide **I.23** as a colourless oil (438 mg, 71%). Mixture of rotamers (a/b = 60/40)

IR (neat): 1668, 1462, 1419, 1387, 1317, 1260, 1176, 1119, 1083, 1053 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (br s, 1H, H₄), 3.78 (br s, 1.8H, H_{6a}), 3.77 (br s, 1.2H, H_{6b}), 3.24 (br s, 1.2H, H_{7b}), 3.23 (br s, 1.8H, H_{7a}), 2.10-1.86 (m, 2H, H₃), 1.49 (m, 1H, H₂), 1.37 (m, 1H, H₂), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

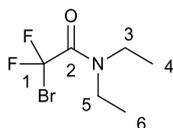
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 61.9 (C_{6a}), 61.7 (C_{6b}), 41.9 (C₄), 36.6 (C_{3a}), 36.4 (C_{3b}), 32.6 (C_{7a}), 32.5 (C_{7b}), 20.9 (C_{2a}), 19.7 (C_{2b}), 13.6 (C₁)^[a]

MS (EI) *m/z*: 144 (1), 139 (6), 137 (20), 117 (10), 93 (11), 91 (35), 61 (82), 60 (7), 55 (100), 53 (5)

HRMS: Calculated for C₇H₁₄BrNO₂Na [M+Na]⁺: 246.0100 and 248.0080, Found: 246.0102 and 248.0078

^[a] C₅ is missing.

- **2-bromo-*N,N*-diethyl-2,2-difluoroacetamide (I.24)**



Formula: C₆H₁₀BrF₂NO

Mass: 230.1 g.mol⁻¹

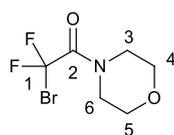
In a stirred solution of ethyl bromodifluoroacetate (0.2 mL, 1.56 mmol, 1 equiv), diethylamine (0.16 mL, 1.56 mmol, 1 equiv) was added dropwise under air at rt. After 6 h, the reaction was quenched with a solution of HCl in water (1 M, 10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **I.24** as a colorless oil (56 mg, 0.25 mmol, 16%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃ or H₅), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃ or H₅), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₄ or H₆), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₄ or H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (t, *J* = 26.4 Hz, C₂), 111.4 (t, *J* = 314.3 Hz, C₁), 43.0 (C₃ or C₅), 42.2 (C₃ or C₅), 14.0 (C₄ or C₆), 12.0 (C₄ or C₆)

- **2-bromo-2,2-difluoro-1-morpholinoethanone (I.25)**



Formula: C₆H₈BrF₂NO₂

Mass: 244.0 g.mol⁻¹

In a stirred solution of ethyl bromodifluoroacetate (0.1 mL, 0.78 mmol, 1 equiv), morpholine (6.9 μL, 0.78 mmol, 1 equiv) was added dropwise under air at rt. After 3 h, the reaction was quenched with HCl (1M, 10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1 to 7:3) yielded amide **I.25** as a colorless oil (154 mg, 0.63 mmol, 81%).

The spectral datas were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁴

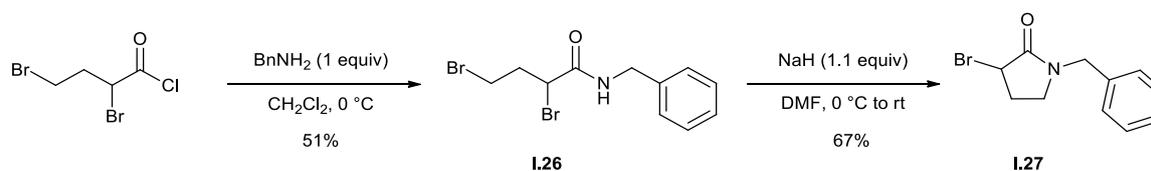
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84-3.66 (m, 8H, H₃, H₄, H₅ and H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (t, *J* = 27 Hz, C₂), 110.4 (t, *J* = 314 Hz, C₁), 66.5 (C₄ or C₅), 66.1 (C₄ or C₅), 47.3 (C₃ or C₆), 43.9 (C₃ or C₆)

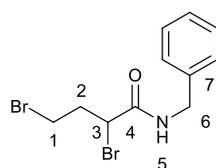
MS (EI) *m/z*: 245 (10), 243 (11), 230 (8), 228 (9), 164 (17), 134 (20), 114 (20), 86 (14), 70 (65), 56 (72)

¹⁰⁴ Tarui, A.; Saori, S.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1128-1131.

Synthesis of 1-benzyl-3-bromopyrrolidin-2-one (I.27)



• N-Benzyl-2,4-dibromobutanamide (I.26)



Formula : C₁₁H₁₃Br₂NO

Mass : 335.0 g.mol⁻¹

A stirred solution of 2,4-dibromobutanoyl chloride (0.3 mL, 2.04 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled at 0 °C. Benzylamine (0.22 mL, 2.04 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C. After 1 h, the reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9:1 to 7:3) to furnish *N*-benzyl-2,4-dibromobutanamide **I.26** as a colorless oil (347 mg, 1.04 mmol, 51 %).

IR (neat): 1653, 1544, 1496, 1454, 1430, 1375, 1359, 1321, 1279, 1241, 1208, 1180, 1080, 1029, 988, 932 cm⁻¹

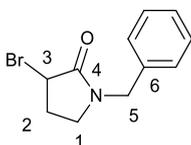
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 5H, H_{Ph}), 6.99 (brs, 1H, H₅), 4.55 (dd, *J* = 8.9 and 5.0 Hz, 1H, H₃), 4.45 (dd, *J* = 15.4 Hz and 6.1 Hz, 1H, H₆), 4.39 (dd, *J* = 15.4 Hz and 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.54-3.48 (m, 2H, H₁), 2.60 (m, 1H, H₂), 2.45 (m, 1H, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.1 (C₄), 137.4 (C₇), 128.8 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.7 (2C, C_{Ph}), 48.0 (C₃), 44.2 (C₆), 37.6 (C₂), 30.5 (C₁)

MS (EI) *m/z* : 257 (5), 256 (41), 255 (6), 254 (42), 175 (3), 174 (8), 150 (6), 148 (7), 132 (3), 131 (8), 129 (3), 119 (2), 117 (2), 107 (14), 106 (9), 105 (3), 104 (8), 96 (3), 92 (8), 91 (100), 89 (3), 79 (7), 78 (3), 77 (7), 69 (4), 68 (2), 65 (13), 63 (2), 55 (7), 51 (5)

HRMS: Calculated for $C_{11}H_{13}Br_2NONa$ $[M+Na]^+$: 355.9256, 357.9236 and 359.9215, Found: 355.9260, 357.9235 and 359.9211

- **1-Benzyl-3-bromopyrrolidin-2-one (I.27)**



Formula: $C_{11}H_{12}BrNO$

Mass: 254.1 $g \cdot mol^{-1}$

To a stirred solution of *N*-benzyl-2,4-dibromobutanamide (86 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in DMF (2.6 mL) at 0 °C, was added portionwise sodium hydride (60% dispersion in oil, 11.3 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 2 h was quenched by H_2O (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL), and the resulting organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8/2 to 6/4) to furnish the lactam **I.27** as a light yellow oil (44 mg, 0.17 mmol, 67%).

IR (neat): 1694, 1494, 1442, 1425, 1359, 1283, 1269, 1206, 1168, 1082, 1057, 1029, 949 cm^{-1}

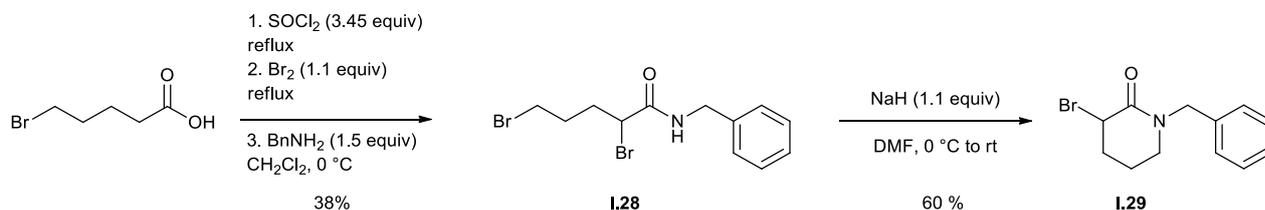
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 4.55 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_5), 4.48 (dd, $J = 7.2$ and 2.1 Hz, 1H, H_3), 4.44 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.43 (dt, $J = 10.1$ and 7.2 Hz, 1H, H_1), 3.20 (brtd_{app}, $J = 8.8$ and 2.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.56 (dq_{app}, $J = 14.5$ and 7.6 Hz, 1H, H_2), 2.29 (m, 1H, $H_{2'}$)

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C_4), 135.7 (C_6), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 47.2 (C_6), 44.7 (C_3), 44.4 (C_1), 30.3 (C_2)

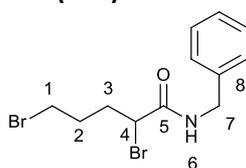
MS (EI) m/z : 175 (13), 174 (100), 106 (9), 104 (2), 92 (7), 91 (71), 90 (2), 89 (3), 87 (2), 77 (2), 69 (12), 68 (2), 65 (13), 63 (2), 55 (3), 51 (3)

HRMS: Calculated for $C_{11}H_{12}BrNONa$ $[M+Na]^+$: 275.9995 and 277.9974, Found: 275.9998 and 277.9973

Synthesis of 1-benzyl-3-bromopiperidin-2-one (I.29)



- **N-Benzyl-2,4-dibromopentanamide (I.28)**



Formula : C₁₂H₁₅Br₂NO

Mass : 349.1 g.mol⁻¹

A stirred solution of 5-bromovaleric acid (3.62 g, 20.0 mmol, 1 equiv) in thionyl chloride (5 mL, 68.9 mmol, 3.45 equiv) was refluxed during 2 h. After cooling to rt, the excess of thionyl chloride was removed under reduced pressure to yield crude acyl chloride.

To the crude acyl chloride was slowly added Br₂ (1.13 mL, 22 mmol, 1.1 equiv) at rt. After completion of the addition, the reaction mixture was refluxed for 2 h to give the crude α-bromoacyl chloride.

To a solution of benzylamine (3.28 mL, 30 mmol, 1.5 equiv) in THF (50 mL) was added the α-bromoacyl chloride dropwise at 0 °C. The temperature was maintained at 0 °C during 15 h. H₂O (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×25 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 9/1 to 7/3) furnished *N*-benzyl-2,4-dibromopentanamide **I.28** as a yellow solid (2.69 g, 7.70 mmol, 38%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁵

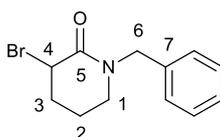
IR (neat): 1651, 1546, 1496, 1454, 1357, 1256, 1181, 1080, 1028, 908 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (brt, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₆), 7.32-7.17 (m, 5H, H_{Ph}), 4.39-4.27 (m, 3H, H₄ and H₇), 3.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁), 2.16 (m, 1H, H₃), 2.10-1.78 (m, 3H, H₃, H₂ and H₂)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C_5), 137.4 (C_8), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.3 (2C, C_{Ph}), 48.9 (C_4), 43.7 (C_7), 33.8 (C_3), 32.3 (C_1), 30.2 (C_2)

MS (EI) m/z : 271 (5), 270 (39), 269 (6), 268 (40), 163 (2), 162 (3), 161 (2), 160 (2), 143 (2), 117 (4), 107 (8), 106 (7), 105 (2), 104 (3), 92 (8), 91 (100), 89 (2), 79 (5), 78 (2), 77 (5), 65 (9), 55 (9), 53 (4)

- **1-Benzyl-3-bromopiperidin-2-one (I.29)**



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}$

Mass: $268.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a stirred solution of *N*-benzyl-2,4-dibromopentanamide (200 mg, 0.57 mmol, 1 equiv) in DMF (3 mL) at 0 °C, was added portionwise sodium hydride (60% dispersion in oil, 25.2 mg, 0.63 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 2 h was quenched by H_2O (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×15 mL), dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded lactam **I.29** (92 mg, 0.34 mmol, 60%) as a light brown oil.

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁵

IR (neat): 1644, 1490, 1452, 1351, 1333, 1282, 1257, 1205, 1178, 1111, 1077, 1029, 998, 949 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 4.77 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_6), 4.63 (m, 1H, H_4), 4.40 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_6'), 3.34-3.22 (m, 2H, H_1), 2.29-2.17 (m, 3H, H_3 and H_2), 1.83-1.73 (m, 1H, H_2')

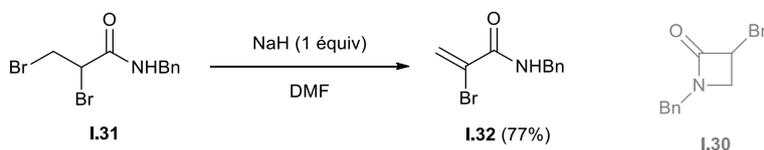
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (C_5), 136.5 (C_7), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 50.5 (C_6), 46.9 (C_1), 45.5 (C_4), 31.3 (C_3), 18.9 (C_2)

MS (EI) m/z : 189 (15), 188 (100), 160 (2), 117 (2), 107 (2), 106 (23), 105 (2), 104 (3), 98 (2), 92 (4), 91 (47), 89 (2), 83 (3), 77 (2), 65 (11), 55 (10), 53 (2), 51 (2)

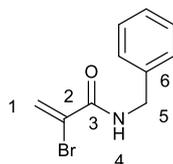
¹⁰⁵ Ramana, K. V.; Ramana, A. V.; Babu, A. H.; Kamal, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587-2594

Synthesis of α -bromo- β -lactam (**I.33**)

Attempt to synthesize **I.30**:



- **N-Benzyl-2-bromoacrylamide (I.32)**



Formula: C₁₀H₁₀BrNO

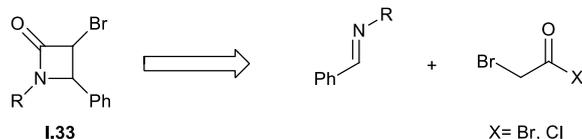
Mass: 240.1 g.mol⁻¹

To a stirred solution of *N*-benzyl-2,3-dibromopropanamide (633 mg, 1.97 mmol, 1 equiv) in DMF (8 mL) at 0 °C, was added portionwise sodium hydride (60% dispersion in oil, 87.2 mg, 2.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 2 h was quenched by H₂O (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×15 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) afforded acrylamide **I.32** (363 mg, 1.51 mmol, 77%) as a white solid.

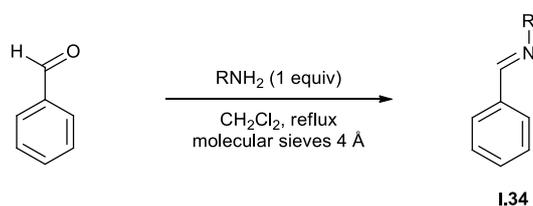
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.15 (m, 6H, H_{Ph} et H₄), 6.87 (m, 1H, H₁), 5.94 (m, 1H, H_{1'}), 4.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (C₃), 137.3 (C₆), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.3 (2C, C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.2 (C₁), 122.8 (C₂), 44.1 (C₅)

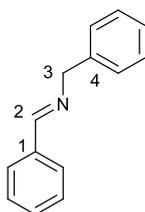
Attempt to synthesize **I.33**



▪ Synthesis of imines **I.34**



• (*E*)-*N*-benzylidene-1-phenylmethanamine (**I.34a**)



Formula: C₁₄H₁₃N

Mass: 195.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of benzaldehyde (1.01 mL, 10 mmol) in dry dichloromethane with activated molecular sieves, freshly distilled benzylamine (1.09 mL, 10 mmol) was added dropwise and the mixture was heated to reflux. After 4 h, the residue was concentrated under reduced pressure. The resulting imine **I.34a** was obtained as a colorless oil (1.65 g, 8.45 mmol, 85%).

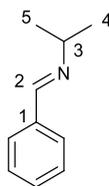
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (brs, 1H, H₂), 7.82-7.74 (m, 2H, H_{ph}), 7.48-7.22 (m, 8H, H_{ph}), 4.82 (s, 2H, H₃)

¹⁰⁶ Marinescu, L. G.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 123-127.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.1 (C_2), 139.4 (C_1), 136.3 (C_4), 130.9 (C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}), 65.2 (C_3)

- **(E)-N-benzylidenepropan-2-amine (I.34b)**



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$

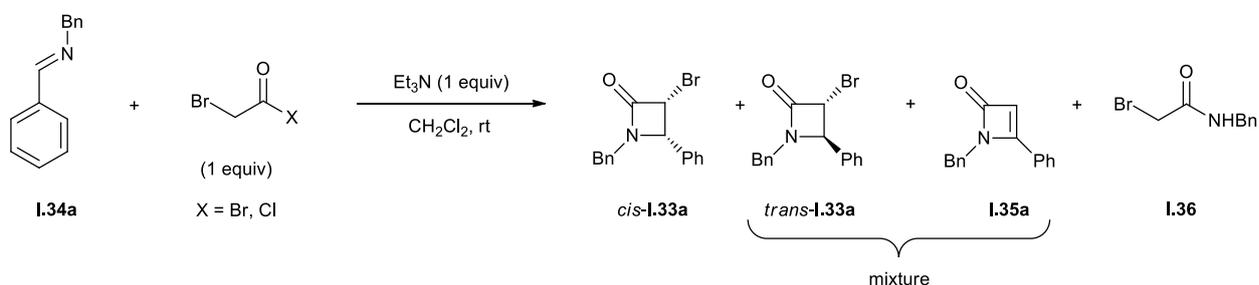
Mass: $147.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a stirred solution of benzaldehyde (1.01 mL, 10 mmol) in dry dichloromethane with activated molecular sieves, freshly distilled *isopropylamine* (0.86 mL, 10 mmol) was added dropwise and the mixture was heated to reflux. After 4 h, the residue was concentrated under reduced pressure. The resulting imine **I.34b** was obtained as a colorless oil (1.10 g, 7.49 mmol, 75%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁷

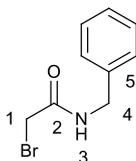
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H, H_2), 7.76-7.70 (m, 2H, H_{Ph}), 7.43-7.37 (m, 3H, H_{Ph}), 3.54 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_3), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H_4 and H_5)

Attempt to synthesize **I.33** using triethylamine



¹⁰⁷ Paquin, L.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F. *Synthesis*, **2006**, *10*, 1652-1656.

- **N-Benzyl-2-bromoethanamide (I.36)**



Formula: C₉H₁₀BrNO

Mass: 228.1 g.mol⁻¹

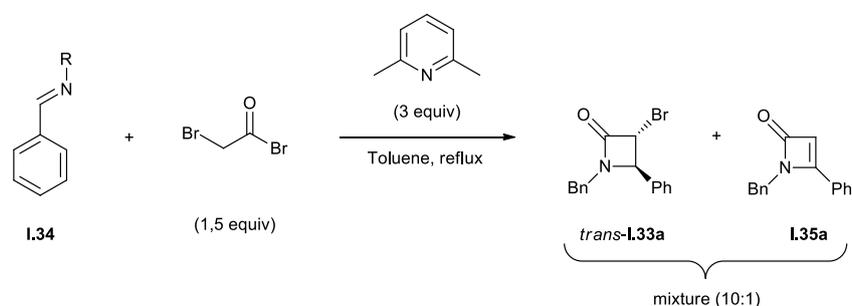
To a stirred solution of imine **I.34a** (665 mg, 3.41 mmol) and 1-bromoacetyl chloride (90% pure, 0.31 mL, 3.41 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (12 mL), trimethylamine (0.47 mL, 3.41 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×15 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2) afforded acrylamide **I.36** as the main product (363 mg, 1.51 mmol, 77%) as a colorless oil.

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 6.91 (brs, 1H, H₃), 4.48 (m, 2H, H₄), 4.07 (s, 2H, H₁)

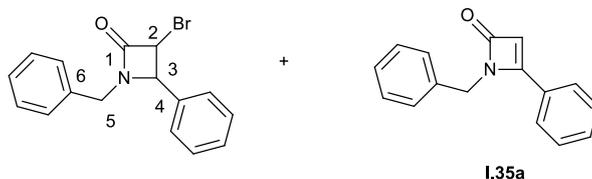
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C₂), 137.4 (C₅), 128.9 (2C, C_{Ph}), 127.9 (3C, C_{Ph}), 43.9 (C₄), 42.7 (C₁)

Attempt to synthesize **I.33** using 2,6-lutidine



¹⁰⁸ Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085-3096.

- **1-benzyl-3-bromo-4-phenylazetidin-2-one (I.33a)**

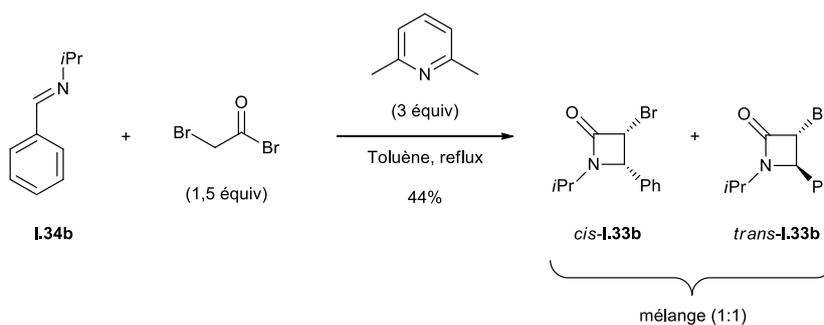


Formula: C₁₆H₁₄BrNO

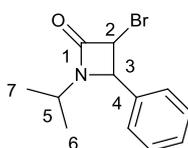
Mass: 316.2 g.mol⁻¹

To a stirred solution of imine **I.34a** (500 mg, 2.56 mmol) and 1-bromoacetyl bromide (0.34 mL, 3.84 mmol, 1.5 equiv) in toluene (15 mL), 2,6-lutidine (0.90 mL, 7.68 mmol, 3 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at reflux and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×15 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2 to 7:3) afforded lactam **I.33a** as a colorless oil (433 mg, 1.43 mmol, 56%) as a mixture with I.35a (**I.33a**/I.35a = 10:1). Only the ¹H NMR of **I.33a** is given below.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 3H, H_{Ph}), 7.33-7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 7.26-7.22 (m, 2H, H_{Ph}), 7.17-7.09 (m, 2H, H_{Ph}), 4.87 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₅), 4.58 (dd, *J* = 1.8 Hz and 0.9 Hz, 1H, H₂ or H₃), 4.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₅)



- **3-bromo-1-isopropyl-4-phenylazetidin-2-one (I.33b)**



Formula: C₁₂H₁₄BrNO

Mass: 268.2 g.mol⁻¹

To a stirred solution of imine **I.34b** (500 mg, 3.40 mmol, 1 équiv) and 1-bromoacetyl chloride (90% pure, 0.47 mL, 5.10 mmol, 1.5 equiv) in toluene (20 mL), 2,6-lutidine (1.19 mL, 10.2 mmol, 3 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at reflux and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×15 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 8:2 to 7:3) afforded lactam **I.33b** as a mixture of diastereoisomers (400 mg, 1.49 mmol, 44%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.33 (m, 5H, H_{Ph}), 4.65-4.43 (m, 2H, H₂ and H₃), 3.75 (m, 1H, H₅), 1.34-1.28 (m, 3H, H₆ or H₇), 1.10-1.04 (m, 3H, H₆ or H₇)

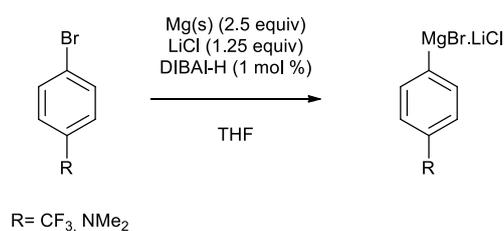
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [163.6 and 163.5 (C₁)], [136.9 and 136.6 (C₄)], [129.5 and 129.2 (3C, C_{Ph})], [126.8 and 126.7 (2C, C_{Ph})], [65.2 and 62.6 (C₃)], 49.9 (C₂), [46.2 and 46.0 (C₅)], [21.1 and 21.1 (C₆)], [20.2 and 20.1 (C₇)]

MS (EI) *m/z*: 224 (1), 188 (1), 140 (34), 138 (100), 103 (45), 77 (17), 51 (8)

2.2. Grignard reagent synthesis

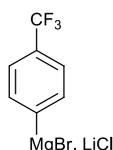
The prepared Grignard reagent was titrated¹⁰⁰ before the cross-couplings.

General procedure D: Preparation of non-commercially available Grignard reagents in the presence of LiCl¹⁰⁹



Magnesium turnings (2.5 equiv) were placed in a flame dry one-necked round bottom flask. A solution of dry LiCl (0.5 M in THF, 1.25 equiv) was added, and the magnesium was activated by adding a solution of DIBAL-H (1.0 M in hexanes, 0.01 equiv). The resulting mixture was stirred for 5 min and then placed at the appropriate temperature. The arylbromide (1 equiv) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for the appropriate time and temperature.

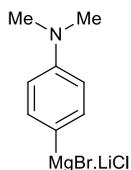
- **(4-(Trifluoromethyl)phenyl)magnesium bromide lithium chloride (I.37a)**



Prepared as a 0.4 M solution in THF according to procedure **D** from 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (0.28 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C for 30 min.

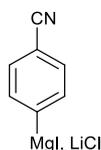
¹⁰⁹ Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806

- **(4-(Dimethylamino)phenyl)magnesium bromide lithium chloride (I.38a)**



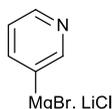
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to procedure **D** from 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (800 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 30 min.

- **(4-(cyano)phenyl)magnesium iodide lithium chloride (I.39)**



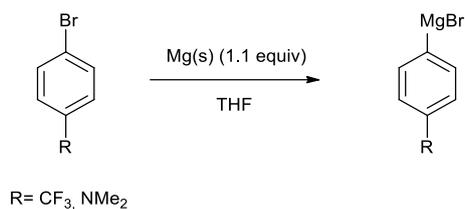
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to procedure **D** from 1-iodo-4-(cyano)benzene (458 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 120 min.

- **Pyridin-3-ylmagnesium bromide lithium chloride (I.40)**



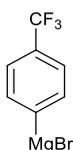
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to procedure **D** from 3-bromopyridine (0.39 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 30 min.

General procedure E: Preparation of non-commercially available Grignard reagents



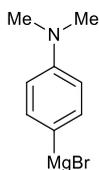
Magnesium turnings (1.1 equiv) were placed in a flame dry one-necked round bottom flask in a minimum volume of THF to cover the turnings. Iodide was added to initiate the reaction, and a solution of arylbromide (1.0 M in THF, 1 equiv) was added slowly. The mixture was refluxed for 2 h.

- **(4-(Trifluoromethyl)phenyl)magnesium bromide (I.37b)**



Prepared as a 1.0 M solution in THF according to procedure E from 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (841 mg, 3.74 mmol, 1.0 equiv).

- **(4-(Dimethylamino)phenyl)magnesium bromide (I.38b)**

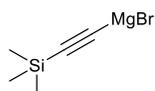


Prepared as a 1.0 M solution in THF according to procedure E from 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (784 mg, 3.92 mmol, 1.0 equiv).

General procedure F: Preparation of non-commercially available Grignard reagent by deprotonation

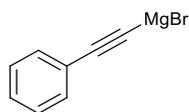
Acetylene derivative (1.0 equiv) was placed in a flame dry one-necked round bottom flask in a desired volume of THF. A solution of ethylmagnesium bromide (1.7 M in THF, 1 equiv) was added slowly. The mixture was stirred for 2 h at rt.

- **Trimethylsilylacetylenylmagnesium bromide**



Prepared as a 1.0 M solution in THF according to procedure **F** from trimethylsilylacetylene (0.71 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv).

- **Phenylacetylenylmagnesium bromide**



Prepared as a 1.0 M solution in THF according to procedure **F** from phenylacetylene (0.59 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv).

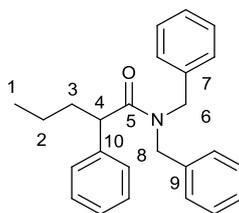
3. Cross-couplings

a. α -Aryl amides

General procedure G:

To a solution of α -bromo-amide (1 equiv) in dry THF (0.1 M) were added a solution of CoCl_2 (0.05 M in THF, 0.1 equiv) and XantPhos (0.1 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled to 0 °C and the Grignard reagent (2 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired compound.

- ***N,N*-Dibenzyl-2-phenylpentanamide (I.41)**



Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}$

Mass: $357.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.41** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (126.1 mg, 0.35 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.78 mL, 0.70 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.41** as a colorless oil (88 mg, 0.25 mmol, 70%).

IR (neat): 1646, 1603, 1494, 1453, 1421, 1361, 1208, 1178, 1105, 1078, 1030, 1000, 949 cm^{-1}

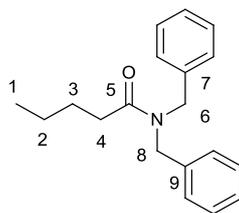
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.18 (m, 11H, H_{Ph}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 7.07-7.02 (m, 2H, H_{Ph}), 5.06 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.56 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.19 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{6'}$ or $\text{H}_{8'}$), 4.16 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{6'}$ or $\text{H}_{8'}$), 3.70 (dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$ and 6.6 Hz , 1H, H_4), 2.15 (m, 1H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.35 (m, 1H, H_2), 1.16 (m, 1H, H_2), 0.85 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₅), 140.5 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.6 (C₇ or C₉ or C₁₀) 136.9 (C₇ or C₉ or C₁₀), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.0 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 49.7 (C₆ or C₈), 49.1 (C₄), 48.6 (C₆ or C₈), 37.9 (C₃), 21.2 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 357 (1), 266 (5), 106 (15), 92 (8), 91 (100), 77 (3), 65 (8)

HRMS: Calculated for C₂₅H₂₇NONa [M+Na]⁺: 380.1985, Found: 380.1985

- ***N,N*-Dibenzylpentanamide (I.42)**



Amide **I.42** was the main side product during the optimization tests and was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10).

Formula: C₁₉H₂₃NO

Mass: 281.4 g.mol⁻¹

IR (neat): 1644, 1495, 1452, 1420, 1360, 1206, 1108, 1078, 1029, 1002, 950 cm⁻¹

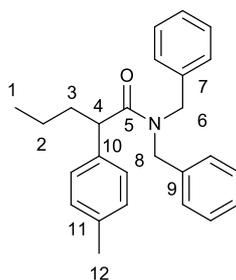
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (m, 6H, H_{Ph}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ph}), 7.18-7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ph}), 4.60 (s, 2H, H₆ or H₈), 4.45 (s, 2H, H₆ or H₈), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄), 1.70 (quint_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃), 1.36 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₂), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (C₅), 137.7 (C₇ or C₉), 136.8 (C₇ or C₉), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 50.0 (C₆ or C₈), 48.1 (C₆ or C₈), 33.1 (C₄), 27.7 (C₃), 22.7 (C₂), 14.0 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 281 (3), 191 (6), 190 (42), 148 (2), 107 (9), 106 (100), 92 (4), 91 (38), 85 (3), 79 (5), 77 (2), 65 (7), 57 (10)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₃NOH [M + H]⁺: 282.1852, Found: 282.1865

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(*p*-tolyl)pentanamide (I.44)**



Formula: C₂₆H₂₉NO

Mass: 371.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.44** was prepared following general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (95.7 mg, 0.27 mmol) by adding a solution of 4-methylphenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.53 mL, 0.53 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.44** as a colorless oil (67 mg, 0.18 mmol, 68%).

IR (neat): 1645, 1512, 1495, 1453, 1421, 1361, 1301, 1206, 1176, 1104, 1078, 1029, 1001 cm⁻¹

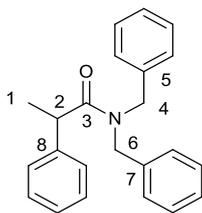
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 3H, H_{Ph}), 7.26-7.19 (m, 3H, H_{Ph}), 7.17 (brd, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.10 (brd, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{Ph}), 7.05 (brd, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ph}), 5.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.16 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.13 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.66 (dd, *J* = 8.0 Hz and 6.7 Hz, 1H, H₄), 2.31 (s, 3H, H₁₂), 2.13 (m, 1H, H₃), 1.67 (m, 1H, H_{3'}), 1.34 (m, 1H, H₂), 1.17 (m, 1H, H_{2'}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (C₅), 137.7 (C₇ or C₉ or C₁₀ or C₁₁), 137.4 (C₇ or C₉ or C₁₀ or C₁₁), 137.0 (C₇ or C₉ or C₁₀ or C₁₁), 136.6 (C₇ or C₉ or C₁₀ or C₁₁), 129.5 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 49.7 (C₆ or C₈), 48.7 (C₄), 48.5 (C₆ or C₈), 37.9 (C₃), 21.2 (C₂), 21.2 (C₁₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 371 (5), 281 (6), 280 (27), 266 (3), 147 (6), 132 (3), 117 (3), 106 (36), 105 (58), 91 (100), 77 (3), 65 (4)

HRMS: Calculated for C₂₆H₂₉NOH [M+H]⁺: 372.2322, Found: 372.2324

- ***N,N*-Dibenzyl-2-phenylpropanamide (I.45)**



Formula: C₂₃H₂₃NO

Mass: 329.4 g.mol⁻¹

Coupling product **I.45** was prepared according to general procedure **G** from 2-bromo-*N,N*-dibenzylpropanamide **I.3a** (67.5 mg, 0.20 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.41 mL, 0.41 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.45** as a colorless oil (34 mg, 0.10 mmol, 51%).

IR (neat): 1649, 1604, 1495, 1453, 1422, 1362, 1214, 1180, 1078, 1029, 955 cm⁻¹

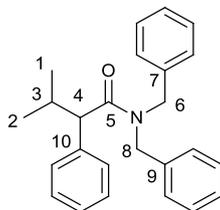
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.20 (m, 11H, H_{Ph}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{Ph}), 7.07-7.01 (m, 2H, H_{Ph}), 5.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₄ or H₆), 4.54 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₄ or H₆), 4.16 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{4'} or H_{6'}), 4.12 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{4'} or H_{6'}), 3.88 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C₃), 141.9 (C₅ or C₇ or C₈), 137.6 (C₅ or C₇ or C₈), 136.8 (C₅ or C₇ or C₈), 129.0 (4C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 49.7 (C₄ or C₆), 48.5 (C₄ or C₆), 43.5 (C₂), 21.2 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 329 (6), 239 (7), 238 (40), 132 (2), 106 (49), 105 (42), 104 (3), 103 (4), 92 (8), 91 (100), 79 (8), 78 (2), 77 (7), 65 (7)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₃NONa [M+Na]⁺: 352.1672, Found: 352.1662

- ***N,N*-Dibenzyl-3-methyl-2-phenylbutanamide (I.46)**



Formula: C₂₅H₂₇NO

Mass: 357.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.46** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-methylbutanamide **I.6** (89.0 mg, 0.25 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.53 mL, 0.49 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.46** as a light yellow oil (46 mg, 0.13 mmol, 52%).

IR (neat): 1641, 1603, 1583, 1494, 1468, 1453, 1418, 1384, 1361, 1301, 1242, 1211, 1168, 1116, 1076, 1029, 1002, 962, 910 cm⁻¹

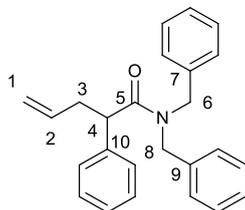
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.17 (m, 11H, H_{Ph}), 7.08-7.01 (m, 4H, H_{Ph}), 4.95 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.60 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.29-4.20 (m, 2H, H_{6'} and H_{8'}), 3.28 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 2.52 (m, 1H, H₃), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₁ or H₂), 0.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁ or H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₅), 139.3 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.7 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.0 (C₇ or C₉ or C₁₀), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (4C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 126.6 (2C, C_{Ph}), 57.0 (C₄), 49.8 (C₆ or C₈), 48.5 (C₆ or C₈), 32.7 (C₃), 22.5 (C₁ or C₂), 20.4 (C₁ or C₂)

MS (EI) *m/z*: 357 (44), 267 (7), 266 (33), 224 (2), 133 (11), 118 (5), 117 (2), 107 (4), 106 (47), 105 (3), 92 (8), 91 (100), 90 (3), 79 (2), 77 (2), 65 (5), 55 (4)

HRMS: Calculated for C₂₅H₂₇NONa [M+Na]⁺: 380.1985, Found: 380.1988

- ***N,N*-Dibenzyl-2-phenylpent-4-enamide (I.47)**



Formula: C₂₅H₂₅NO

Mass: 355.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.47** was prepared following general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-4-pentenamide **I.7** (84.0 mg, 0.23 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.52 mL, 0.46 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.47** as a colorless oil (28 mg, 0.08 mmol, 34%).

IR (neat): 1653, 1604, 1495, 1465, 1453, 1438, 1417, 1361, 1281, 1240, 1210, 1178, 1132, 1108, 1079, 1030, 994, 922 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 7H, H_{Ph}), 7.27-7.18 (m, 4H, H_{Ph}), 7.12-7.07 (m, 2H, H_{Ph}), 7.05-7.00 (m, 2H, H_{Ph}), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.2 and 6.9 Hz, 1H, H₂), 5.06-4.96 (m, 3H, 2H₁ and H₆ or

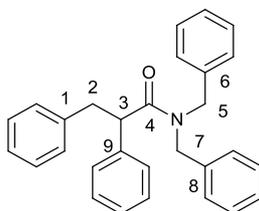
H₈), 4.54 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.19 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.79 (dd, *J* = 7.7 and 1.6 Hz, 1H, H₄), 2.95 (m, 1H, H₃), 2.46 (m, 1H, H_{3'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (C₅), 139.7 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.5 (C₇ or C₉ or C₁₀), 136.7 (C₇ or C₉ or C₁₀), 136.4 (C₂), 129.0 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.6 (2C, C_{Ph}), 116.9 (C₁), 49.7 (C₆ or C₈), 49.5 (C₄), 48.4 (C₆ or C₈), 39.8 (C₃)

MS (EI) *m/z*: 356 (4), 355 (14), 354 (5), 265 (5), 264 (24), 251 (3), 250 (4), 167 (2), 132 (10), 131 (20), 130 (2), 129 (5), 128 (2), 107 (3), 106 (29), 103 (2), 92 (8), 91 (100), 90 (4), 89 (2), 77 (3), 65 (7), 53 (2)

HRMS: Calculated for C₂₅H₂₅NONa [M+Na]⁺: 378.1828, Found: 378.1831

- ***N,N*-dibenzyl-2,3-diphenylpropanamide (I.48)**



Formula: C₂₉H₂₇NO

Mass: 405.5 g.mol⁻¹

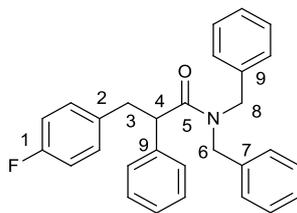
Coupling product **I.48** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-phenylpropanamide **I.8** (114 mg, 0.28 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.62 mL, 0.56 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.48** as a colorless oil (87 mg, 0.22 mmol, 77%) as a mixture with an unknown impurity.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.17 (m, 14H, H_{Ph}), 7.14-7.08 (m, 2H, H_{Ph}), 7.01-6.96 (m, 2H, H_{Ph}), 6.80-6.74 (m, 2H, H_{Ph}), 4.92 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₅ or H₇), 4.43 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₅ or H₇), 4.12 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{5'} or H_{7'}), 4.09 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5'} or H_{7'}), 4.01 (dd, *J* = 9.2 Hz and 5.4 Hz, 1H, H₃), 3.58 (dd, *J* = 13.2 Hz and 9.2 Hz, 1H, H₂), 2.93 (dd, *J* = 13.2 Hz and 5.4 Hz, 1H, H_{2'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (C₄), 140.0 (C₁ or C₆ or C₈ or C₉), 139.8 (C₁ or C₆ or C₈ or C₉), 137.4 (C₁ or C₆ or C₈ or C₉), 136.6 (C₁ or C₆ or C₈ or C₉), 129.5 (2C, C_{Ph}), 128.9 (4C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.34 (C_{Ph}), 127.30 (C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 51.7 (C₃), 49.7 (C₅ or C₇), 48.6 (C₅ or C₇), 41.9 (C₂)

MS (EI) *m/z*: 405 (12), 313 (44), 181 (27), 166 (9), 106 (68), 91 (100), 65 (7)

- ***N,N*-dibenzyl-3-(4-fluorophenyl)-2-phenylpropanamide (I.49)**



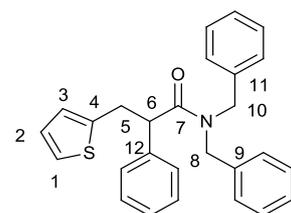
Formula: C₂₉H₂₆FNO

Mass: 423.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.49** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-(4-fluorophenyl)propanamide **I.9** (77.7 mg, 0.18 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.41 mL, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.49** as a light yellow oil (36 mg, 0.09 mmol, 47%) as a mixture with an unknown impurity.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 7.24-7.18 (m, 6H, H_{Ph}), 7.08-6.96 (m, 4H, H_{Ph}), 6.93-6.84 (m, 2H, H_{Ph}), 6.80-6.73 (m, 2H, H_{Ph}), 4.96 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.10 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.95 (dd, *J* = 9.3 Hz and 5.4 Hz, 1H, H₄), 3.54 (dd, *J* = 13.4 Hz and 9.2 Hz, 1H, H₃), 2.88 (dd, *J* = 13.3 Hz and 5.3 Hz, 1H, H_{3'})

- ***N,N*-dibenzyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)propanamide (I.50)**



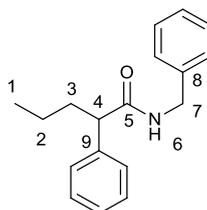
Formula: C₂₇H₂₅NOS

Mass: 411.6 g.mol⁻¹

Coupling product **I.50** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-3-(thiophen-2-yl)propanamide **I.10** (101.4 mg, 0.25 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.54 mL, 0.49 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.50** as a light yellow oil (74 mg, 0.18 mmol, 73%) as a mixture with an unknown impurity.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.06 (m, 12H, H_{Ph}), 7.06-6.97 (m, 2H, H_{Ph}), 6.88 (m, 1H, H_{Ph}), 6.84-6.77 (m, 2H, H_{Ph}), 6.75 (m, 1H, H_{Ph}), 4.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₈ or H₁₀), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₈ or H₁₀), 4.16 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{8'} or H_{10'}), 4.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{8'} or H_{10'}), 4.04 (dd, *J* = 9.2 Hz and 5.2 Hz, 1H, H₆), 3.83 (dd, *J* = 14.4 Hz and 9.3 Hz, 1H, H₅), 3.70 (dd, *J* = 14.4 Hz and 5.1 Hz, 1H, H_{5'})

- ***N*-Benzyl-2-phenylpentanamide (I.51)**



Formula: C₁₈H₂₁NO

Mass: 276.4 g.mol⁻¹

Coupling product **I.51** was prepared according to general procedure **G** from *N*-benzyl-2-bromopentanamide **I.14** (78.5 mg, 0.29 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.58 mL, 0.58 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.51** as a colorless oil (14 mg, 0.05 mmol, 18%).

Coupling product **I.51** was prepared according to general procedure **G** from *N*-benzyl-2-bromopentanamide **I.14** (75.5 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.93 mL, 0.84 mmol, 3 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.51** as a colorless oil (20 mg, 0.08 mmol, 27%).

IR (neat): 1645, 1602, 1545, 1496, 1454, 1425, 1357, 1282, 1255, 1218, 1186, 1106, 1080, 1030 cm⁻¹

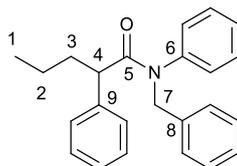
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.20 (m, 8H, H_{Ph}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{Ph}), 5.74 (brs_{app}, 1H, H₆), 4.43 (dd, *J* = 14.9 and 5.8 Hz, 1H, H₇), 4.33 (dd, *J* = 14.9 and 5.8 Hz, 1H, H_{7'}), 3.37 (dd, *J* = 8.1 and 7.0 Hz, 1H, H₄), 2.17 (m, 1H, H₃), 1.79 (m, 1H, H_{3'}), 1.35-1.18 (m, 2H, H₂), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C₅), 140.0 (C₈ or C₉), 138.3 (C₈ or C₉), 128.8 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 53.3 (C₄), 43.5 (C₇), 35.2 (C₃), 20.9 (C₂), 13.9 (C₁)

MS (EI) m/z : 267 (7), 226 (4), 225 (22), 134 (11), 133 (7), 105 (3), 104 (3), 92 (20), 91 (100), 77 (3), 65 (5)

HRMS: Calculated for $C_{18}H_{21}NONa$ $[M+Na]^+$: 290.1515, Found: 290.1507

- ***N*-Benzyl-*N*, 2-diphenylpentanamide (I.52)**



Formula: $C_{24}H_{25}NO$

Mass: $343.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.52** was prepared following general procedure **G** from *N*-benzyl-2-bromo-*N*-phenylpentanamide **I.12** (95 mg, 0.27 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.61 mL, 0.54 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 100:0 to 85:15) yielded amide **I.52** as a colorless oil (72 mg, 0.21 mmol, 76%).

IR (neat): 1646, 1603, 1494, 1453, 1421, 1361, 1208, 1178, 1105, 1078, 1030, 1000, 949 cm^{-1}

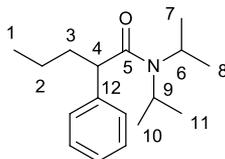
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.22 (m, 9H, H_{Ph}), 7.21-7.16 (m, 2H, H_{Ph}), 7.13-7.06 (m, 2H, H_{Ph}), 6.82 (brs, 2H, H_{Ph}), 5.03 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, H_7), 4.81 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, H_7), 3.49 (dd, $J = 8.5 \text{ Hz}$ and 6.4 Hz , 1H, H_4), 2.17 (m, 1H, H_3), 1.69 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.33 (m, 1H, H_2), 1.20 (m, 1H, H_2'), 0.88 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (C_5), 142.1 (C_8), 140.6 (C_9 or C_7), 137.8 (C_9 or C_7), 129.3 (2C, C_{Ph}), 129.2 (2C, C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.39 (2C, C_{Ph}), 128.37 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 53.3 (C_6), 49.2 (C_4), 37.6 (C_3), 21.1 (C_2), 14.1 (C_1)

MS (EI) m/z : 343 (7), 314 (2), 301 (6), 183 (10), 182 (2), 167 (7), 133 (6), 104 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (6), 65 (5)

HRMS: Calculated for $C_{24}H_{25}NONa$ $[M+Na]^+$: 366.1828, Found: 366.1827

- ***N,N*-Diisopropyl-2-phenylpentanamide (I.53)**



Formula : C₁₇H₂₇NO

Mass : 261.4 g.mol⁻¹

Coupling product **I.53** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-diisopropyl-2-bromo-pentanamide **I.13** (85.4 mg, 0.25 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.55 mL, 0.50 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.53** as a colorless oil (68 mg, 0.20 mmol, 80%).

IR (neat): 1636, 1602, 1493, 1439, 1371, 1330, 1314, 1211, 1154, 1135, 1100, 1072, 1042 cm⁻¹

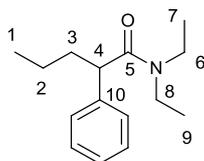
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (m, 5H, H_{Ph}), 4.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.61 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 3.29 (brs, 1H, H₆ or H₉), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.63 (m, 1H, H_{3'}), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₉ or H₁₀), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₉ or H₁₀), 1.34-1.18 (m, 2H, H₂), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₉ or H₁₀), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁), 0.62 (brd, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₇ or H₈ or H₉ or H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C₅), 141.6 (C₁₂), 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 50.3 (C₄), 48.3 (C₆ or C₉), 46.0 (C₆ or C₉), 37.5 (C₃), 21.2 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 21.1 (C₂), 21.0 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 20.2 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 20.0 (C₇ or C₈ or C₁₀ or C₁₁), 14.2 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 261 (1), 219 (3), 133 (3), 128 (34), 118 (2), 117 (1), 104 (2), 103 (2), 91 (43), 86 (100), 77 (3), 70 (2), 70 (2), 65 (3), 58 (9)

HRMS: Calculated for C₁₇H₂₇NONa [M+Na]⁺: 284.1985, Found: 284.1985

- ***N,N*-Diethyl-2-phenylpentanamide (I.54)**



Formula : C₁₅H₂₃NO

Mass : 233.3 g.mol⁻¹

Coupling product **I.54** was prepared following the general procedure **G** from 2-bromo-*N,N*-diethylpentanamide **I.15** (70.2 mg, 0.30 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 0.64 mL, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded the amide **I.54** as a light yellow oil (51 mg, 0.22 mmol, 74%).

IR (neat): 1635, 1602, 1583, 1481, 1455, 1429, 1379, 1362, 1347, 1305, 1263, 1221, 1141, 1098, 1071, 1032, 948 cm⁻¹

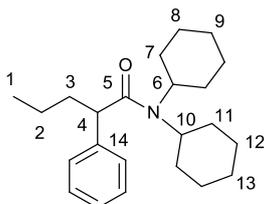
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 4H, H_{Ph}), 7.21 (m, 1H, H_{Ph}), 3.65 (t_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 3.50-3.21 (m, 3H, H₆ or H₈ and H_{6'} or H_{8'} and H_{6''} or H_{8''}), 3.14 (m, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.67 (m, 1H, H_{3'}), 1.40-1.14 (m, 2H, H₂), 1.11-0.98 (m, 6H, H₇ and H₉), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (C₅), 141.0 (C₁₀), 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 126.7 (C_{Ph}), 48.7 (C₄), 41.7 (C₆ or C₈), 40.5 (C₆ or C₈), 37.7 (C₃), 21.2 (C₂), 14.5 (C₇ or C₉), 14.1 (C₁), 13.0 (C₇ or C₉)

MS (EI) *m/z*: 233 (3), 204 (4), 192 (3), 191 (24), 162 (2), 133 (2), 131 (2), 118 (2), 117 (2), 115 (2), 103 (2), 101 (6), 100 (100), 92 (3), 91 (29), 77 (3), 73 (2), 72 (46), 65 (3), 58 (4)

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₃NONa [M+Na]⁺: 256.1672, Found: 256.1668

- ***N,N*-Dicyclohexyl-2-phenylpentanamide (I.55)**



Formula: C₂₃H₃₅NO

Mass: 341.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.55** was prepared according to the general procedure **G** from 2-bromo-*N,N*-dicyclohexylpentanamide **I.16** (216 mg, 0.63 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 1.39 mL, 1.26 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.55** as a colorless oil (131 mg, 0.38 mmol, 61%).

IR (neat): 1638, 1602, 1583, 1493, 1466, 1453, 1435, 1363, 1303, 1266, 1241, 1223, 1185, 1144, 1129, 1103, 1071, 1051, 1030, 995 cm⁻¹

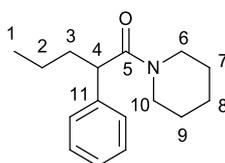
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.21 (m, 4H, H_{Ph}), 7.17 (m, 1H, H_{Ph}), 3.66-3.54 (m, 2H, H₄ and H₆ or H₁₀), 2.75 (m, 1H, H₆ or H₁₀), 2.6-2.49 (m, 2H, H₇ or H₁₁), 2.06 (m, 1H, H₃), 1.85-1.05 (m, 19H), 0.98 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁), 0.65 (m, 1H, H_{11'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C₅), 141.7 (C₁₄), 128.5 (2C, C_{Ph}), 127.6 (2C, C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 57.2 (C₆ or C₁₀), 56.1 (C₆ or C₁₀), 50.5 (C₄), 37.4 (C₃), 31.3 (C₇ or C₁₁), 30.3 (C₇ or C₁₁), 30.1 (C₇ or C_{11'}), 29.3 (C₇ or C_{11'}), 26.7 (C₈ or C₁₂), 26.6 (C₈ or C₁₂), 26.2 (C_{8'} or C_{12'}), 25.8 (C_{8'} or C_{12'}), 25.5 (C₉ or C₁₃), 25.2 (C₉ or C₁₃), 21.0 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z* : 341 (6), 299 (4), 284 (2), 258 (6), 230 (3), 218 (2), 217 (11), 209 (7), 208 (44), 180 (2), 160 (3), 138 (9), 136 (3), 134 (2), 133 (5), 127 (5), 126 (57), 118 (2), 98 (8), 92 (6), 91 (46), 84 (7), 83 (100), 82 (2), 81 (3), 67 (2), 56 (5), 55 (29)

HRMS : Calculated for C₂₃H₃₆BrNO [M+H]⁺ : 342.2791 Found: 342.2793

- **2-Phenyl-1-(piperidin-1-yl)pentan-1-one (I.56)**



Formula : C₁₆H₂₃NO

Mass : 245.4 g.mol⁻¹

Coupling product **I.56** was prepared following general procedure **G** from 2-bromo-1-(piperidin-1-yl)pentan-1-one **I.20** (82 mg, 0.33 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.73 mL, 0.66 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.56** as a light yellow oil (70 mg, 0.29 mmol, 86%).

IR (neat): 1638, 1465, 1452, 1436, 1364, 1307, 1251, 1217, 1182, 1139, 1128, 1104, 1024 cm^{-1}

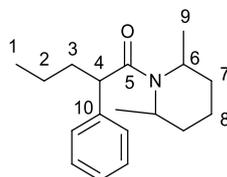
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.24 (m, 4H, H_{Ph}), 7.20 (m, 1H, H_{Ph}), 3.76-3.63 (m, 2H, H_4 and H_6 or H_{10}), 3.47-3.31 (m, 3H, H_6 or H_{10} , $\text{H}_{6'}$ or $\text{H}_{10'}$ and $\text{H}_{6'}$ or $\text{H}_{10'}$), 2.08 (m, 1H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.59-1.44 (m, 3H, H_8 , H_8 and H_7 or H_9), 1.42-1.16 (m, 4H, H_2 , H_2 , H_7 or H_9 and H_7 or H_9), 0.98 (m, 1H, H_7 or H_9), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_1)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C_5), 140.9 (C_{10}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 48.5 (C_4), 46.6 (C_6 or C_{10}), 43.2 (C_6 or C_{10}), 37.2 (C_3), 26.1 (C_7 or C_9), 25.6 (C_7 or C_9), 24.6 (C_8), 21.0 (C_2), 14.1 (C_1)

MS (EI) m/z : 245 (4), 216 (7), 204 (5), 203 (36), 202 (3), 154 (2), 131 (2), 118 (2), 117 (2), 112 (100), 104 (2), 103 (3), 92 (3), 91 (29), 90 (2), 84 (7), 77 (2), 69 (52), 56 (5)

HRMS : Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 268.1672, Found: 268.1670

- **1-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-phenylpentan-1-one (I.57)**



Formula : $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$

Mass : 273.4 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.57** was prepared following general procedure **G** from 2-bromo-1-(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)pentan-1-one **I.21** (83.5 mg, 0.30 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.67 mL, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.57** as a light yellow oil (61 mg, 0.22 mmol, 74%) as a mixture of two diastereoisomers (60:40).

IR (neat): 1633, 1602, 1493, 1465, 1454, 1416, 1366, 1334, 1306, 1271, 1248, 1158, 1149, 1124, 1094, 1056, 1032, 981, 951 cm^{-1}

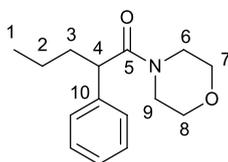
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.24 (m, 4H, H_{Ph}), 7.20 (m, 1H, H_{Ph}), 4.87 (m, 1H, H_6), 4.30 (m, 0.4H, $\text{H}_{6'}$), 4.15 (m, 0.6H, $\text{H}_{6'}$), 3.81 (brt_{app}, $J = 7.1$, 0.4H, H_4), 3.65 (brt_{app}, $J = 7.1$ Hz, 0.6H, H_4), 2.08 (m, 1H, H_3), 1.83-1.13 (m, 9H, 2H_2 , $\text{H}_{3'}$, 2H_7 , $2\text{H}_7'$ and 2H_8), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.8H, H_9), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.8H, H_9), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H, H_9), 0.95-0.85 (m, 3H, H_1), 0.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.2 H, H_9)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C_5), [141.4 and 141.2 (C_{10})], 128.6 (2C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), [48.9 and 48.8 (C_4)], [47.6 and 46.9 (C_6)], [43.9 and 43.7 ($\text{C}_{6'}$)], [38.0 and 37.9 (C_3)], [30.9 and 30.3 (C_7)], [30.1 and 29.8 (C_7)], [22.2 and 21.3 (C_9)], 21.5 and 21.0 (C_2), [21.1 and 20.3 (C_9)], 14.2 (C_1), 14.0 (C_8)

MS (EI) m/z : 274 (3), 273 (13), 244 (5), 232 (2), 231 (11), 141 (9), 140 (100), 136 (3), 133 (3), 118 (4), 117 (2), 115 (2), 114 (4), 112 (8), 98 (37), 97 (36), 96 (2), 92 (4), 91 (41), 90 (2), 84 (3), 77 (2), 70 (10), 69 (6), 65 (2), 55 (51)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NOH}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 274.2165, Found: 274.2163

- **1-Morpholino-2-phenylpentan-1-one (I.58)**



Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Mass: 247.3 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.58** was prepared following general procedure **G** from 2-bromo-1-morpholinopentan-1-one **I.22** (71.4 mg, 0.29 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.57 mL, 0.57 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.58** as a light yellow oil (29 mg, 0.12 mmol, 41%).

IR (neat): 1639, 1602, 1583, 1494, 1455, 1430, 1360, 1299, 1269, 1242, 1220, 1179, 1114, 1069, 1034, 1016, 955, 909 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 2H, H_{Ph}), 7.26-7.20 (m, 3H, H_{Ph}), 3.77 (m, 1H, H_6 or H_9), 3.70-3.58 (m, 2H, H_4 and H_7 or H_8), 3.55-3.41 (m, 4H, H_6 or H_9 and $\text{H}_{6'}$ or $\text{H}_{9'}$ and H_7 or H_8 and H_7' or H_8'),

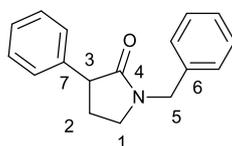
3.36 (m, 1H, H_{6'} or H_{9'}), 3.10 (m, 1H, H_{7'} or H_{8'}), 2.08 (m, 1H, H₃), 1.70 (m, 1H, H₃), 1.37-1.15 (m, 2H, H₂), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C₅), 140.4 (C₁₀), 128.9 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 127.0 (C_{Ph}), 66.9 (C₇ or C₈), 66.5 (C₇ or C₈), 48.7 (C₄), 46.2 (C₆ or C₉), 42.5 (C₆ or C₉), 37.1 (C₃), 21.0 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 247 (3), 218 (10), 206 (8), 205 (61), 133 (8), 131 (7), 118 (9), 117 (4), 115 (9), 114 (100), 104 (4), 103 (6), 92 (8), 91 (91), 106 (15), 92 (8), 91 (91), 77 (4), 70 (52), 65 (5), 56 (9)

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺: 270.1465, Found: 270.1464

- **1-Benzyl-3-phenylpyrrolidin-2-one (I.65)**



Formula : C₁₇H₁₇NO

Mass : 251.3 g.mol⁻¹

Coupling product **I.65** was prepared according to general procedure **G** from 1-benzyl-3-bromopyrrolidin-2-one **I.27** (80.8 mg, 0.32 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.71 mL, 0.64 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 70:30) yielded amide **I.65** as a colorless oil (45 mg, 0.18 mmol, 56%).

IR (neat): 1685, 1603, 1495, 1452, 1427, 1359, 1280, 1203, 1168, 1123, 1080, 1031 cm⁻¹

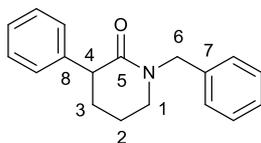
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 4H, H_{Ph}), 7.30-7.22 (m, 6H, H_{Ph}), 4.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H₅), 4.47 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.72 (t_{app}, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₃), 3.38-3.25 (m, 2H, H₁), 2.48 (m, 1H, H₂), 2.10 (m, 1H, H_{2'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C₄), 140.0 (C₆ or C₇), 136.6 (C₆ or C₇), 128.8 (4C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}) 48.3 (C₃), 47.1 (C₅), 45.0 (C₁), 28.0 (C₂)

MS (EI) *m/z*: 251 (50), 161 (2), 160 (14), 159 (1), 134 (2), 132 (2), 119 (3), 118 (26), 117 (20), 106 (4), 104 (4), 103 (3), 92 (9), 91 (100), 90 (3), 78 (3), 77 (3), 65 (10), 56 (10), 51 (2)

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₇NONa [M+Na]⁺: 274.1202, Found: 274.1196

- **1-Benzyl-3-phenylpiperidin-2-one (I.66)**



Formula: C₁₈H₁₉NO

Mass: 265.4 g.mol⁻¹

Coupling product **I.66** was prepared according to general procedure **G** from 1-benzyl-3-bromopiperidin-2-one **I.29** (90 mg, 0.34 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.75 mL, 0.67 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 65:35) yielded amide **I.66** as a light brown oil (45 mg, 0.17 mmol, 51%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹¹⁰

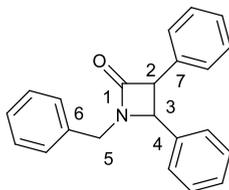
IR (neat): 1634, 1491, 1451, 1350, 1247, 1190, 1165, 1078, 1029, 998, 950 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25 (m, 7H, H_{Ph}), 7.25-7.18 (m, 3H, H_{Ph}), 4.70 (brd, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₆), 4.63 (brd, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{6'}), 3.73 (brt_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 3.38-3.23 (m, 2H, H₁), 2.15 (m, 1H, H₃), 1.95 (m, 1H, H_{3'}), 1.85 (m, 1H, H₂), 1.75 (m, 1H, H_{2'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C₅), 141.9 (C₇ or C₈), 137.5 (C₇ or C₈), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 50.6 (C₆), 48.9 (C₄), 47.6 (C₁), 30.6 (C₃), 21.1 (C₂)

MS (EI) *m/z* : 266 (17), 265 (83), 264 (6), 175 (4), 174 (32), 160 (3), 148 (8), 146 (6), 132 (12), 131 (86), 130 (7), 129 (9), 117 (7), 116 (7), 115 (6), 106 (5), 105 (15), 104 (12), 103 (8), 92 (8), 91 (100), 90 (4), 89 (4), 78 (5), 77 (6), 65 (12), 56 (3), 53 (2), 51 (3)

- **1-benzyl-3,4-diphenylazetid-2-one (I.67a)**



Formula: C₂₂H₁₉NO

Mass: 313.4 g.mol⁻¹

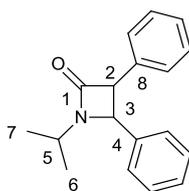
¹¹⁰ De Filippis, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037-3039

Coupling product **I.67a** was prepared according to general procedure **G** from 1-benzyl-3-bromo-4-phenylazetidin-2-one **I.33a** (80 mg, 0.25 mmol) in a mixture with **I.35a** (**I.33a**/**I.35a** = 10:1) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.56 mL, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 65:35) yielded lactam **I.67a** as a light brown oil (15 mg, 0.05 mmol, 19%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 3H, H_{Ph}), 7.34-7.25 (m, 8H, H_{Ph}), 7.22-7.17 (m, 4H, H_{Ph}), 4.97 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H₅), 4.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂ or H₃), 4.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.83 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C₁), 137.4 (C₄ or C₆ or C₇), 135.8 (C₄ or C₆ or C₇), 135.2 (C₄ or C₆ or C₇), 129.3 (2C, C_{Ph}), 129.1 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 65.3 (C₂ or C₃), 63.3 (C₂ or C₃), 44.8 (C₅)

- **1-isopropyl-3,4-diphenylazetidin-2-one (I.67b)**



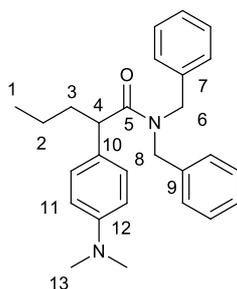
Formula: C₁₈H₁₉NO

Mass: 265.3 g.mol⁻¹

Coupling product **I.67b** was prepared according to general procedure **G** from 3-bromo-1-isopropyl-4-phenylazetidin-2-one **I.33b** (78.3 mg, 0.29 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.65 mL, 0.58 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 90:10 to 65:35) yielded amide **I.67b** as a light brown oil (45 mg, 0.17 mmol, 32%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.32 (m, 7H, H_{Ph}), 7.31-7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 4.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂ or H₃), 4.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆ or H₇), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆ or H₇)

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)pentanamide (I.68)**



Formula: C₂₇H₃₂N₂O

Mass: 400.6 g.mol⁻¹

Coupling product **I.68** was prepared according to the general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromo-pentanamide **I.11c** (74.9 mg, 0.21 mmol) by adding a solution of [(4-(dimethylamino)phenyl)]magnesium bromide prepared **I.38b** according to general procedure **E** (0.34 M in THF, 1.22 mL, 0.42 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 80:20) yielded amide **I.68** as a brown oil (53 mg, 0.13 mmol, 64%) as a mixture with *N,N*-dibenzylpentanamide in a 7.3:1 ratio in favor of the coupling product. Only the coupling product is described.

IR (neat): 1643, 1612, 1519, 1495, 1464, 1452, 1442, 1419, 1352, 1301, 1212, 1196, 1180, 1165, 1131, 1105, 1078, 1061, 1029, 1001, 947 cm⁻¹

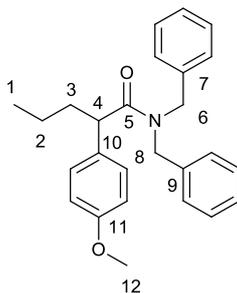
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.18 (m, 6H, H_{Ph}), 7.17-7.08 (m, 4H, H_{Ph}), 7.08-7.04 (m, 2H, H_{Ph}), 6.70-6.65 (m, 2H, H_{Ph}), 5.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.60 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.16 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.12 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.60 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 2.92 (s, 6H, H₁₃), 2.10 (m, 1H, H₃), 1.66 (m, 1H, H₃'), 1.41-1.27 (m, 2H, H₂), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C₅), 149.7 (C₁₂), 137.7 (C₇ or C₉), 137.1 (C₇ or C₉), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 128.4 (C₁₀), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 113.1 (2C, C₁₁), 49.6 (C₆ or C₈), 48.5 (C₆ or C₈), 48.1 (C₄), 40.8 (2C, C₁₃), 37.9 (C₃), 21.1 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 401 (3), 400 (11), 210 (2), 177 (14), 176 (100), 161 (1), 148 (1), 147 (8), 146 (8), 135 (3), 134 (32), 133 (2), 132 (1), 131 (1), 120 (1), 118 (2), 91 (11), 65 (2)

HRMS: Calculated for C₂₇H₃₃N₂O [M+H]⁺: 401.2587, Found: 401.2587

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(4-methoxyphenyl)pentanamide (I.69)**



Formula: C₂₆H₂₉NO₂

Mass: 387.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.69** was prepared following general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (107 mg, 0.30 mmol) by adding a solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide (0.38 M in THF, 1.56 mL, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.69** as a colorless oil (79 mg, 0.20 mmol, 69%).

IR (neat): 1644, 1608, 1584, 1510, 1495, 1464, 1453, 1440, 1422, 1361, 1302, 1249, 1208, 1177, 1102, 1079, 1033, 1002, 949 cm⁻¹

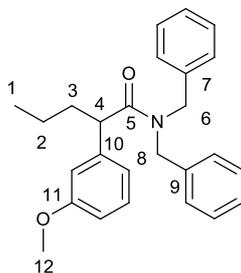
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.16 (m, 8H, H_{Ph}), 7.13-7.02 (m, 4H, H_{Ph}), 6.87-6.79 (m, 2H, H_{Ph}), 5.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.56 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.20 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.78 (s, 3H, H₁₂), 3.65 (m, 1H, H₄), 2.10 (m, 1H, H₃), 1.67 (m, 1H, H_{3'}), 1.31 (m, 1H, H₂), 1.16 (m, 1H, H_{2'}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C₅), 158.6 (C₁₁), 137.6 (C₇ or C₉), 136.9 (C₇ or C₉), 132.5 (C₁₀), 129.0 (4C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 114.2 (2C, C_{Ph}), 55.3 (C₁₂), 49.7 (C₄), 48.6 (C₆ or C₈), 48.1 (C₆ or C₈), 37.9 (C₃) 21.1 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 387 (6), 345 (3), 296 (24), 224 (3), 197 (3), 164 (4), 163 (32), 148 (3), 134 (3), 122 (8), 121 (78), 107 (2), 106 (22), 92 (8), 91 (100), 77 (4), 65 (5)

HRMS: Calculated for C₂₆H₂₉NO₂Na [M+Na]⁺: 410.2091, Found: 410.2089

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(3-methoxyphenyl)pentanamide (I.70)**



Formula : C₂₆H₂₉NO₂

Mass : 387.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.70** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (74.9 mg, 0.21 mmol) by adding a solution of 3-methoxyphenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.46 mL, 0.42 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded the amide **I.70** as a colorless oil (56 mg, 0.15 mmol, 70%).

IR (neat): 1647, 1599, 1584, 1494, 1465, 1453, 1436, 1421, 1361, 1318, 1261, 1204, 1149, 1105, 1079, 1045, 1003 cm⁻¹

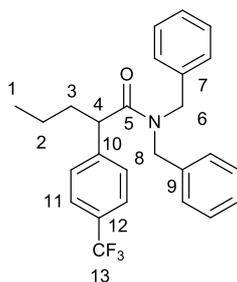
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 7.31-7.21 (m, 4H, H_{Ph}), 7.18-7.14 (m, 2H, H_{Ph}), 7.13-7.08 (m, 2H, H_{Ph}), 6.91-6.86 (m, 2H, H_{Ph}), 6.82 (m, 1H, H_{Ph}), 5.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.63 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.21 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.15 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.79 (s, 3H, H₁₂), 3.71 (dd, *J* = 8.1 Hz and 6.4 Hz, 1H, H₄), 2.19 (m, 1H, H₃), 1.72 (m, 1H, H_{3'}), 1.39 (m, 1H, H₂), 1.21 (m, 1H, H_{2'}), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7 (C₅), 160.1 (C₁₁), 142.0 (C₁₀), 137.6 (C₇ or C₉), 136.9 (C₇ or C₉), 129.8 (C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 120.4 (C_{Ph}), 112.9 (C_{Ph}), 112.9 (C_{Ph}), 55.3 (C₁₂), 49.7 (C₆ or C₈), 49.1 (C₄), 48.6 (C₆ or C₈), 37.8 (C₃) 21.2 (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 387 (2), 296 (5), 163 (5), 122 (4), 121 (39), 107 (5), 106 (55), 92 (9), 91 (100), 77 (5), 65 (8), 55 (5)

HRMS: Calculated for C₂₆H₂₉NO₂Na [M+Na]⁺: 410.2091, Found: 410.2094

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamide (I.71)**



Formula: C₂₆H₂₆F₃NO

Mass: 425.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.71** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (126.1 mg, 0.24 mmol) by adding a solution of 4-trifluoromethylphenylmagnesium bromide **I.37b** prepared according to the general procedure **E** (0.45 M in THF, 1.08 mL, 0.48 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.71** as a colorless oil (72 mg, 0.17 mmol, 70%).

IR (neat): 1705, 1645, 1618, 1585, 1495, 1453, 1420, 1360, 1324, 1208, 1164, 1121, 1068, 1019, 1002 cm⁻¹

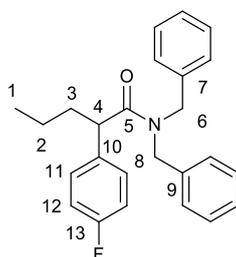
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (brd, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.38 (brd, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.35-7.20 (m, 6H, H_{Ph}), 7.14-7.09 (m, 2H, H_{Ph}), 7.06-7.01 (m, 2H, H_{Ph}), 4.92 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₆), 4.50 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₈), 4.34 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H_{6'}), 4.29 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{8'}), 3.78 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 2.16 (m, 1H, H₃), 1.72 (m, 1H, H_{3'}), 1.34 (m, 1H, H₂), 1.16 (m, 1H, H_{2'}), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C₅), 144.4 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.4 (C₇ or C₉ or C₁₀), 136.6 (C₇ or C₉ or C₁₀), 129.3 (q, *J* = 32 Hz, C₁₂), 129.1 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.2 (2C, C_{Ph}), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C, C₁₁), 124.2 (q, *J* = 271.8 Hz, C₁₃) 49.9 (C₆ or C₈), 49.0 (C₆ or C₈), 48.7 (C₄), 37.8 (C₃), 21.1 (C₂), 14.0 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 425 (3), 334 (23), 159 (28), 133 (2), 109 (3), 106 (59), 92 (9), 91 (100), 77 (2), 65 (8)

HRMS: Calculated for C₂₆H₂₆F₃NONa [M+Na]⁺: 448.1859, Found: 448.1857

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(4-fluorophenyl)pentanamide (I.72)**



Formula: C₂₅H₂₆FNO

Mass: 375.5 g.mol⁻¹

Coupling product **I.72** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (71.1 mg, 0.20 mmol) by adding a solution of 4-fluoro-phenylmagnesium bromide (1.4 M in diethyl ether, 0.28 mL, 0.40 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.72** as a colorless oil (43 mg, 0.11 mmol, 58%).

IR (neat): 1643, 1604, 1507, 1496, 1465 1453, 1423, 1360, 1299, 1222, 1178, 1158, 1105, 1078, 1029, 1016, 1002, 950 cm⁻¹

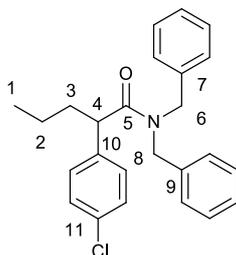
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.19 (m, 8H, H_{Ph}), 7.12-7.07 (m, 2H, H_{Ph}), 7.07-7.02 (m, 2H, H_{Ph}), 7.01-6.93 (m, 2H, H_{Ph}), 4.96 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.52 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.26 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.25 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.69 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 2.11 (m, 1H, H₃), 1.67 (m, 1H, H_{3'}), 1.31 (m, 1H, H₂), 1.15 (m, 1H, H_{2'}), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₅), 162.0 (d, *J* = 245.2 Hz, C₁₃), 137.5 (C₇ or C₉), 136.8 (C₇ or C₉), 136.2 (d, *J* = 3.4 Hz, C₁₀), 129.5 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C, C₁₁), 129.1 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 115.7 (d, *J* = 21.4 Hz, 2C, C₁₂), 49.8 (C₆ or C₈), 48.8 (C₆ or C₈), 48.1 (C₄), 37.9 (C₃), 21.1 (C₂), 14.1(C₁)

MS (EI) *m/z*: 376 (1), 375 (3), 266 (2), 151 (4), 136 (2), 122 (18), 109 (55), 106 (33), 92 (8), 91 (100), 83 (2), 77 (2), 65 (6), 55 (1)

HRMS : Calculated for C₂₅H₂₆FNONa [M+Na]⁺: 398.1891, Found: 398.1890

- ***N,N*-Dibenzyl-2-(4-chlorophenyl)pentanamide (I.73)**



Formula : C₂₅H₂₆ClNO

Mass : 391.9 g.mol⁻¹

Coupling product **I.73** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (95.5 mg, 0.27 mmol) by adding a solution of 4-chloro-phenylmagnesium bromide (1.0 M in Et₂O, 0.53 mL, 0.53 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) yielded amide **I.73** as a colorless oil (76 mg, 0.19 mmol, 73%). Traces of non-identified impurities were present.

IR (neat): 1644, 1605, 1491, 1465 1453, 1421, 1360, 1328, 1300, 1238, 1207, 1177, 1092, 1079, 1029, 1015, 1002, 950 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.17 (m, 10H, H_{Ph}), 7.13-7.08 (m, 2H, H_{Ph}), 7.07-7.02 (m, 2H, H_{Ph}), 4.98 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.51 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.25 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 4.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6'} or H_{8'}), 3.68 (t_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 2.12 (m, 1H, H₃), 1.68 (m, 1H, H_{3'}), 1.31 (m, 1H, H₂), 1.15 (m, 1H, H_{2'}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C₅), 138.9 (C₇ or C₉ or C₁₀), 137.4 (C₇ or C₉ or C₁₀), 136.7 (C₇ or C₉ or C₁₀), 132.8 (C₁₁), 129.3 (2C, C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.3 (2C, C_{Ph}), 49.8 (C₆ or C₈), 48.8 (C₆ or C₈), 48.2 (C₄), 37.8 (C₃), 21.0 (C₂), 14.0 (C₁)

MS (EI) *m/z*: 391 (3), 302 (7), 301 (4), 300 (20), 266 (3), 167 (4), 127 (11), 126 (3), 125 (36), 107 (4), 106 (42), 103 (2), 92 (8), 91 (100), 90 (2), 89 (3), 77 (2), 65 (6)

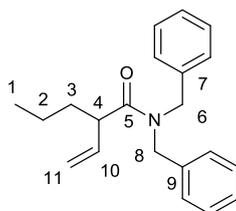
HRMS: Calculated for C₂₅H₂₆ClNONa [M+Na]⁺: 414.1595, Found: 414.1597

b. Synthesis of β,γ -unsaturated amides

General procedure H:

To a solution of α -bromoamide (1 equiv) in dry THF (0.1 M) were added a solution of CoCl_2 (0.05 M in THF, 0.1 equiv) and XantPhos (0.1 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled to -40 °C and the Grignard reagent (2 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred for 3 h and quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired compound.

- ***N,N*-Dibenzyl-2-vinylpentanamide (I.74)**



Formula : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$

Mass : $307.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.74** was prepared according to general procedure **H** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (87.3 mg, 0.24 mmol) by adding a solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.48 mL, 0.48 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.74** as a colorless oil (47 mg, 0.15 mmol, 63%).

IR (neat): 1648, 1632, 1495, 1453, 1423, 1361, 1301, 1200, 1078, 1029, 1000, 955, 918 cm^{-1}

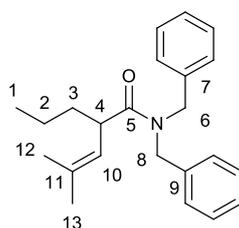
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.33 (m, 2H, H_{Ph}), 7.32-7.23 (m, 4H, H_{Ph}), 7.23-7.12 (m, 4H, H_{Ph}), 5.91 (ddd, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 10.2 Hz and 8.5 Hz , 1H, H_{10}), 5.09 (dd, $J = 10.2 \text{ Hz}$ and 1.5 Hz , 1H, H_{11}), 4.99 (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}$ and 1.4 Hz , 1H, $\text{H}_{11'}$), 4.79 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.56 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.43 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, H_6' or H_8'), 4.39 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, H_6' or H_8'), 3.39 (q_{app}, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 1.78 (m, 1H, H_3), 1.55 (m, 1H, H_3'), 1.35-1.23 (m, 2H, H_2), 0.85 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C₅), 137.8 (C₁₀), 137.7 (C₇ or C₉), 136.9 (C₇ or C₉), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 116.6 (C₁₁), 49.7 (C₆ or C₈), 48.5 (C₆ or C₈), 47.2 (C₄), 35.2 (C₃), 20.6 (C₂), 14.1(C₁)

MS (EI) *m/z*: 306 (1), 265 (10), 250 (3), 132 (18), 106 (15), 92 (8), 91 (100), 77 (3), 65 (10), 55 (14)

HRMS : Calculated for C₂₁H₂₅NONa [M+Na]⁺: 330.1828, Found: 330.1818

- ***N,N*-Dibenzyl-4-methyl-2-propylpent-3-enamide (I.77)**



Formula : C₂₃H₂₉NO

Mass : 335.2 g.mol⁻¹

Coupling product **I.77** was prepared following general procedure **H** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (69.8 mg, 0.19 mmol) by adding a solution of 2-methylprop-1-en-ylmagnesium bromide (0.38 M in THF, 1.02 mL, 0.39 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.77** as a colorless oil (44 mg, 0.13 mmol, 68%). Traces of an impurity were observed.

IR (neat): 1644, 1605, 1495, 1465, 1452, 1438, 1419, 1376, 1360, 1300, 1230, 1203, 1181, 1078, 1029 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.24 (m, 6H, H_{Ph}), 7.22-7.18 (m, 2H, H_{Ph}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 5.25 (dm, *J* = 9.9 Hz and 1.4 Hz, 1H, H₁₀), 4.65 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.44 (brs, 2H, H_{6'} or H_{8'}), 3.39 (dt_{app}, *J* = 9.9 Hz and 7.0 Hz, 1H, H₄), 1.78 (m, 1H, H₃), 1.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, H₁₂ or H₁₃), 1.46 (m, 1H, H_{3'}), 1.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, H₁₂ or H₁₃), 1.25 (m, 1H, H₂), 0.91 (m, 1H, H_{2'}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (C₅), 137.8 (C₇ or C₉), 137.1 (C₇ or C₉), 133.5 (C₁₁), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 124.3 (C₁₀), 49.6 (C₆ or C₈), 48.6 (C₆ or C₈), 42.2 (C₄), 35.8 (C₃), 25.8 (C₁₂ or C₁₃), 20.6 (C₁₂ or C₁₃), 18.2 (C₂), 14.2 (C₁)

MS (EI) m/z : 292 (5), 244 (5), 111 (3), 106 (77), 92 (8), 91 (100), 79 (3), 69 (27), 67 (4), 65 (6), 55 (9)

HRMS: Calculated for $C_{23}H_{30}NO$ $[M+H]^+$: 336.2322 Found: 336.2324

- **(E)-N, N-Dibenzyl-2-propylpent-3-enamide ((E)-7c)** and **(Z)-N, N-Dibenzyl-2-propylpent-3-enamide ((Z)-7c)**



Formula : $C_{22}H_{27}NO$

Mass : $321.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling products **(E)-I.76** and **(Z)-I.76** were prepared according to general procedure **H** from *N, N*-dibenzyl-2-bromo-pentanamide **I.11c** (77.2 mg, 0.21 mmol) by adding a solution of 1-propenylmagnesium bromide (0.43 M in THF, 1.01 mL, 0.43 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **(E)-7c** and **(Z)-7c** as a colorless oil (61 mg, 0.19 mmol, 89%) in a ratio of **(E)-I.76/ (Z)-I.76**: 53:47.

IR (neat): 1642, 1605, 1495, 1465, 1453, 1438, 1422, 1361, 1329, 1302, 1240, 1194, 1165, 1108, 1078, 1029, 950 cm^{-1}

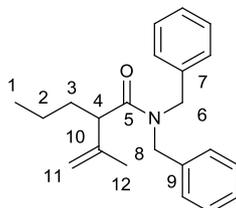
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.22 (m, 6H, H_{Ph}), 7.22-7.12 (m, 4H, H_{Ph}), 5.61-5.47 (m, 1.4H, H₁₀ and H₁₁), 5.43-5.31 (m, 0.5H, H₁₁), 4.75 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 0.5H, H₆ or H₈), 4.70 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 0.4H, H₆ or H₈), 4.59-4.35 (m, 3H, H₆ or H₈), 3.52 (brq_{app}, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 0.5H, H₄), 3.52 (brq_{app}, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 0.4H, H₄), 1.80 (m, 1H, H₃), 1.64 (dd, $J = 6.3 \text{ Hz}$ and 1.3 Hz , 1.4H, H₁₂), 1.52 (m, 1H, H_{3'}), 1.45 (dd, $J = 5.2$ and 1.5 Hz , 1.6H, H₁₂), 1.32-1.29 (m, 2H, H₂), 0.84 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [175.1 and 174.9 (C₅)], [137.60 and 137.56 (C₇ or C₉)], [136.90 and 136.86 (C₇ or C₉)], [130.3 and 129.8 (C₁₀)], 128.82 (C_{Ph}), 128.77 (C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 127.2 (C_{11Z}), 126.4 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 125.4 (C_{11E}), [49.6 and 49.5 (C₆ or C₈)], [48.5 and 48.3 (C₆ or C₈)], [45.8 and 40.8 (C₄)], [35.33 and 35.29 (C₃)], [20.4 and 20.3 (C₂)], [17.9 and 13.1 (C₁₂)], [14.0 and 13.9 (C₁)]

MS (EI) m/z : 322 (1), 321 (1), 279 (12), 278 (9), 250 (6), 230 (8), 132 (7), 106 (10), 97 (5), 92 (8), 91 (100), 65 (6), 55 (23)

HRMS : Calculated for $C_{22}H_{27}NONa$ $[M+Na]^+$: 344.1985, Found: 344.1987

• ***N,N*-Dibenzyl-2-(prop-1-en-2-yl)pentanamide (I.75)**



Formula : $C_{22}H_{27}NO$

Mass : $321.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.75** was prepared according to general procedure **H** from *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (74 mg, 0.20 mmol) by adding a solution of *isopropenylmagnesium bromide* (0.5 M in THF, 0.82 mL, 0.40 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.75** as a colorless oil (45 mg, 0.14 mmol, 69%).

IR (neat): 1650, 1639, 1606, 1495, 1453, 1422, 1377, 1361, 1239, 1195, 1108, 1079, 1029, 1003, 964 cm^{-1}

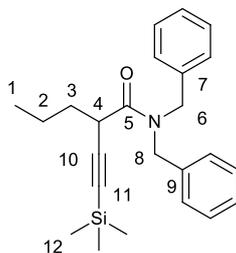
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.32 (m, 2H, H_{Ph}), 7.33-7.24 (m, 4H, H_{Ph}), 7.23-7.18 (m, 2H, H_{Ph}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{Ph}) 5.18 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.87 (m, 1H, H_{11}), 4.79 (m, 1H, H_{11}), 4.70 (d, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H, H_6 or H_8), 4.26 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H, $H_{6'}$ or $H_{8'}$), 4.03 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, $H_{6'}$ or $H_{8'}$), 3.22 (brdd, $J = 8.1 \text{ Hz}$ and 6.1 Hz , 1H, H_4), 1.93 (m, 1H, H_3), 1.75 (s, 3H, H_{12}), 1.55 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.37-1.11 (m, 2H, H_2), 0.86 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, H_1)

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3 (C_5), 144.0 (C_{10}), 137.8 (C_7 or C_9), 137.1 (C_7 or C_9), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.4 (2C, C_{Ph}), 113.6 (C_{11}), 50.7 (C_4), 49.6 (C_6 or C_8), 48.5 (C_6 or C_8), 33.7 (C_3), 21.1 (C_2), 20.0 (C_{12}), 14.1(C_1)

MS (EI) m/z : 321 (1), 320 (1), 306 (2), 265 (1), 264 (5), 230 (4), 188 (2), 181 (1), 133 (4), 132 (40), 106 (4), 97 (2), 92 (9), 91 (100), 83 (3), 77 (2), 69 (2), 65 (6), 55 (17)

HRMS: Calculated for $C_{22}H_{27}NOH$ $[M+H]^+$: 322.2165, Found: 322.2167

- ***N,N*-dibenzyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)pentanamide (I.78)**



Formula : C₂₄H₃₁NOSi

Mass : 377.6 g.mol⁻¹

To a solution of α -bromoamide **I.11c** (83.5 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in dry THF (0.1 M) were added a solution of CoCl₂ (0.05 M in THF, 0.46 mL, 0.1 equiv) and XantPhos (13.4 mg, 0.1 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled to 0 °C and the trimethylsilylacetylenylmagnesium bromide (0.54 M in THF, 0.86 mL, 0.46 mmol, 2 equiv) prepared following general procedure **F** was added dropwise. The reaction was stirred for 3 h at 0 °C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) afforded the amide **I.78** as a colorless oil (27 mg, 0.07 mmol, 31%).

IR (neat): 1650, 1520, 1495, 1453, 1420, 1355, 1249, 1196, 1078, 1029, 1001, 947, 843, 698 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.10 (m, 6H, H_{Ph}), 7.09-7.02 (m, 4H, H_{Ph}), 5.06 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.85 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.39 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 4.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₆ or H₈), 3.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 1.92 (m, 1H, H₃), 1.81 (m, 1H, H_{3'}), 1.47-1.33 (m, 2H, H₂), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁), 0.13 (brs, 9H, H₁₂)

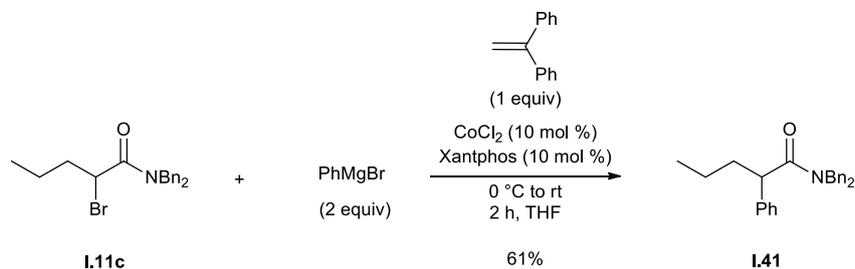
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C₅), 137.3 (C₇ or C₉), 136.7 (C₇ or C₉), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.7 (2C, C_{Ph}), 103.3 (C₁₀), 88.3 (C₁₁), 50.1 (C₆ or C₈), 48.3 (C₆ or C₈), 36.5 (C₄), 34.0 (C₃), 20.8 (C₂), 13.9 (C₁), 0.1 (3C, C₁₂)

MS (EI) *m/z*: 377 (1), 362 (1), 336 (7), 335 (22), 262 (4), 132 (5), 129 (4), 109 (2), 92 (8), 91 (100), 73 (16)

HRMS : Calculated for C₂₄H₃₁NOSiNa [M+Na]⁺: 400.2067, Found: 400.2067

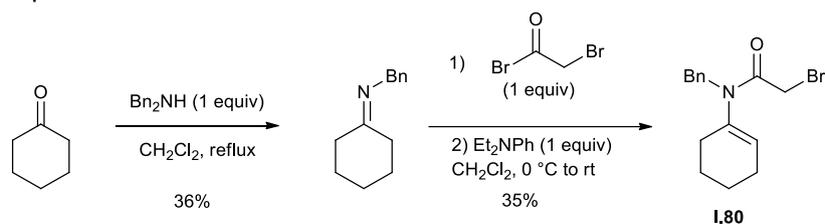
c. Mechanistic studies

- Experiment with a radical scavenger

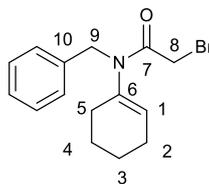


To a solution of *N,N*-dibenzyl-2-bromopentanamide **I.11c** (88.7 mg, 0.25 mmol) in dry THF (1.5 mL) were added a solution of CoCl₂ (0.05 M in THF, 0.49 mL, 0.03 mmol), XantPhos (14.3 mg, 0.03 mmol) and diphenylethylene (44.4 mg, 0.25 mmol). The resulting solution was cooled to 0 °C and a solution of phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.55 mL, 0.49 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) afforded the desired compound **I.41** (54 mg, 0.15 mmol, 61%).

- Experiment with a radical clock



- ***N*-Benzyl-2-bromo-*N*-(cyclohex-1-en-1-yl)acetamide (I.80)**



Formula: C₁₅H₁₈BrNO

Mass: 308.2 g.mol⁻¹

To a stirred solution of cyclohexanone (1.04 mL, 10 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) in presence of molecular sieves 4Å, benzylamine (1.09 mL, 10 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was then heated to 50 °C for 2 h. The solvent was evaporated and crude *N*-benzylcyclohexanimine was obtained (675 mg, 3.60 mmol, 36%).

Without further purification, bromoacetyl bromide (0.24 mL, 2.77 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of *N*-benzylcyclohexanimine (518 mg, 2.77 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL). After 1 h, diethylaniline (0.44 mL, 2.77 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt. After 4 h of stirring, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2×10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **I.80** (258 mg, 0.97 mmol, 35 %) as a 80:20 mixture of rotamers.

IR (neat): 1650, 1542, 1496, 1432, 1398, 1353, 1213, 1126, 1079, 1028, 1010, 922 cm⁻¹

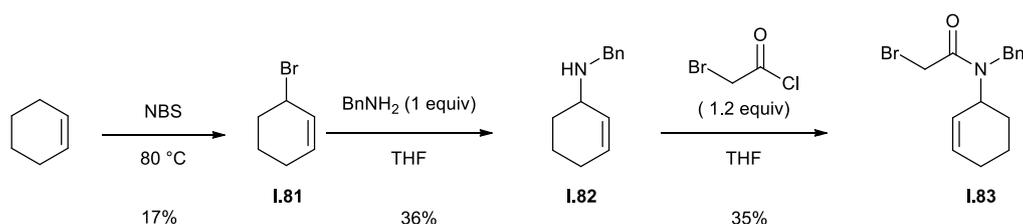
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 5.53 (m, 0.8H, H₁), 5.48 (m, 0.2H, H₁), 4.63 (brs, 2H, H₉), 4.16-4.12 (m, 0.4H, H₈), 3.99-3.94 (m, 1.6H, H₈), 2.13-2.00 (m, 4H, H₂ and H₅), 1.74-1.65 (m, 2H, H₃ or H₄), 1.60-1.50 (m, 2H, H₃ or H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [166.3 and 166.0 (C₇)], [138.0 and 137.6 (C₆ or C₁₀)], [137.4 and 137.3 (C₆ or C₁₀)], [129.5 and 129.3 (C_{Ph})], [128.93 and 128.85 (2C, C_{Ph})], 128.5 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C₁), 50.0 (C₉), [41.9 and 27.3 (C₈)], 28.0 (C₂ or C₅), 24.8 (C₂ or C₅), 22.8 (C₃ or C₄), 21.5 (C₃ or C₄)

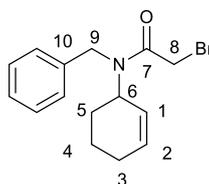
MS (EI) *m/z*: 229 (10), 228 (52), 132 (10), 104 (2), 97 (40), 92 (8), 91 (100), 81 (4), 79 (9), 77 (2), 69 (21), 65 (14), 55 (8)

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₈BrNONa [M+Na]⁺: 330.0464 and 332.0444 , Found: 330.0462 and 332.0441

Synthesis of **I.83**



- **N-Benzyl-2-bromo-N-(cyclohex-2-en-1-yl)acetamide (I.83)**



Formula: C₁₅H₁₈BrNO

Mass: 308.2 g.mol⁻¹

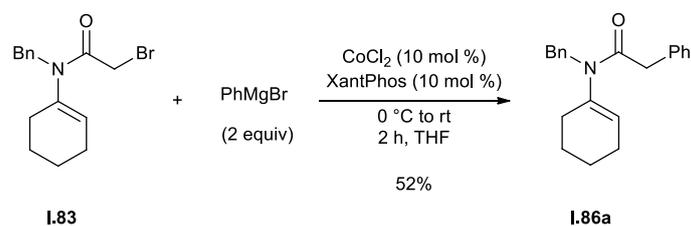
To a stirred solution of cyclohexene (1.52 mL, 15 mmol, 1 equiv), *N*-bromosuccinimide (534 mg, 3 mmol, 0.2 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was then heated to 80 °C for 2 h. The residue was filtrated to remove the succinimide and the filtrate was concentrated under reduced pressure affording **I.81** (409 mg, 2.54 mmol, 17%) as a yellow oil.¹¹¹ To a solution of **I.81** in THF (5 mL), benzylamine (0.28 mL, 2.58 mmol, 1 equiv) was added and the reaction medium was stirred for 2 h at rt. After 4 h of stirring, the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (15 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **I.82** (173 mg, 0.92 mmol, 36%). To a stirred solution of amine **I.82** in THF (10 mL), bromoacetyl chloride (95% pure, 0.1 mL, 1.11 mmol, 1.2 equiv) was added. After 2 h of stirring, the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (15 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL). Purification on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **I.83** (100 mg, 0.32 mmol, 35%) as a colourless oil and as a mixture of rotamers.

¹¹¹ Rosenberg, M. G.; Billing, P.; Brecker, L.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8786-8799.

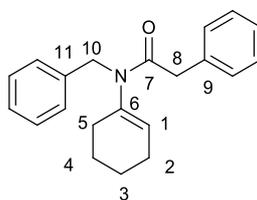
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.14 (m, 5H, H_{Ph}), 5.91 (m, 1H, H_1), 5.48 (m, 1H, H_2), 5.30 (m, 0.5H, H_6), 4.74-4.48 (m, 2H, 1.5 H_9 and 0.5 H_6), 4.35 (dd, $J = 15.7$ Hz and 3.0 Hz, 0.5H, H_9), 4.20 (brs, 0.5H, H_8), 3.99 (brs, 0.5H, H_8'), 3.87 (brs, 0.5H, H_8'), 3.64 (brs, 0.5H, H_8), 2.10-1.34 (m, 6H, H_3 , H_4 and H_5)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C_7), [138.6 and 138.1 (C_{10})], [132.8 and 132.7 (C_1)], [129.0 and 128.4 (2C, C_{Ph})], [127.53 and 127.46 (C_2)], [127.0 and 126.9 (C_{Ph})], [126.8 and 126.7 (C_{Ph})], [125.52 and 125.47 (C_{Ph})], [56.5 and 52.3 (C_6)], [47.6 and 46.5 (C_9)], [42.2 and 27.6 (C_8)], [29.0 and 28.9 (C_3)], [24.6 and 24.4 (C_5)], [21.5 and 21.2 (C_4)]

Synthesis of **I.86a**



- **N-Benzyl-N-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-phenylacetamide (I.86a)**



Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$

Mass: 305.4 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.86a** was prepared according to general procedure **G** from *N*-benzyl-2-bromo-*N*-(cyclohex-1-en-1-yl)acetamide **I.83** (78.9 mg, 0.26 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.92 M in THF, 0.56 mL, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 95:5$ to 85:15) yielded amide **I.86a** as a colorless oil (41 mg, 0.13 mmol, 52%).

IR (neat): 1644, 1495, 1454, 1434, 1397, 1352, 1253, 1168, 1138, 1080, 1030, 1010 cm^{-1}

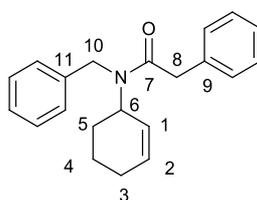
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.18 (m, 10H, H_{Ph}), 5.29 (m, 1H, H_1), 4.61 (brs, 2H, H_{10}), 3.69 (s, 2H, H_8), 2.02-1.95 (m, 2H, H_2), 1.93-1.86 (m, 2H, H_5), 1.67-1.57 (m, 2H, H_4), 1.56-1.48 (m, 2H, H_3)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C₇), 138.3 (C₆ or C₉ or C₁₁), 138.2 (C₆ or C₉ or C₁₁), 136.2 (C₆ or C₉ or C₁₁), 129.1 (2C, C_{Ph}), 129.0 (C₁), 128.8 (2C, C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 49.7 (C₁₀), 41.0 (C₈), 28.3 (C₅), 24.8 (C₂), 22.8 (C₄), 21.6 (C₃)

MS (EI) *m/z*: 306 (3), 305 (11), 214 (5), 189 (6), 188 (43), 187 (18), 186 (28), 172 (7), 159 (4), 158 (6), 144 (2), 118 (4), 106 (5), 104 (2), 97 (3), 96 (4), 92 (8), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 82 (2), 81 (2), 79 (3), 77 (2), 65 (12), 55 (2)

HRMS: Calculated for C₂₁H₂₃NONa [M+Na]⁺: 328.1672, Found: 328.1676

- ***N*-benzyl-*N*-(cyclohex-2-en-1-yl)-2-phenylacetamide (1.87a)**



Formula: C₂₁H₂₃NO

Mass: 305.4 g.mol⁻¹

Coupling product **1.87a** was prepared according to general procedure **G** from *N*-Benzyl-2-bromo-*N*-(cyclohex-2-en-1-yl)acetamide **1.83** (84 mg, 0.27 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.90 M in THF, 0.61 mL, 0.55 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 85:15) yielded amide **1.87a** as a colorless oil (25 mg, 0.08 mmol, 30%) as a mixture of rotamers (3:2).

IR (neat): 1641, 1495, 1453, 1410, 1362, 1310, 1197, 1168, 1077, 1030, 991, 947 cm⁻¹

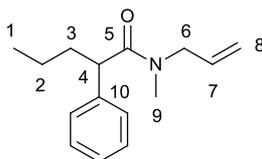
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.11 (m, 10H, H_{Ph}), 5.83 (m, 1H, H₁), 5.46-5.31 (m, 1.6H, H₂ and H₆), 4.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 0.4H, H₁₀), 4.57 (m, 0.4H, H₆), 4.48 (d, *J* = 17.9 Hz, 0.6H, H₁₀), 4.39 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.6H, H₁₀), 4.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 0.4H, H₁₀), 3.86 (s, 0.8H, H₁₀), 3.53 (s, 1.2H, H₁₀), 1.95 (m, 2H, H₃), 1.78-1.58 (m, 2H, H₅), 1.58-1.31 (m, 2H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [172.3 and 171.6 (C₇)], [139.6 and 139.0 (C₉ or C₁₁)], [135.5 and 135.3 (C₉ or C₁₁)], [132.2 and 131.9 (C₁)], [128.9 and 128.8 (2C, C_{Ph})], [128.8 and 128.7 (3C, C_{Ph})], [128.3 and 128.2 (C₂)], [127.9 and 126.8 (C_{Ph})], [127.2 and 127.1 (C_{Ph})], [126.9 and 126.6 (C_{Ph})], 125.8 (2C, C_{Ph}), [55.8 and 51.8 (C₆)], [47.4 and 46.2 (C₁₀)], [41.8 and 41.6 (C₈)], [28.9 and 27.7 (C₅)], [24.7 and 24.5 (C₃)], [21.7 and 21.4 (C₄)]

MS (EI) m/z : 305 (3), 224 (18), 215 (13), 214 (83), 144 (8), 106 (49), 96 (100), 91 (100), 81 (53), 79 (23), 65 (18)

HRMS: Calculated for $C_{15}H_{18}BrNONa$ $[M+Na]^+$: 328.1672 and 329.1705, Found: 328.1674 and 329.1707

- ***N*-allyl-*N*-methyl-2-phenylpentanamide (I.84a)**



Formula: $C_{15}H_{21}NO$

Mass: $231.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Coupling product **I.84a** was prepared according to general procedure **G** from *N*-allyl-2-bromo-*N*-methylpentanamide **I.18** (82.4 mg, 0.35 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 0.76 mL, 0.70 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.84a** as a colorless oil (32 mg, 0.14 mmol, 39%).

IR (neat): 2957, 2931, 2872, 1639, 1602, 1583, 1454, 1434, 1398, 1359, 1270, 1238, 1212, 1182, 1143, 1094, 1070, 1029, 1032, 993, 919 cm^{-1}

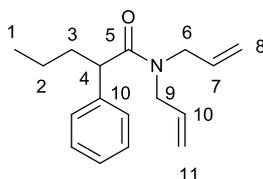
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.27 (m, 4H, H_{Ph}), 7.15 (m, 1H, H_{Ph}), 5.64 (m, 1H, H₇), 5.19-4.96 (m, 2H, H₈), 4.07-3.96 (m, 1.4H, H₇), 3.74-3.60 (m, 1.5H, H₄ and 0.5H₇), 2.90 (s, 1.4H, H₉), 2.87 (s, 1.4H, H₉), 2.06 (m, 1H, H₃), 1.68 (m, 1H, H_{3'}), 1.37-1.11 (m, 2H, H₂), 0.89 (q_{app}, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [173.5 and 173.1] (C₅), [140.8 and 140.4] (C₁₀), [133.2 and 132.9] (C₇), [128.79 and 128.77] (2C, C_{Ph}), [128.1 and 127.9] (2C, C_{Ph}), [126.91 and 126.88] (C_{Ph}), [116.9 and 116.6] (C₈), [51.9 and 50.4] (C₆), [49.0 and 48.7] (C₄), [37.7 and 37.4] (C₃), [34.8 and 34.0] (C₉), [21.16 and 21.11] (C₂), 14.1 (C₁)

MS (EI) m/z : 231 (5), 202 (8), 189 (28), 188 (10), 174 (5), 98 (100), 91 (69)

HRMS: Calculated for $C_{15}H_{21}NONa$ $[M+Na]^+$: 254.1515, Found: 254.1514

- ***N*-allyl-*N*-methyl-2-phenylpentanamide (I.85a)**



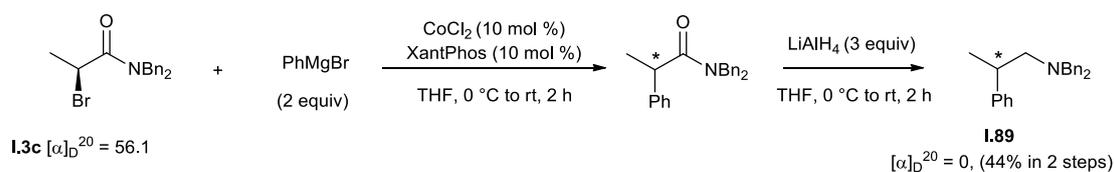
Formula: C₁₇H₂₃NO

Mass: 257.4 g.mol⁻¹

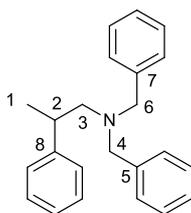
Coupling product **I.85a** was prepared according to general procedure **G** from *N,N*-diallyl-2-bromopentanamide **I.17** (336 mg, 1.29 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.92 M in THF, 2.81 mL, 2.58 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **I.85a** as a colorless oil (38 mg, 0.15 mmol, 11%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 7.22 (m, 1H, H_{Ph}), 6.89 (m, 1H, H_{Ph}), 5.75-5.59 (m, 2H, H₇ and H₁₀), 5.21-4.91 (m, 4H, H₈ and H₁₁), 4.24 (ddd, *J* = 15.3 Hz, 5.3 Hz and 1.6 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.96 (ddd, *J* = 17.7 Hz, 5.1 Hz and 1.8 Hz, 1H, H₆ or H₉), 3.75-3.59 (m, 3H, H₄ and H_{6'} and H_{9'}), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.67 (m, 1H, H_{3'}), 1.36-1.12 (m, 2H, H₂), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁)

Synthesis of I.89



- ***N,N*-Dibenzyl-2-phenylpropanamide (I.89)**



Formula: C₂₃H₂₅N

Mass: 315.5 g.mol⁻¹

Product **1.89** was prepared according to general procedure **G** from (*S*)-2-bromo-*N,N*-dibenzylpropanamide **1.3c** (121.6 mg, 0.366 mmol) by adding a solution of phenylmagnesium bromide (0.84 M in THF, 0.87 mL, 0.73 mmol). The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted by EtOAc (2×10 mL) and the organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue has been dissolved in dry THF (7 mL) and reduced by the portionwise addition of LiAlH₄ (41.5mg, 1.09 mmol, 3 equiv). After 2 h of reaction, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×15 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 85:15) yielded amide **1.89** as a brown oil (51 mg, 0.16 mmol, 44%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.16 (m, 13H, H_{Ph}), 7.09-7.02 (m, 2H, H_{Ph}), 3.60-3.48 (m, 4H, H₄ and H₆), 2.99 (hept_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂), 2.57 (dd, *J* = 12.7 and 7.3 Hz, 1H, H₃), 2.49 (dd, *J* = 12.6 and 7.8 Hz, 1H, H_{3'}), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.1 (C₅ or C₇ or C₈), 139.9 (C₅ or C₇ or C₈), 129.0 (4C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 128.2 (5C, C₅ or C₇ or C₈ and 4C_{Ph}), 127.6 (2C, C_{Ph}), 126.8 (2C, C_{Ph}), 126.1 (C_{Ph}), 61.6 (C₃), 58.8 (2C, C₄ and C₆), 38.2 (C₂), 20.0 (C₁)

Chapitre 2:
Amino arylations d'alkylidène cyclopropanes
par activation de liaison C—H catalysées par
un sel de cobalt

A Etude bibliographique

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à des aminoarylations d'alkylidène cyclopropanes faisant intervenir l'activation d'une liaison C—H. Après une brève introduction sur l'activation de liaisons C—H catalysée par des métaux, l'étude bibliographique sera consacrée à l'utilisation d'alkylidène cyclopropanes dans des réactions impliquant au préalable l'activation d'une liaison C—H.

1. Activation et fonctionnalisation de liaisons C—H

Les couplages croisés catalysés par des métaux de transition sont des méthodes couramment employées dans le milieu académique et industriel¹¹² pour former des liaisons C—C. Bien souvent, ces transformations nécessitent la présence d'un halogène ou d'un pseudo-halogène qui permet de réaliser l'addition oxydante du catalyseur dans la liaison C—X et ainsi d'initier le cycle catalytique.

Depuis une vingtaine d'années, une méthode plus économique en atomes a émergé: l'activation et la fonctionnalisation de liaison C—H¹¹³ par insertion d'un catalyseur métallique dans une liaison C—H¹¹⁴ pour former une liaison C—M activée, d'où le terme d'activation de liaison C—H. L'organométallique résultant peut alors réagir avec des composés généralement insaturés, on parle alors de fonctionnalisation de liaison C—H. Afin d'activer sélectivement une liaison C—H d'un substrat, des groupements coordinants sont nécessaires pour guider l'insertion du métal dans la liaison C—H et stabiliser l'espèce organométallique intermédiaire. La présence essentielle de ces groupements directeurs peut être considérée comme un inconvénient et il est donc important de développer des réactions pour lesquelles ces groupements directeurs peuvent être facilement fonctionnalisés ou facilement coupés (Schéma 93).

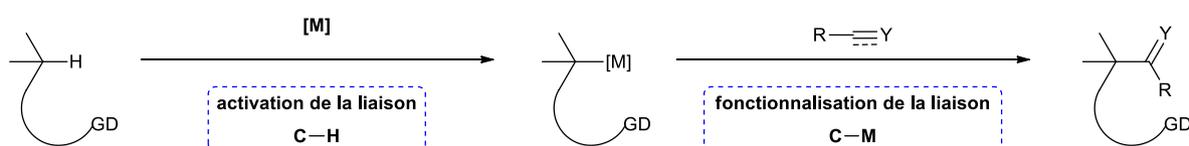


Schéma 93

¹¹² Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

¹¹³ Revue générale: Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468-3517. Revue générale en conditions douces: Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936. Revue générale sur les avancées récentes (2015-2017) et répartie par nature du groupement directeur: Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018** DOI: 10.1039/C8CS00201K. Revue sur la fonctionnalisation de liaison C—H appliquée à la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques: Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960-9009. Revues sur le mécanisme de l'activation de la liaison C—H: a) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823. b) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; MacGregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754-13755. c) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849. d) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126. e) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1315-1345.

¹¹⁴ Energies de dissociation de liaison: C₆H₅—H = 113 kcal.mol⁻¹; CH₂CH—H = 111 kcal.mol⁻¹; CH₃CH₂—H = 101 kcal.mol⁻¹ comparées à l'énergie de dissociation de liaison de C—Br (69 kcal.mol⁻¹) activée dans les réactions de couplages croisés. Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.

2. Délimitation de l'étude bibliographique

Les composés insaturés, en particulier les alcynes et les alcènes, sont les partenaires de réactions les plus utilisés pour fonctionnaliser les liaisons C—H. Notre intérêt s'est porté sur des partenaires insaturés originaux, les alkyldène cyclopropanes¹¹⁵ qui sont des alcènes particulièrement réactifs en raison de leur tension de cycle.¹¹⁶ Ces partenaires de réaction peuvent permettre d'introduire un motif cyclopropyle sur des molécules, ce qui peut avoir un intérêt en chimie médicinale.¹¹⁷ De plus, suivant les conditions utilisées, les alkyldène cyclopropanes peuvent se réarranger pour générer de la diversité fonctionnelle.¹¹⁸ Pour l'étude bibliographique, nous nous limiterons à l'utilisation d'alkyldène cyclopropanes comme partenaires électrophiles après l'activation d'une liaison C—H (Schéma 94).

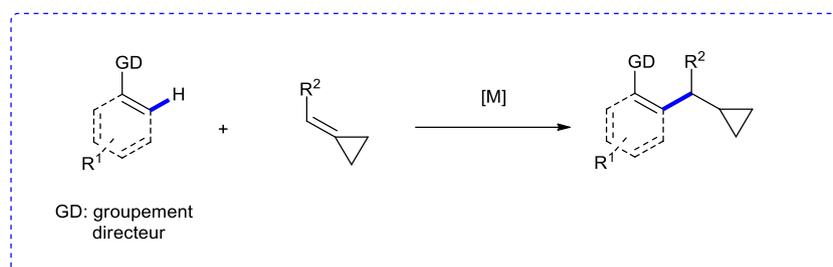


Schéma 94

3. Utilisation d'alkyldène cyclopropanes pour la fonctionnalisation de liaisons C—H

Plusieurs exemples d'utilisation d'alkyldène cyclopropanes permettant de réaliser la fonctionnalisation de liaisons C—H ont été décrits. Des réactions intra- et intermoléculaires ont été réalisées. Les réactions intramoléculaires correspondent à des réactions de cycloisomérisation induites par un catalyseur de rhodium et parmi les réactions intermoléculaires, on peut distinguer des hydroarylations (Ru, Mn, Co) et des aminoarylations (Rh) d'alkyldène cyclopropanes.

3.1. Réaction intramoléculaire: cycloisomérisation

En 2007, Aïssa et Fürstner ont construit des cycles à sept chaînons grâce à la mise au point d'une réaction tandem intramoléculaire d'activation C—H/cycloisomérisation catalysée par des complexes de rhodium.¹¹⁹

Les auteurs ont employé différents « groupements directeurs » (pyridine et aldéhyde) pour diriger l'activation de la liaison C—H à l'aide de complexe au rhodium. Après une hydrométallation de

¹¹⁵ Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7317-7420.

¹¹⁶ Tensions de cycle du méthylène cyclopropane (39.5 kcal.mol⁻¹) et du méthylcyclopropane (29.8 kcal.mol⁻¹); Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *126*, 4444-4452.

¹¹⁷ Revue sur les cycles dans les principes actifs de médicaments: Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.

¹¹⁸ Revue sur la réactivité des métaux de transition avec des cyclopropènes et des méthylène cyclopropanes: a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. b) Aïssa, C. *Synlett*, **2011**, 3389-3407.

¹¹⁹ Aïssa, C.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14836-14837.

l'alkylidène cyclopropane suivie d'une ouverture du cycle à 3 chaînons, une élimination prend place pour former le produit heptacyclique (Schéma 95).

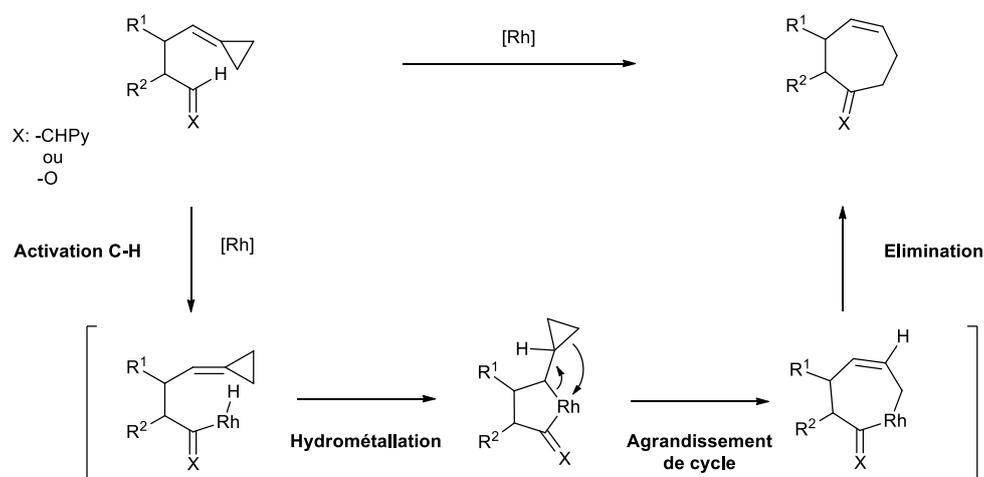
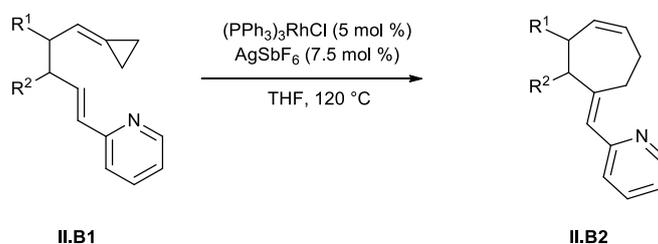


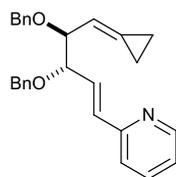
Schéma 95

En présence d'un groupement directeur pyridine, les produits cyclohepténiques **II.B2** ont été synthétisés à partir des alkylidène cyclopropanes **II.B1** en présence d'un complexe de rhodium(I) et d'un sel d'argent qui permet de former *in situ* un complexe de rhodium cationique. Quand le substrat **II.B1a**, comportant un cycle aromatique, a été traité par le complexe de rhodium cationique, le produit **II.B2a** a été obtenu avec un rendement de 68% (Tableau 26, entrée 1). Le diol dibenzylé **II.B1b** a également été introduit dans le milieu réactionnel pour former le produit **II.B2b** avec un rendement modeste de 53% (Tableau 26, entrée 2).

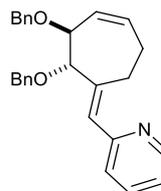


Entrée	II.B1	II.B2
1	 II.B1a	 II.B2a (68%)

2



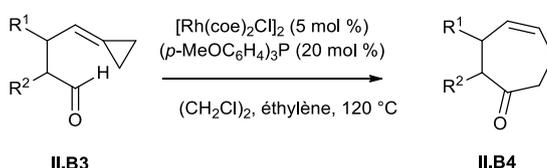
II.B1b



II.B2b (53%)

Tableau 26

Le groupement directeur pyridinyle a pu être remplacé par un aldéhyde après une adaptation du système catalytique, constitué d'un dimère de rhodium $[\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$, d'un ligand phosphine et d'une atmosphère d'éthylène.¹²⁰ Dans ces conditions, le composé dichloré **II.B3a** a été transformé en cyclohepténone **II.B4a** avec un bon rendement de 87% (Tableau 27, entrée 1). Quant au diéther **II.B3b**, il a été transformé en cétone cyclique **II.B4b** avec un rendement de 72% (Tableau 27, entrée 2).



Entrée	II.B3	II.B4
1	 II.B3a	 II.B4a (87%)
2	 II.B3b	 II.B4b (72%)

Tableau 27

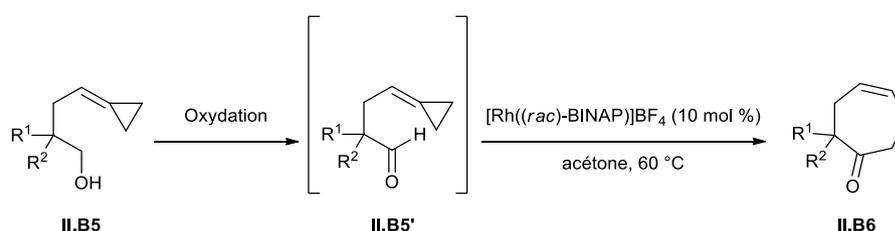
Le groupe d'Aïssa¹²¹ a généralisé la réaction intramoléculaire tandem d'activation C—H/cycloisomérisation à des aldéhydes alkylidène cyclopropanes en se concentrant sur la formation de cyclohepténones α,α -disubstituées. La présence de deux groupes en α de l'aldéhyde favorise la formation et la stabilité du rhodacycle intermédiaire grâce à l'effet Thorpe-Ingold.¹²² Le catalyseur de rhodium utilisé, le $[\text{Rh}(\text{rac})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$ (BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl) a été formé à partir de $[\text{Rh}(\text{-nbd})_2]\text{BF}_4$ commercial, de BINAP racémique et de dihydrogène. Les aldéhydes

¹²⁰ L'éthylène inhibe la décarbonylation et favorise l'élimination réductrice: Campbell, R. E.; Lochow, C. F.; Vora, K. P.; Miller, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5824-5830.

¹²¹ Crépin, D.; Tugny, C.; Murray, J. H.; Aïssa, C. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2342-2344.

¹²² Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080-1106.

ont été obtenus par oxydation des alcools correspondants en utilisant du périodinate de Dess-Martin (DMP) ou par réaction de Swern. La présence d'une cétone, provenant de l'oxydation de l'alcool secondaire de **II.B5a**, a été tolérée car le composé spirocyclique **II.B6a** a été obtenu avec un bon rendement de 80%. Le diol-1,3 symétrique **II.B5b**, a été engagé dans la séquence réactionnelle d'oxydation/cycloisomérisation et le produit spirocyclique **II.B6b** a été isolé avec un bon rendement de 82% (Tableau 28, entrée 2). L'aldéhyde, résultant de l'oxydation de l'alcool primaire **II.B5c**, et comportant deux doubles liaisons, a directement été engagé dans l'étape de cyclisation pour former le produit **II.B6c** (70%) (Tableau 28, entrée 3). De manière surprenante, la réaction s'est montrée chimiosélective et seul l'alkylidène cyclopropane a réagi laissant le groupement propényle intact (aucune explication n'a été donnée par les auteurs). Cette réaction élégante a permis d'obtenir des motifs originaux avec une chimiosélectivité remarquable.



Entrée	II.B5	II.B5'	II.B6
1	 II.B5a	 II.B5'a	 II.B6a (80%) ^a
2	 II.B5b	 II.B5'b	 II.B6b (82%) ^b
3	 II.B5c (E/Z) = 5:1	 II.B5'c (E/Z) = 5:1	 II.B6c (70%) ^b (E/Z) = 4:1

- a) **II.B5a** a été oxydé par le DMP en présence de NaHCO₃ dans le CH₂Cl₂. b) **II.B5b** et **II.B5c** ont été oxydés dans les conditions de Swern [(COCl)₂, DMSO, Et₃N] dans le CH₂Cl₂.

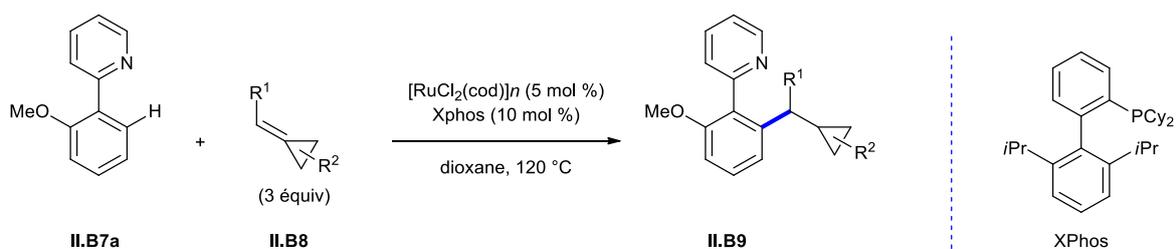
Tableau 28

3.2. Réaction intermoléculaire: hydroarylation d'alkylidène cyclopropanes

Suite à ces travaux impliquant des réactions intramoléculaires, des hydroarylations intermoléculaires utilisant différents catalyseurs métalliques, faisant intervenir des alkylidène cyclopropanes, ont été développées. Ces réactions sont classées en fonction des catalyseurs utilisés.

- Catalyse au ruthénium

Afin de réaliser l'hydroarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H aromatique en *ortho* de pyridine, le groupe d'Ackermann a employé un catalyseur de ruthénium en présence d'un ligand phosphine.¹²³ Cependant, sur un substrat simple comme la 2-phénylpyridine, des réactions de difonctionnalisation ont été observées. C'est pourquoi la 2-arylpyridine **II.B7a**, possédant un substituant méthoxy bloquant une position *ortho* sur le groupement aryle, a été examinée. En présence du méthylène cyclopropane **II.B8a**, le composé **II.B7a** a été transformé en produit **II.B9a** qui a été isolé avec un bon rendement de 78% (Tableau 29, entrée 1). En présence du méthylène dicyclopropane **II.B8b** dans le milieu réactionnel, le composé **II.B7a** a conduit au produit **II.B9b** (85%) (Tableau 29, entrée 2). Signalons que dans les conditions utilisées, les motifs cyclopropyles sur les produits **II.B9** ne se sont pas ouverts.



Entrée	II.B8	II.B9
1		
2		

Tableau 29

¹²³ a) Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3409-3412. b) Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12068-12077.

Selon la substitution des alkylidène cyclopropanes, une ouverture du cycle peut avoir lieu. C'est ainsi que quand le substrat **II.B7a** et l'alkylidène cyclopropane **II.B8c** ont été traités par $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$, un mélange de composés **II.B9c1** et **II.B9c2**, ne comportant pas de motif cyclopropyle, ont été isolés avec des rendements respectifs de 79% et 12% (Schéma 96).

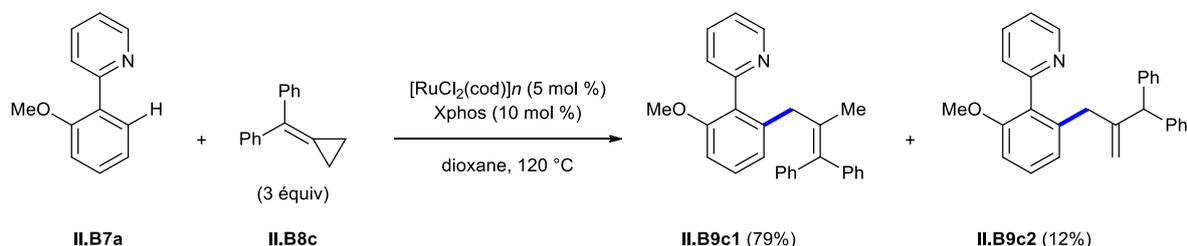


Schéma 96

Ces oléfines formées au cours du processus pourraient provenir d'une attaque de l'alkylidène cyclopropane **II.B8c** sur l'hydruure de ruthénium résultant de l'activation de la liaison C—H de l'arylpyridine **II.B7a** pour conduire au cation **II.B10** qui, après ouverture du cycle pourrait donner le carbocation **II.B11**.¹²⁴ Un réarrangement conduirait au carbocation **II.B12** qui serait stabilisé par les deux groupements phényles en α . Un transfert d'hydruure du ruthénium vers le carbocation prendrait place générant les alcènes **II.B13** et **II.B14** qui, après élimination réductrice, conduiraient respectivement aux produits **II.9c1** et **II.B9c2** (Schéma 97).

¹²⁴ Martinez, A. G.; Vilar, E. T.; de La Moya Gerero, J. O.; Barcina, P. C.; Gomez, J. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 5611-5619.

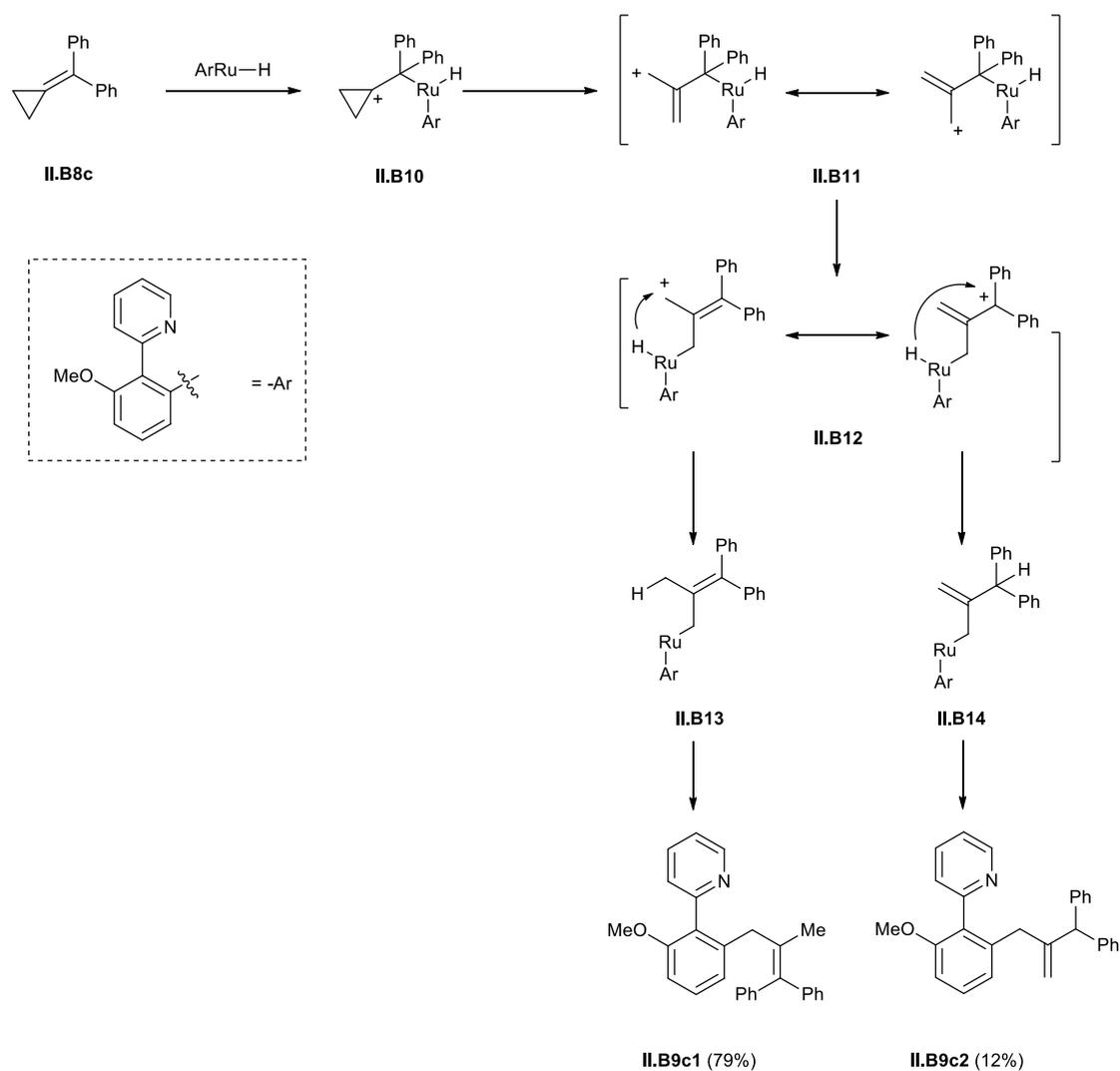


Schéma 97

L'influence de la nature de l'alkylidène cyclopropane sur la réaction a également été mise en évidence lorsque **II.B8d** a été mis en présence de la 2-phénylpyridine **II.B7b** dans les conditions réactionnelles. En effet, seul l'alkylidène cyclopropane et le complexe de ruthénium ont réagi conduisant au triène¹²⁵ **II.B15** sans aucune consommation de l'arylpyridine **II.B7b**. Une dimérisation de ce triène par cycloaddition de Diels-Alder a conduit à l'adduit **II.B16** (Schéma 98).

¹²⁵ Yucel, B.; Valentic, N.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4081-4090.

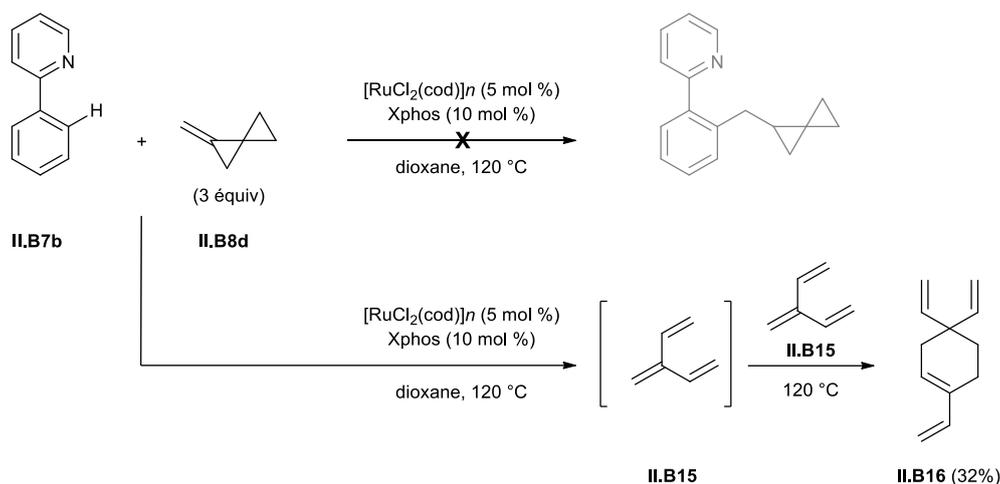
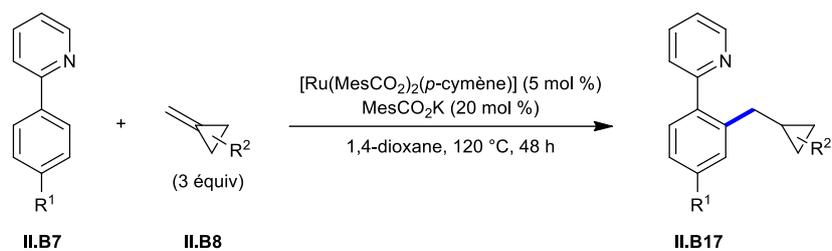


Schéma 98

Le groupe d'Ackermann a été le premier à décrire l'hydroarylation intermoléculaire d'alkylidène cyclopropanes en utilisant un complexe de ruthénium. Cependant, sa généralisation à une diversité d'alkylidène cyclopropanes est limitée par la réactivité du complexe de ruthénium vis-à-vis des alkylidène cyclopropanes comme en témoigne la formation de **II.B9c1** et **II.B9c2** (Schéma 97) ou la formation de **II.B16** (Schéma 98).

Les groupes d'Ackermann et de Marek ont amélioré l'hydroarylation des méthylène cyclopropanes en utilisant un carboxylate de ruthénium, le $[\text{Ru}(\text{MesCO}_2)_2(p\text{-cymène})]$.¹²⁶ En présence de ce complexe de ruthénium, de mésitylate de potassium en quantité catalytique (20 mol %), au reflux du 1,4-dioxane, une grande diversité de produits d'hydroarylation de méthylène cyclopropanes par des 2-arylpyridines a été obtenue avec de bons rendements, sans sous-produits de di-fonctionnalisation. Des 2-phénylpyridines substituées en *para* par différents groupements ont été testées. Ainsi, la 2-*para*-méthoxyphénylpyridine **II.B7c** mise en présence du méthylène cyclopropane **II.8a**, a conduit au produit **II.B17a** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (84%) (Tableau 30, entrée 1). En présence de **II.B8a**, la phénylpyridine **II.B7d**, comportant un groupe trifluorométhyle en *para*, a été convertie en composé **II.B17b** (Tableau 30, entrée 2). Une variation des méthylène cyclopropanes a également été conduite. Après hydroarylation de **II.B8e** comportant un centre quaternaire asymétrique sur le cycle par **II.B7b**, le composé **II.B17c** a été isolé avec un rendement de 83% (Tableau 30, entrée 3). Le méthylène spiropentane **II.B8d** susceptible de s'ouvrir en présence de ruthénium (Schéma 98) a été mis en présence de **II.B7b** et a permis d'obtenir le produit d'hydroarylation **II.B17d** avec un rendement modeste de 41% tout en conservant le motif spirocyclopropane (Tableau 30, entrée 4).

¹²⁶ Schinkel, M.; Wallbaum, J.; Kozhushkov, S. I.; Marek, I.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4482-4484.



Entrée	II.B7	II.B8	II.B17
1	<p>II.B7c</p>	<p>II.B8a</p>	<p>II.B17a (84%)</p>
2	<p>II.B7d</p>	<p>II.B8a</p>	<p>II.B17b (89%)</p>
3	<p>II.B7b</p>	<p>II.B8e</p>	<p>II.B17c (83%)</p>
4	<p>II.B7b</p>	<p>II.B8d</p>	<p>II.B17d (41%)^a</p>

a) Réaction réalisée dans le toluène

Tableau 30

Notons que le système catalytique au ruthénium a également permis l'hydrovinylation de **II.B8a** par le cyclohexène **II.B7e** et le produit **II.B17e** a été isolé avec un rendement de 62% (Schéma 99).

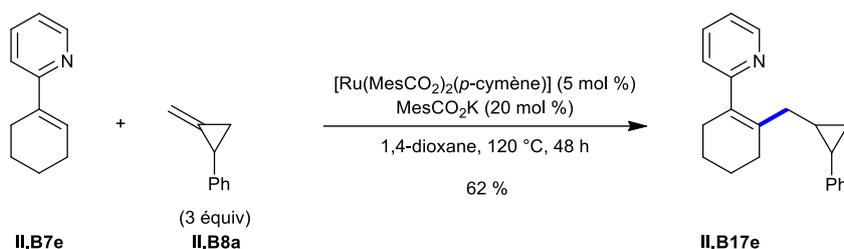


Schéma 99

L'utilisation du complexe $[Ru(MesCO_2)_2(p\text{-cymène})]$ a ainsi permis d'élargir l'hydroarylation à une variété d'alkylidène cyclopropanes tout en maintenant le cycle à trois chaînons au sein des produits formés (18 exemples au total).

- Catalyse au manganèse

L'équipe d'Ackermann a récemment étudié l'hydroarylation de méthylène cyclopropanes en utilisant des complexes de manganèse,¹²⁷ qui sont peu toxiques et peu chers. Les méthylène cyclopropanes **II.B19** utilisés sont activés par un *gem* diester sur le cyclopropane.¹²⁸ Lorsque les imines **II.B18** ont été traitées par le complexe de manganèse(I) ($MnBr(CO)_5$, 10 mol %), par une base en quantité catalytique (NaOAc à 20 mol %), en présence des méthylène cyclopropanes **II.B19** et que le mélange réactionnel a été traité par un équivalent de $ZnCl_2$, les composés tétracycliques **II.B20** ont été obtenus avec une bonne diastéréosélectivité. Signalons que dans ce cas, c'est l'imine qui joue le rôle de groupement directeur (Schéma 100).

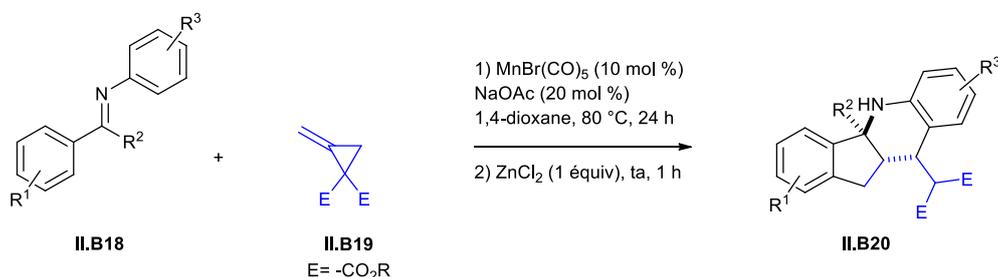


Schéma 100

D'un point de vue mécanistique, le groupement cétime serait coordonné au complexe de manganèse, permettant d'activer sélectivement la liaison C—H en *ortho* grâce à l'assistance d'ions acétate, pour former l'intermédiaire **II.B21**. Après une insertion/migration dans la double liaison de **II.B19**, une ouverture du cyclopropane, favorisée par la présence des deux groupements esters électroattracteurs, générerait l'intermédiaire cyclique à 11 chaînons **II.B23**. Une attaque nucléophile intramoléculaire de l'énolate d'ester insaturé sur l'imine permettrait la formation du cycle à 5 chaînons présent dans **II.B24**. Après proto-démétallation, le produit **II.B25** serait libéré puis soumis à une cyclisation intramoléculaire du noyau aromatique sur le diester α,β -insaturé, activée par le dichlorure de zinc qui jouerait le rôle d'acide de Lewis, pour finalement obtenir le produit tétracyclique **II.B20** (Schéma 101).

¹²⁷ Revues sur l'utilisation de complexes de manganèse en activation de liaison C—H: a) Liu, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* 2016, 6, 3743-3752. b) Wang, C. *Synlett*, **2013**, 1606-1613.

¹²⁸ Liang, Y.-F.; Müller, V.; Liu, W.; Münch, A.; Stalke, D.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9415-9419.

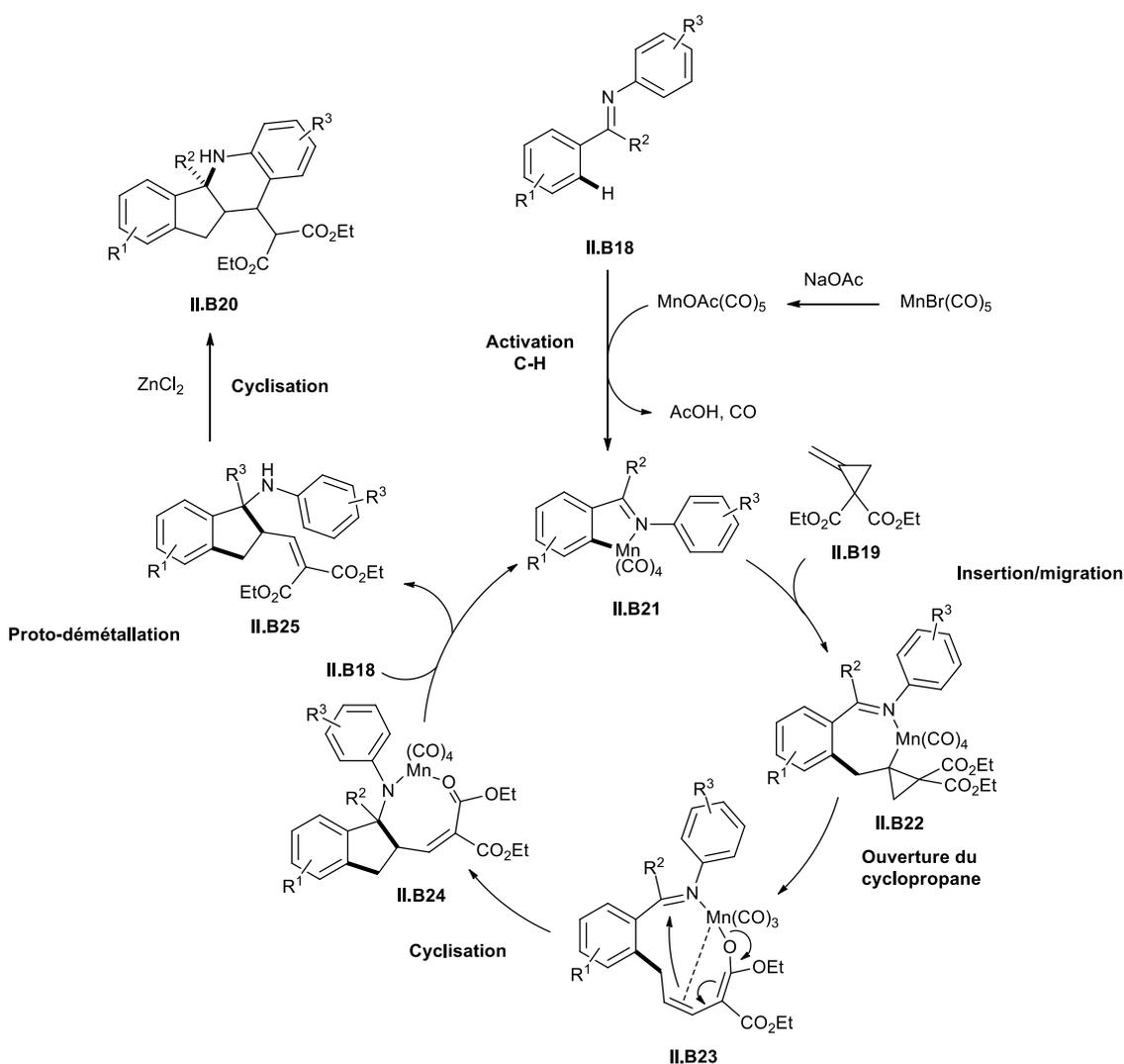


Schéma 101

Diverses imines *N*-arylées ont été impliquées dans l'hydroarylation de méthylène cyclopropanes **II.B19**, tel que le composé **II.B18a** comportant un atome de brome sur le noyau aromatique qui, en présence de **II.B19a**, a fourni le produit **II.B20a** avec un rendement de 68% (Tableau 31, entrée 1). En engageant l'imine bicyclique **II.B18b** en présence du méthylène cyclopropane **II.B19a**, dans les conditions réactionnelles, l'amine pentacyclique **II.B20b** a été isolée (67%) (Tableau 31, entrée 2). L'imine **II.B18c**, comportant un carbazole porté par l'atome d'azote, a été engagée dans la séquence réactionnelle pour conduire au composé **II.B20c** hétérocyclique avec un rendement de 72% (Tableau 31, entrée 3). La réaction tolère la présence d'un seul ester sur le méthylène cyclopropane puisque le composé **II.19b** en présence de l'imine **II.B18d** a permis d'obtenir le produit **II.B20d** avec un rendement toutefois modeste de 55% (Tableau 31, entrée 4). Cette méthode générale (35 exemples) a permis d'accéder, en une étape et avec de bons rendements, à des anilines polycycliques diversement substituées avec une bonne diastéréosélectivité grâce à un complexe de manganèse peu toxique et peu onéreux.



Entrée	II.B18	II.B19	II.B20
1	<p>II.B18a</p>	<p>II.B19a</p>	<p>II.B20a (68%)</p>
2	<p>II.B18b</p>	<p>II.B19a</p>	<p>II.B20b (67%)</p>
3	<p>II.B18c</p>	<p>II.B19a</p>	<p>II.B20c (72%)</p>
4	<p>II.B18d</p>	<p>II.B19b</p>	<p>II.B20d (55%)</p>

Tableau 31

- Catalyse au cobalt

Très récemment, le groupe de Kwong¹²⁹ a décrit l'utilisation de sels de cobalt pour catalyser l'hydroarylation d'alkylidène cyclopropanes par des amides aromatiques. C'est ainsi que les composés polycycliques **II.B23** ne comportant pas de cyclopropyle ont été formés à partir des benzamides **II.B21**, présentant un groupement directeur bidentate de type quinoline, et des alkylidène cyclopropanes **II.B22**. Le système catalytique est composé de diacétate de cobalt (20 mol %), de triphénylphosphine (20 mol %) et d'acétate d'argent (3 équiv). Des conditions dures ont été employées puisque le milieu réactionnel a été chauffé à 150 °C pendant 24 h dans le toluène (Schéma 102).

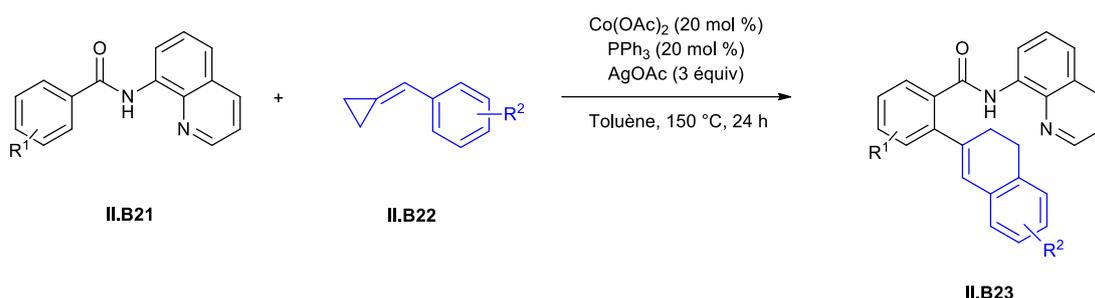


Schéma 102

D'un point de vue mécanistique, un complexe de cobalt(III), formé *in situ* par oxydation de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ par l'acétate d'argent, se coordinerait au groupement directeur bidentate de **II.B21** formant, après insertion dans les liaisons N—H puis C—H, le complexe **II.B25**. Le centre métallique réaliserait ensuite une insertion migratoire dans la double liaison de **II.B22** pour former l'intermédiaire **II.B26**. Un réarrangement par ouverture du cyclopropane prendrait place, et serait facilité par la forte température de réaction, entraînant la formation du composé **II.B27**. L'atome de cobalt effectuerait une deuxième activation de liaison C—H sur le noyau aromatique de l'intermédiaire **II.B27** générant **II.B28**, qui après élimination réductrice, formerait le complexe de cobalt réduit **II.B29**. Après protodémétallation et oxydation, l'espèce active de cobalt serait régénérée libérant le produit **II.B23** (Schéma 103).

¹²⁹ Li, M.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6512-6516.

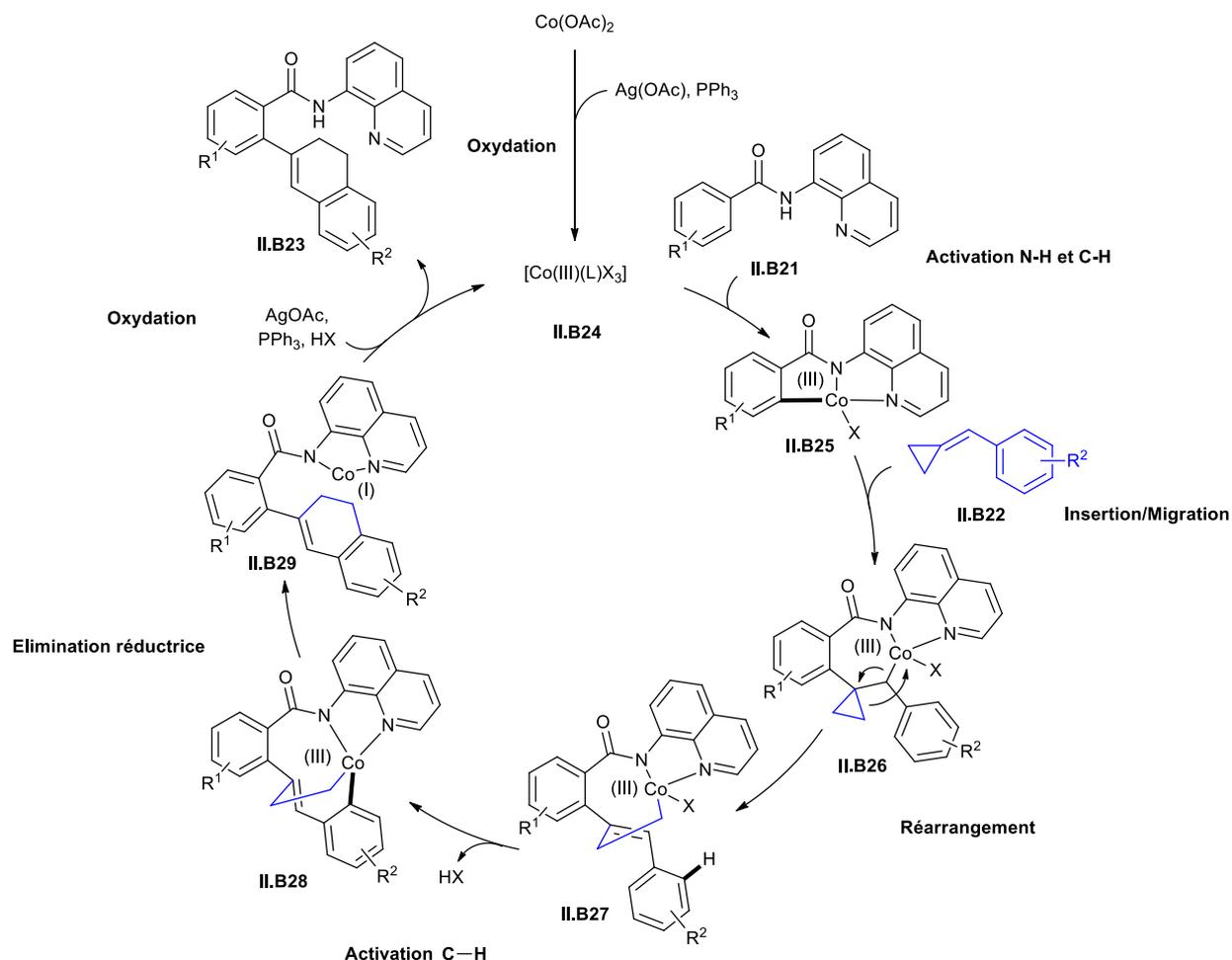
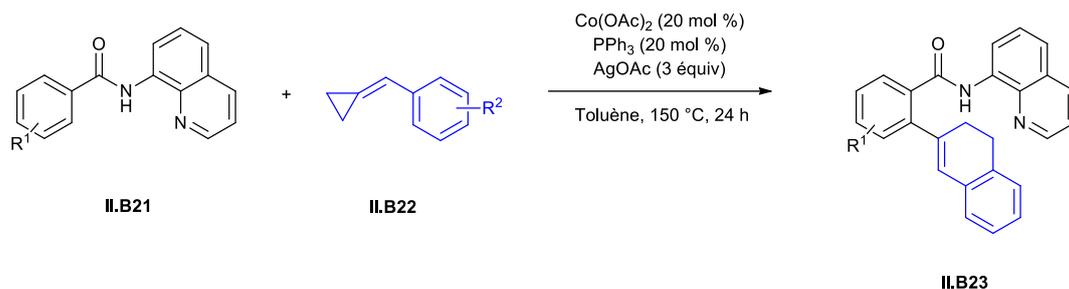


Schéma 103

La réaction a été généralisée à d'autres benzamides. Quand le benzamide disubstitué **II.B21a** a été traité par Co(OAc)_2 , PPh_3 , AgOAc en présence de **II.B22a**, le composé polycyclique **II.B23a** a été obtenu avec un rendement de 62% (Tableau 32, entrée 1). Lorsqu'ils ont été mis en réaction avec **II.B22a**, les amides comportant un noyau furyle **II.B21b** et thiénylyle **II.B21c** ont été transformés en produits *ortho* fonctionnalisés **II.B23b** (52%) et **II.B23c** (79%) (Tableau 32, entrée 2). L'hydroarylation de **II.B22b** possédant un groupement cyano sur le cycle aromatique a permis d'accéder au composé polycyclique **II.B23d** (64%) (Tableau 32, entrée 3). Cette méthode, malgré un chauffage intense, s'est montrée générale (32 exemples), permettant la formation de composés polycycliques par une intéressante séquence activation C—H/réarrangement/activation C—H.



Entrée	II.B21	II.B22	II.B23
1	<p>II.B21a</p>	<p>II.B22a</p>	<p>II.B23a (62%)</p>
2	<p>II.B21b X=O II.B21c X=S</p>	<p>II.B22a</p>	<p>II.B23b X=O, (52%) II.B23c X=S, (79%)</p>
3	<p>II.B21d</p>	<p>II.B22b</p>	<p>II.B23d (64%)</p>

Tableau 32

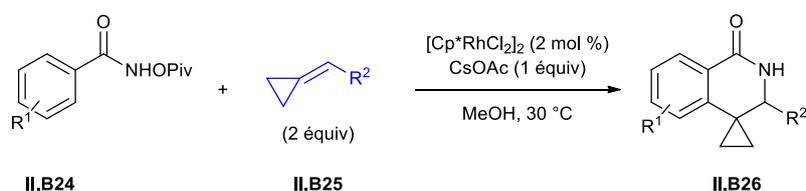
3.3. Réaction intermoléculaire: aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes

Une seule réaction d'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes a été décrite à ce jour, elle est catalysée par un complexe de rhodium.

En 2013, Cui et *al.* ont utilisé le complexe $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ pour activer des liaisons C—H de benzamide et effectuer l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes.¹³⁰ En présence d'un équivalent de base

¹³⁰ Cui, S.; Zhang, Y.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421-3426.

(CsOAc) et du complexe de rhodium dans le méthanol, les *N*-pivaloyloxybenzamides¹³¹ **II.B24** ont été transformés, après rupture de la liaison N—O, en 3,4-dihydroisoquinolinones **II.B26** secondaires comportant un groupement cyclopropane. Des benzamides possédant des groupements *p*-méthoxy **II.B24a** et *o*-bromo **II.B24b** sur le noyau aromatique, mis en présence du méthylène cyclopropane **II.B25a**, ont été transformés en lactames **II.B26a** et **II.B26b** avec des rendements respectifs de 90% et 55% (Tableau 33, entrées 1 et 2). Signalons qu'un substituant pyridine sur l'alkylidène cyclopropane **II.B25b** a été toléré puisque la 3,4-dihydroisoquinolinone **II.B26c** a été isolée avec un rendement de 60% à partir de **II.B24c** (Tableau 33, entrée 3). La présence d'un substituant aromatique sur la double liaison de l'alkylidène cyclopropane n'est pas indispensable car le méthylène cyclopropane **II.B25c** dont la double liaison est substituée par un ester a permis d'obtenir **II.B26d** avec un excellent rendement de 95% (Tableau 33, entrée 4).



Entrée	II.B24	II.B25	II.B26
1			 90%
2			 55%
3			 60% ^a
4			 95%

a) Réaction chauffée à 60 °C

Tableau 33

¹³¹ Le groupe pivalate est libéré durant le cycle catalytique et va réoxyder le complexe de rhodium pour régénérer l'espèce active.

Cui et *al.* se sont ensuite intéressés à l'utilisation d'amides hétéroaromatiques. Quand le *N*-(pivaloyloxy)thiophène-2-carboxamide **II.B27** a été mis en réaction avec l'alkylidène cyclopropane **II.25a**, en présence du système catalytique ($[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, CsOAc), le produit **II.B28a** (55%) et l'azépinone **II.B28b** (37%) résultant de l'ouverture du cyclopropane ont été formés (Schéma 104).

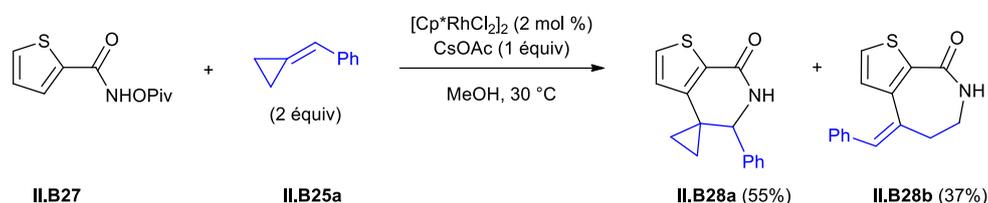
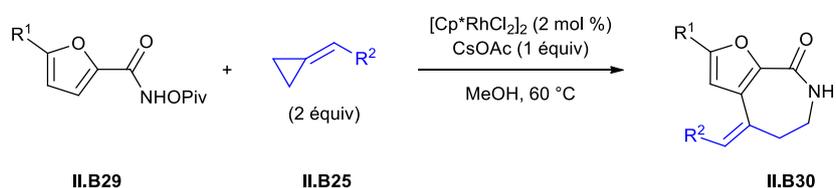


Schéma 104

Suite à ce résultat d'ouverture de cycle, l'influence de la nature de l'hétérocycle de l'amide a été examinée. Le furylcarboxamide **II.B29a** a été mis en réaction avec le méthylène cyclopropane **II.B25d** possédant un atome de chlore sur le noyau aromatique. Après chauffage à 60 °C (au lieu de 30 °C), le lactame à 7 chaînons **II.B30a** a été isolé avec un très bon rendement de 90% (Tableau 34, entrée 1). Le furylcarboxamide **II.B29b** possédant un méthyle en C2 a pu réagir avec le méthylène cyclopropane **II.B25c**, dont la double liaison est activée par un ester, pour former l'azépinone **II.B30b** avec un rendement modeste de 45% (Tableau 34, entrée 2).



Entrée	II.B29	II.B25	II.B30
1			
	II.B29a	II.B25d	II.B30a (90%)
2			
	II.B29b	II.B25c	II.B30b (45%)

Tableau 34

D'un point de vue mécanistique, quelle que soit la nature du groupement aromatique du benzamide, les premières étapes de l'hydroarylation d'alkylidène cyclopropanes consisteraient en l'activation des liaisons N—H et C—H aromatique en *ortho* de l'amide par le complexe de rhodium, assistée par les ions acétate présents dans le milieu. L'activation des liaisons N—H et C—H serait suivie d'une insertion/migration du métal dans la double liaison de l'alkylidène cyclopropane permettant d'obtenir les composés **II.B31** et **II.B33**. L'intermédiaire benzamide **II.B31** subirait une élimination réductrice pour former la liaison C—N du lactame **II.B32**. Après insertion dans la liaison N—O du groupement pivaloyloxy et protodémétallation, le composé **II.B26** serait obtenu et l'espèce active de rhodium serait régénérée. Ainsi, la liaison N—O jouerait le rôle d'oxydant interne permettant d'éviter l'ajout d'un additif pour reformer le catalyseur en fin de cycle. Dans le cas où un cycle furanique est présent, le cyclopropane de l'intermédiaire **II.B33** subirait un réarrangement (réarrangement cyclopropylcarbinyl-3-butényle)¹³² ce qui générerait le composé **II.B34**, et entraînerait la formation de **II.B30** (Schéma 105). Pour expliquer la différence de réactivité des intermédiaires **II.B31** et **II.B33**, les auteurs postulent que l'intermédiaire rhodacyclique de l'espèce furyle **II.B33** serait plus stable que l'intermédiaire **II.B31**. Etant plus stabilisé, l'intermédiaire **II.B33** pourrait se réarranger pour former le cycle **II.B34**.

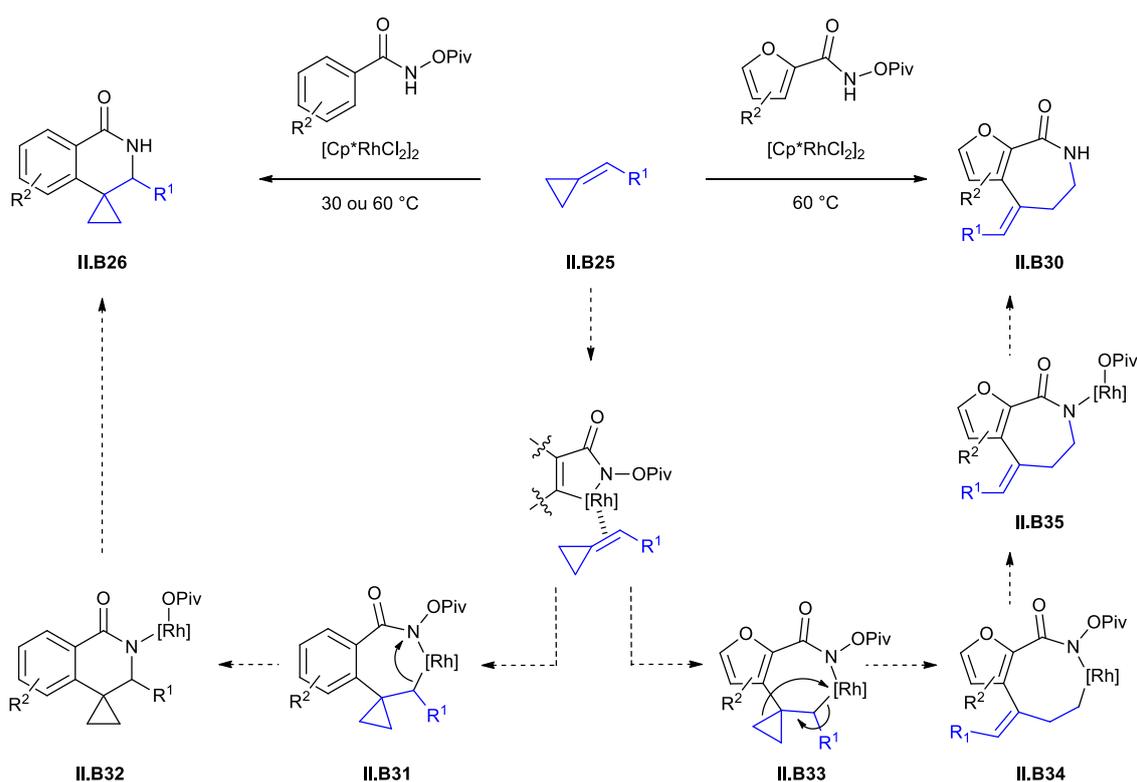


Schéma 105

¹³² Exemples de réarrangement cyclopropylcarbinyl-3-butényle: a) Wender, P. A.; Takahashi, H.; Wituski, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720-4721. b) Nüske, H.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3411-3413. c) Kawasahi, T.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4911-4915. d) Saito, S.; Maeda, K.; Yamasaki, R.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Azamuya, I.; Masu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830-1833.

4. Bilan

Cette étude bibliographique montre que les alkyldène cyclopropanes ont été assez peu utilisés comme partenaires pour fonctionnaliser des liaisons C—H (huit publications). Ces alkyldènes cyclopropanes ont d'abord été utilisés dans des réactions de cycloisomérisations intramoléculaires puis engagés en tant que partenaires électrophiles dans des réactions d'hydroarylation et d'aminoarylation intermoléculaires conduisant à la formation de composés polycycliques variés. Selon les conditions mises en œuvre et les catalyseurs métalliques utilisés, la conservation ou l'ouverture du cyclopropane ont été observées. (Schéma 106).

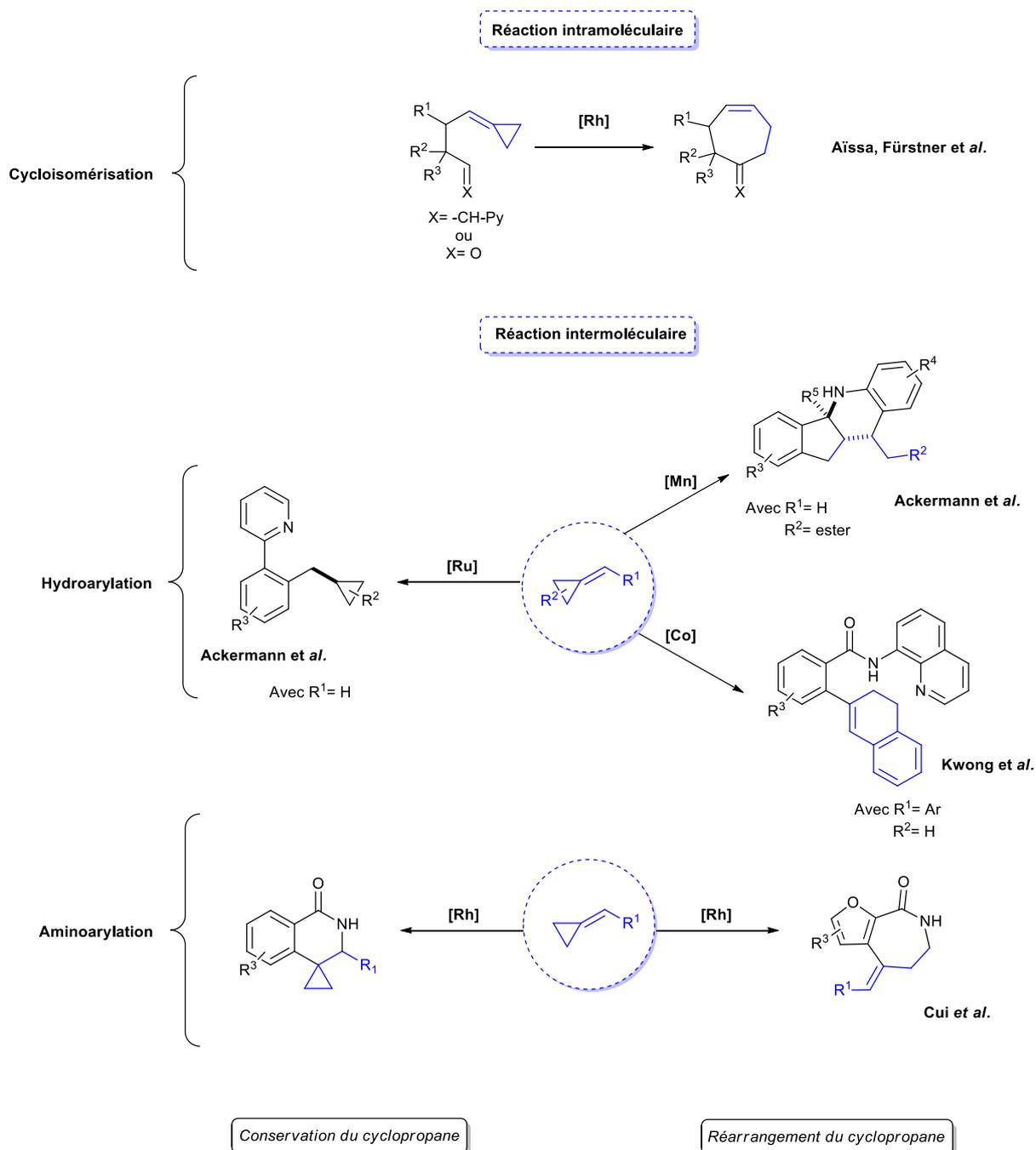


Schéma 106

5. Objectif

L'objectif de ce travail était de développer l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H d'amides vinyliques ou aromatiques catalysée par un complexe de cobalt. Dans la bibliographie, un seul exemple de ce type de réaction a été décrit utilisant un catalyseur au rhodium (Schéma 105). Les complexes de cobalt peuvent présenter une réactivité originale, notamment par rapport aux complexes de rhodium. En effet, malgré leur position dans la même colonne du tableau périodique, certaines propriétés du cobalt et du rhodium sont différentes. Le cobalt a un rayon atomique plus petit que celui du rhodium et il est moins électronégatif que le rhodium¹³³ ce qui laisserait à penser que l'organocobalte intermédiaire formé, après activation de la liaison C—H, serait un nucléophile plus dur comparé à son homologue organorhodate intermédiaire, laissant alors présager d'une réactivité sensiblement différente.¹⁶¹ Cette réactivité originale associée au faible coût des complexes de cobalt peut expliquer l'engouement des chimistes pour activer des liaisons C—H avec ce métal. Un bref résumé sur les réactions d'activation de liaison C—H par des complexes de cobalt est fourni en Annexe 4. Notre objectif était de comparer la réactivité des complexes de cobalt à celle des complexes de rhodium vis-à-vis des amides aromatiques ou α,β -insaturés lorsque ces amides sont mis en présence d'alkylidène cyclopropanes. Une meilleure sélectivité des complexes de cobalt par rapport au complexe de rhodium, utilisé par Cui et *al.*, qui permettrait d'obtenir soit **A** soit **B** (Schéma 107).

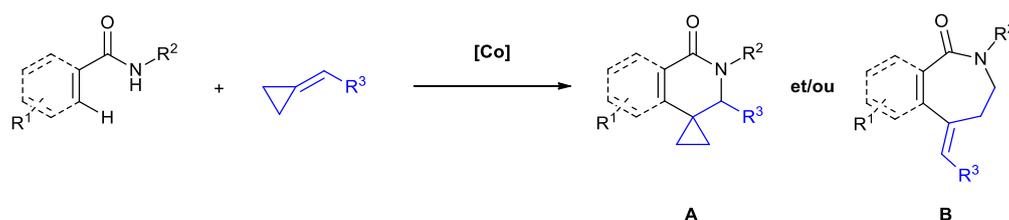


Schéma 107

Afin de mettre au point une aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H de benzamides, des catalyseurs au cobalt commerciaux et bon marché ainsi que des benzamides possédant des groupements directeurs bidentates ont été privilégiés, en s'inspirant des travaux réalisés par l'équipe de Daugulis (voir Annexe 4). Des catalyseurs au cobalt ont été utilisés pour activer de liaison C—H et ont permis de réaliser l'aminoarylation d'alcynes¹³⁴, d'alcènes¹³⁵ et d'allènes¹³⁶ mais l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes n'avait pas été reportée au début de notre étude (mai 2017). Nous nous sommes donc intéressés à l'aminoarylation/vinylation d'alkylidène cyclopropanes par des benzamides ou des amides α,β -insaturés possédant des groupements directeurs bidentates en utilisant des sels de cobalt (Schéma 108).

¹³³ $\chi_{\text{Co}} = 1.88$ et $\chi_{\text{Rh}} = 2.28$.

¹³⁴ a) Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10209-10212. b) Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6118-6121. c) Kuai, C.; Wang, L.; Li, B.; Yang, Z.; Cui, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2102-2105.

¹³⁵ a) Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4684-4687. b) Ma, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2822-2825.

¹³⁶ a) Thrimurtulu, N.; Dey, A.; Maiti, D.; Volla, C. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12361-12365. b) Boobalan, R.; Kuppusamy, R.; Santhoskumar, R.; Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 273-277.

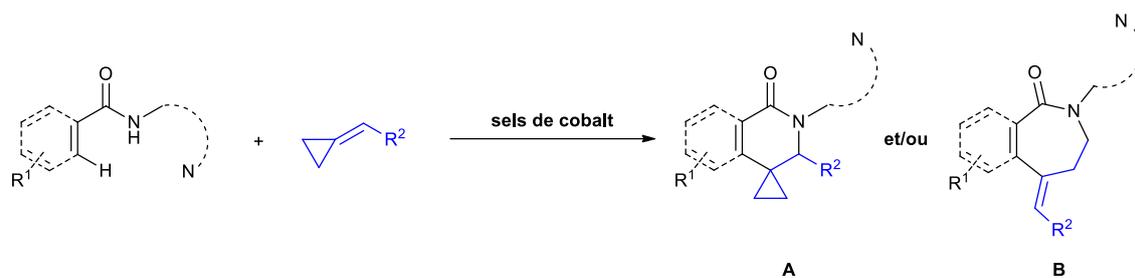


Schéma 108

B Résultats et discussion

1. Synthèse des amides de départ

Les benzamides **C** ont été synthétisés à partir des chlorures d'acyles correspondants formés à partir des acides (Schéma 109).

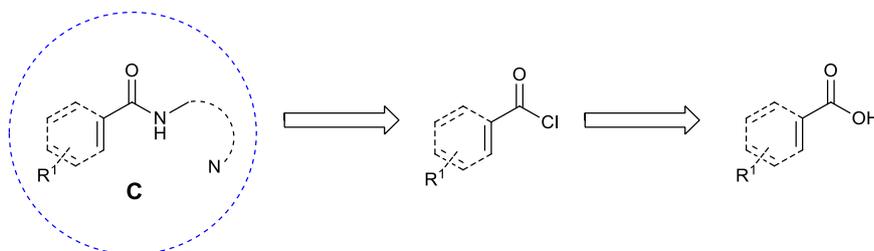


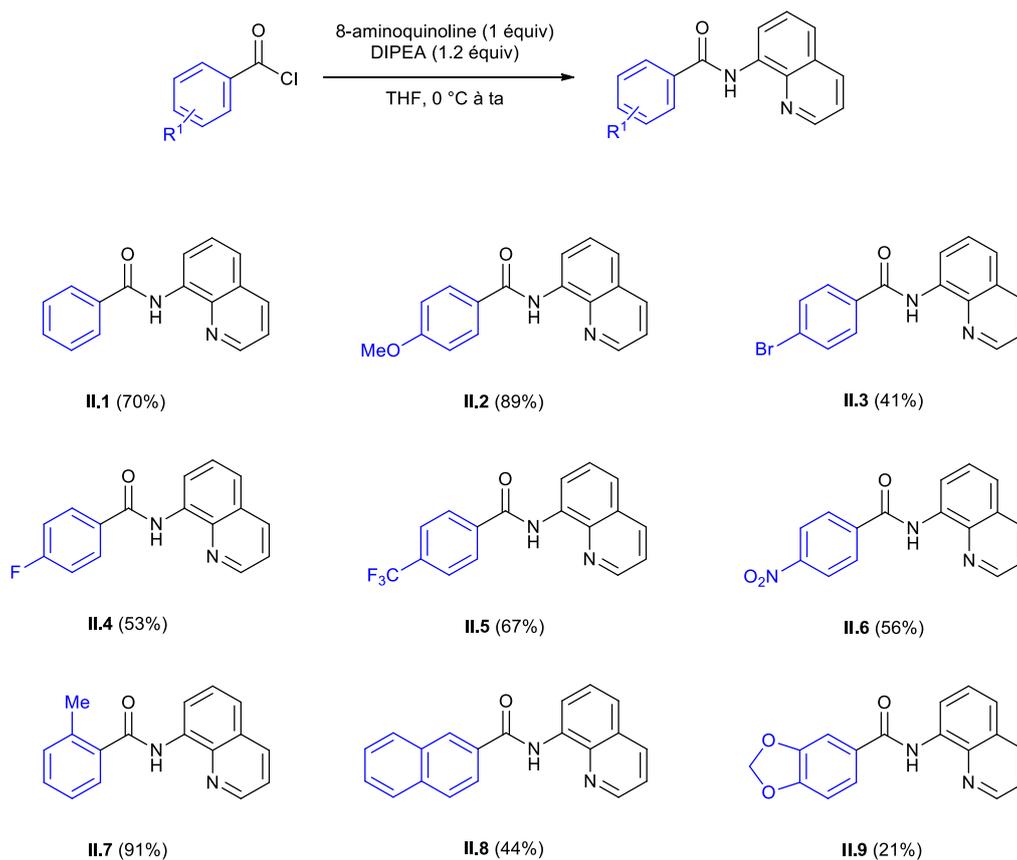
Schéma 109

1.1. Variations de R¹

- Synthèse de benzamides

Dans un premier temps, une diversité de benzamides a été préparée et, afin de pouvoir étudier l'étendue et les limites de la réaction, divers substituants ont été introduits sur le noyau aromatique.

Des chlorures de benzoyle diversement substitués, disponibles au laboratoire ou commerciaux, ont été mis en présence de 8-aminoquinoline (1 équiv) et de diisopropyléthylamine (DIPEA, 1.2 équiv) pour accéder aux amides correspondants. Des chlorures de benzoyle substitués en *para* de la fonction acyle ont été engagés dans la réaction d'amidation. Les benzamides correspondants ont été obtenus avec des rendements compris entre 41% et 89%. Le chlorure d'*ortho*-méthylbenzoyle a été condensé avec la 8-aminoquinoline pour former l'amide correspondant **II.7** (91%). Les amides possédant un groupement β -naphthyle **II.8** et pipéronyle **II.9** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 44% et 21% à partir des chlorures d'acyle correspondants (Schéma 110). Les rendements obtenus pour la formation des benzamides sont assez variables et reposent essentiellement sur la qualité du chlorure de benzoyle engagé.



- Synthèse d'amides hétéroaromatiques

Afin d'introduire un noyau hétéroaromatique, un amide possédant un motif furyle **II.10** a été préparé avec un rendement de 28% (Schéma 111).

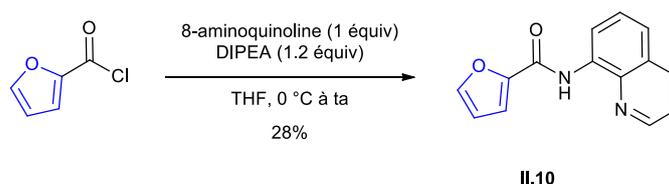


Schéma 111

Un seul benzamide a été synthétisé à partir de l'acide correspondant par chloration ((COCl)₂, CH₂Cl₂, reflux) et addition d'une amine en présence de DIPEA (1.2 équiv). C'est le cas de l'acide *N*-méthyl-3-indolique qui a été transformé en chlorure d'acide, et après addition de la 8-aminoquinoline, l'amide **II.11** a été formé avec un rendement de 22%. Ce rendement faible est dû à une purification difficile (Schéma 112).

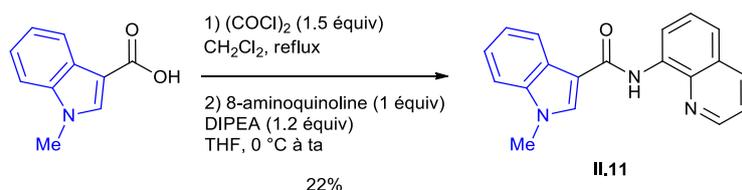


Schéma 112

- Synthèse d'amide vinylique

Afin d'évaluer la possibilité d'activer et de fonctionnaliser une liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ vinylique, l'amide **II.12** possédant un motif cinnamyle a été synthétisé avec un rendement de 90% (Schéma 113).

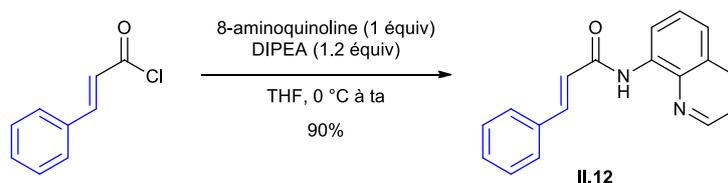


Schéma 113

1.2. Variations du groupement directeur R^2

Afin de déterminer l'influence du groupement directeur, plusieurs amides différant par la nature du substituant présent sur l'atome d'azote ont été synthétisés. Les amides **II.13** et **II.14** ont été obtenus à partir du chlorure de benzoyle en présence de DIPEA, en utilisant différentes amines. La 8-amino-5-méthoxy-quinoline (1 équiv),¹³⁷ groupement directeur pouvant être coupé plus facilement que la 8-aminoquinoline,¹³⁸ a été ajoutée au chlorure de benzoyle et l'amide **II.13** a été obtenu avec un rendement de 53%. L'amide **II.14**, utilisé comme groupement directeur dans une réaction de méthylation par le groupe de Lu,¹³⁹ a été synthétisé avec un rendement faible de 18% (Schéma 114).

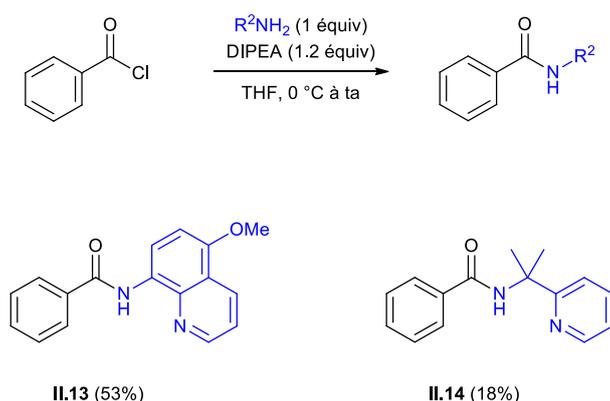


Schéma 114

¹³⁷ Prix des groupements directeurs: 8-amino-quinoline: 1319 €.mol⁻¹; 8-amino-5-méthoxy-quinoline: 12903 €.mol⁻¹; 2-(pyridin-2-yl)isopropylamine: 13901 €.mol⁻¹. Données issues de Sigma-Aldrich.com (10/2018).

¹³⁸ He, G.; Zhang, S.-Y.; Nack, W. A.; Li, Q.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11124-11128.

¹³⁹ Li, Q.; Li, Y.; Hu, W.; Hu, R.; Li, G.; Lu, H. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12286-12289.

2. Synthèse d'alkylidène cyclopropanes

Afin de préparer les alkylidène cyclopropanes, deux stratégies ont été envisagées : une réaction de Wittig entre l'ylure dérivé du sel de phosphonium **II.15** ou **II.16** et des aldéhydes (Voie A) ou une séquence alkylation/élimination à partir de dibromocyclopropanes par alkylation/élimination (Voie B) (Schéma 115).

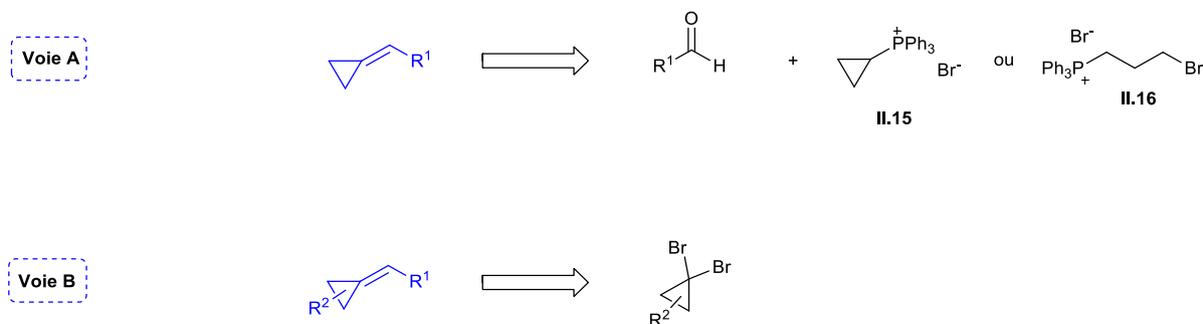


Schéma 115

2.1. Par réaction de Wittig

Afin de préparer une diversité d'alkylidène cyclopropanes, une réaction de Wittig a d'abord été utilisée (voie A). Au début du projet, le bromure de cyclopropyltriphenylphosphonium **II.15**, disponible commercialement et précurseur de l'ylure cyclopropyle, a tout d'abord été utilisé. La vente de ce produit a été interrompue et la synthèse du bromure de cyclopropyltriphenylphosphonium **II.15** a été réalisée à partir du bromure de 3-bromopropyltriphenylphosphonium **II.16**. Ce dernier a été formé par addition de triphenylphosphine (1 équivalent) sur le 1,3-dibromopropane dans le toluène. Signalons qu'en présence d'un équivalent de base (NaH), le sel **II.16** a conduit à l'ylure correspondant qui, après une réaction de type S_N2 sur le bromure terminal, a permis de former **II.15** *in situ*. L'ylure de cyclopropylphosphonium peut être généré par l'ajout d'un deuxième équivalent de NaH, puis réagit avec l'aldéhyde pour obtenir les alkylidène cyclopropanes (Schéma 116).

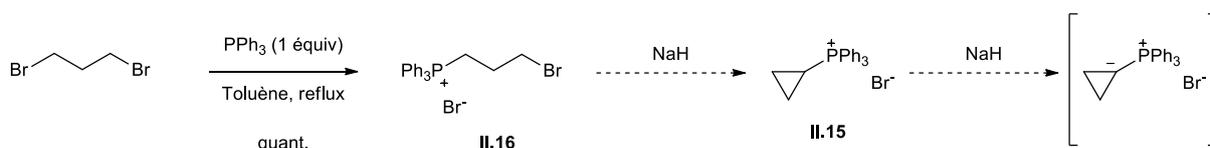
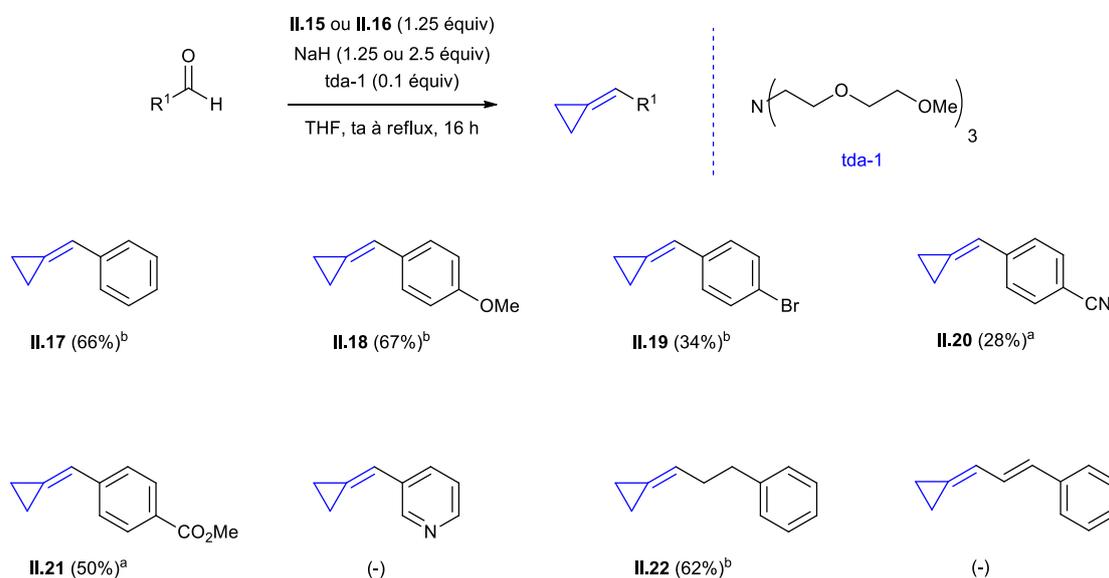


Schéma 116

Différents aldéhydes ont été traités soit par **II.15** en présence de 1.25 équivalent de NaH ou par **II.16** en présence de 2.5 équivalents de NaH et de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (tda-1) dans le THF.¹⁴⁰ Le rôle de cette amine tertiaire porteuse d'une chaîne oxygénée serait de complexer l'atome de sodium afin d'augmenter la réactivité de NaH et/ou de l'ylure. Ainsi, l'alkylidène cyclopropane

¹⁴⁰ Stafford, J. A.; McMurry, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2531-2534.

II.17 a été obtenu avec un rendement de 66% à partir du benzaldéhyde. Des aldéhydes aromatiques diversement substitués en *para* ont été engagés dans la réaction de Wittig pour former l'alkylidène cyclopropane **II.18** enrichi en électrons (67%) et l'alkylidène cyclopropane **II.19** dont le noyau aromatique est substitué par un atome de brome (34%). Des aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électroattracteurs cyano et ester éthylique ont également été transformés en alkylidène cyclopropanes. C'est ainsi que **II.20** et **II.21** ont été isolés avec des rendements respectifs de 28% et 50%. Seules des traces de l'alkylidène cyclopropane comportant une pyridine ont été obtenues en réalisant la réaction de Wittig sur l'aldéhyde correspondant. Le produit **II.22** a été obtenu avec un rendement de 62% à partir du dihydrocinnamaldéhyde alors que l'alkylidène cyclopropane issu du cinnamaldéhyde s'est dégradé durant sa purification sur colonne de silice (Schéma 117). Signalons que, comme les alkylidène cyclopropanes sont des composés volatils et sensibles à l'air, ils sont conservés sous atmosphère argon à -15 °C.



a) A partir de **II.15**. b) A partir de **II.16**.

Schéma 117

2.2. Par fonctionnalisation de dibromocyclopropanes

Afin de diversifier les alkylidène cyclopropanes, la synthèse d'un méthylène cyclopropane possédant des substituants sur le cycle à trois chaînons a été entreprise. Ainsi, le cyclopropane dibromé **II.24** a été synthétisé par addition d'un carbénoïde, formé *in situ* par addition de soude sur le bromoforme, sur du styrène en présence d'un agent de transfert de phase (Et_3BnNCl) avec un rendement de 81%.¹⁴¹ Celui-ci a été engagé dans une séquence de lithiation/méthylation et le composé **II.25** monométhylé a été isolé (82%). Un traitement basique (*t*-BuOK) de **II.25** dans le DMSO¹⁴² a conduit par élimination au méthylène cyclopropane **II.23** avec un rendement de 65% (Schéma 118).

¹⁴¹ Greszler, S. N.; Halvorsen, G. T.; Voight, E. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2490-2493.

¹⁴² Taniguchi, H.; ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11298-11299.

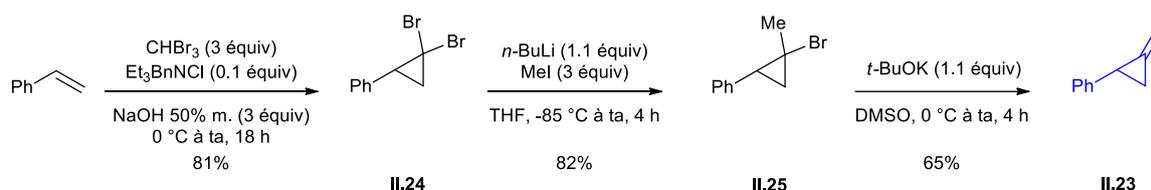
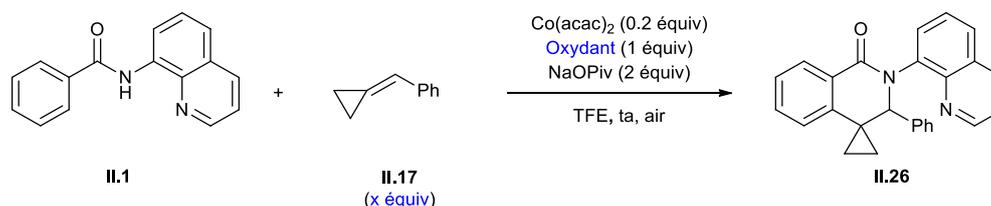


Schéma 118

3. Optimisation des conditions opératoires

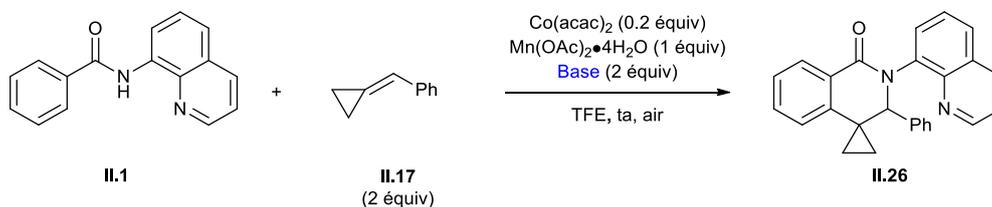
3.1. Tests préliminaires

L'aminoarylation d'alcènes catalysée par des sels de cobalt, décrite par le groupe de Daugulis,¹⁶⁵ a constitué le point de départ de notre étude. Dans un premier temps, les mêmes conditions opératoires que celles décrites par ce groupe ont été utilisées pour réaliser l'aminoarylation de l'alkylidène cyclopropane **II.17**, à savoir du $\text{Co}(\text{acac})_2$ (20 mol %), du $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 équiv) comme oxydant et, du NaOPiv (2 équiv) comme base dans le TFE à température ambiante et à l'air. Dans ces conditions, le benzamide **II.1** n'a pas été complètement consommé, la conversion en **II.26** mesurée par analyse RMN ^1H du brut réactionnel est de 42% (Tableau 35, entrée 1). Un autre oxydant, le diacétate de manganèse tétrahydraté ($\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), a permis d'augmenter la conversion du benzamide **II.1** en 3,4-dihydroisoquinoline **II.26** (78%). L'alkylidène cyclopropane **II.17** étant volatil, la réaction a été conduite en tube scellé. Cependant, une faible conversion de **II.1** en 3,4-dihydroisoquinoline **II.26** a été constatée (29%) (Tableau 35, entrée 2), ce qui témoigne de l'importance du dioxygène de l'air dans la réaction. Une augmentation du nombre d'équivalents de **II.17** de 1.2 à 1.5 puis à 2 équivalents a conduit à des conversions de **II.1** en 3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** respectives de 86% et 100% (Tableau 35, entrées 4 et 5). Pour la suite de l'optimisation des conditions réactionnelles, 2 équivalents d'alkylidène cyclopropanes **II.17** ont été utilisés.



Entrée	II.17 (x équiv)	Oxydant	Conversion de II.1 en II.26 ^a
1	1.2	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	42%
2	1.2	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	78%
3	1.2	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	29% ^b
4	1.5	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	86%

carbonate de potassium (Tableau 37, entrée 4) ont été utilisés. Le pivalate de sodium a donc fourni les meilleurs résultats en termes de conversion de **II.1** en **II.26** et cette base a été retenue pour la suite de l'optimisation des conditions réactionnelles (Tableau 37, entrée 1).



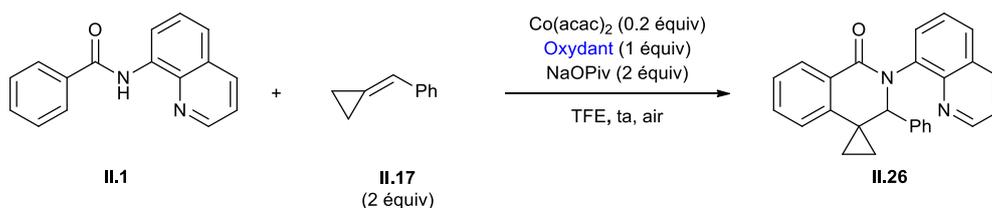
Entrée	Base	Conversion de II.1 en II.26 ^a
1	NaOPiv	100%
2	NaOAc	11%
3	NaHCO ₃	0%
4	K ₂ CO ₃	0%

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 37

3.4. Choix de l'oxydant

Plusieurs oxydants ont été évalués en présence de Co(acac)_2 et de NaOPiv. L'acétate de manganèse(III) dihydraté ($\text{Mn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 équiv) a notamment été testé en utilisant 2 équivalents d'alkylidène cyclopropane **II.17**, cependant une conversion faible de **II.1** en **II.26** a été observée (21%) (Tableau 38, entrée 2). Avec l'acétate de cuivre(II) (Tableau 38, entrée 3) et l'acétate de cuivre(II) monohydraté (Tableau 38, entrée 4), le substrat de départ **II.1** n'a pas été consommé. Comme les sels d'argent sont souvent utilisés comme oxydant, le carbonate d'argent (Ag_2CO_3 , 1 équiv) a été utilisé. Avec ce sel, une conversion faible du benzamide **II.1** en 3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** a été obtenue (21%) (Tableau 38, entrée 5). Le diacétoxyiodobenzène (DIB) a également été introduit dans le milieu réactionnel mais aucune conversion de **II.1** n'a été constatée (Tableau 38, entrée 6). La présence d'air semble être importante pour le bon fonctionnement de la réaction et donc le rôle du dioxygène comme oxydant a été examiné. Cependant, en plaçant le milieu réactionnel sous atmosphère de dioxygène en l'absence d'additif, l'amide **II.1** n'est pas réactif (Tableau 38, entrée 7).

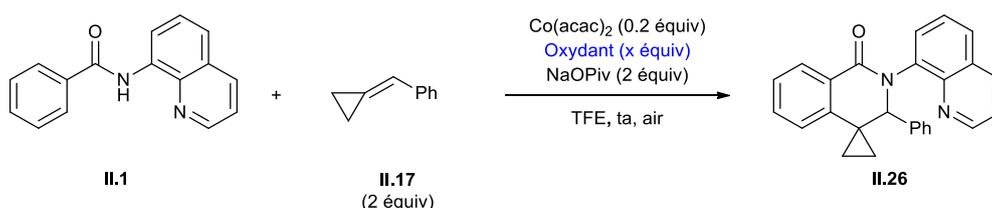


Entrée	Oxydant	Conversion de II.1 en II.26 ^a
1	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	100%
2	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	21%
3	Cu(OAc) ₂	0%
4	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	0%
5	Ag ₂ CO ₃	21%
6	DIB	0%
7	O ₂	0%

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 38

Comme l'air peut réoxyder les sels de manganèse, une quantité catalytique de ces sels devrait être suffisante. La quantité de sel de manganèse a donc été baissée de 1 équivalent à 0.4 équivalents puis à 0.2 équivalents pour des conversions de II.1 en 3,4-dihydroisoquinolinone II.26 respectives de 100% et de 79% (Tableau 39, entrées 2 et 3). L'utilisation de 0.4 équivalents de diacétate de manganèse tétrahydraté, à l'air, a donc été sélectionnée pour la suite de l'étude.



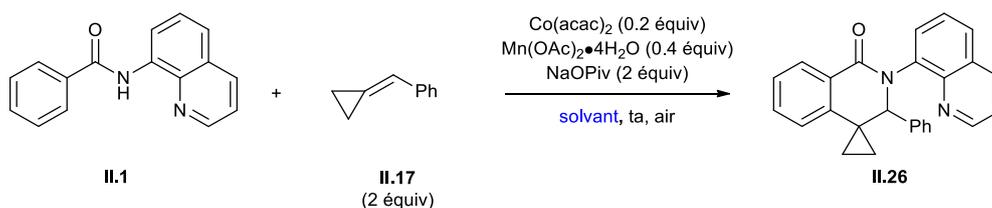
Entrée	Oxydant (x équiv)	Conversion de II.1 en II.26 ^a
1	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O (1 équiv)	100%
2	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O (0.4 équiv)	100%
3	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O (0.2 équiv)	79%

a) Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 39

3.5. Choix du solvant

Les solvants fluorés permettraient de stabiliser les complexes métalliques de haute valence et ils ont donc été d'abord utilisés dans les conditions réactionnelles établies précédemment ($\text{Co}(\text{acac})_2$ (0.2 équiv), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.4 équiv), NaOPiv (2 équiv) à l'air.¹⁴⁵ En présence de TFE, une conversion totale de l'amide **II.1** a été observée (Tableau 40, entrée 1). Avec l'hexafluoroisopropanol (HFIP), la conversion de **II.1** n'est pas complète (43%) (Tableau 40, entrée 2). Comme ces solvants fluorés sont assez onéreux,¹⁴⁶ l'utilisation d'autres solvants polaires a été examinée. L'acétonitrile a notamment permis une consommation faible de l'amide **II.1** (26%) (Tableau 40, entrée 3) tandis que le diméthylformamide (DMF) (Tableau 40, entrée 4) et le dichlorométhane (Tableau 40, entrée 5) n'ont pas permis de former l'amide **II.26**.



Entrée	Solvant	Conversion de II.1 en II.26 ^a
1	TFE	100%
2	HFIP	43%
3	CH_3CN	26%
4	DMF	0%
5	CH_2Cl_2	0%

a) Déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel.

Tableau 40

Suite à cette étude préliminaire, les conditions réactionnelles retenues pour l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes sont le $\text{Co}(\text{acac})_2$ (0.2 équiv) utilisé en tant que catalyseur, $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.4 équiv) comme oxydant et NaOPiv (2 équiv) comme base dans le TFE en présence de deux équivalents d'alkylidène cyclopropane **II.17**, la réaction étant réalisée à l'air.

Après traitement aqueux de la réaction, une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/diéthyléther) a été effectuée, cependant les 3,4-dihydroisoquinolinones sont contaminées par des impuretés non-identifiées certainement dues à la présence de sels métalliques résiduels. Dans certains cas, les produits ont pu être purifiés par lavage (pentane/acétate d'éthyle) et les rendements obtenus sont des rendements isolés. Dans le cas contraire, quand les produits n'ont pas pu être purifiés par chromatographie et lavage, le rendement a été déterminé par RMN ^1H en

¹⁴⁵ Utilisation de solvants fluorés en activation et fonctionnalisation de liaison C—H : Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 394-400.

¹⁴⁶ TFE : 325€.L⁻¹ et HFIP : 3030€.L⁻¹ ; prix affichés sur Sigma-Aldrich.com (09/18).

utilisant le 1,3,5-triméthoxy-benzène comme étalon.¹⁴⁷ Ainsi, le rendement de la 3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** est de 48% après lavage et son rendement estimé par RMN ¹H est de 60%.

4. Généralisation de la réaction

Après optimisation du système catalytique et des conditions de traitement/purification, l'étendue de la réaction a été étudiée.

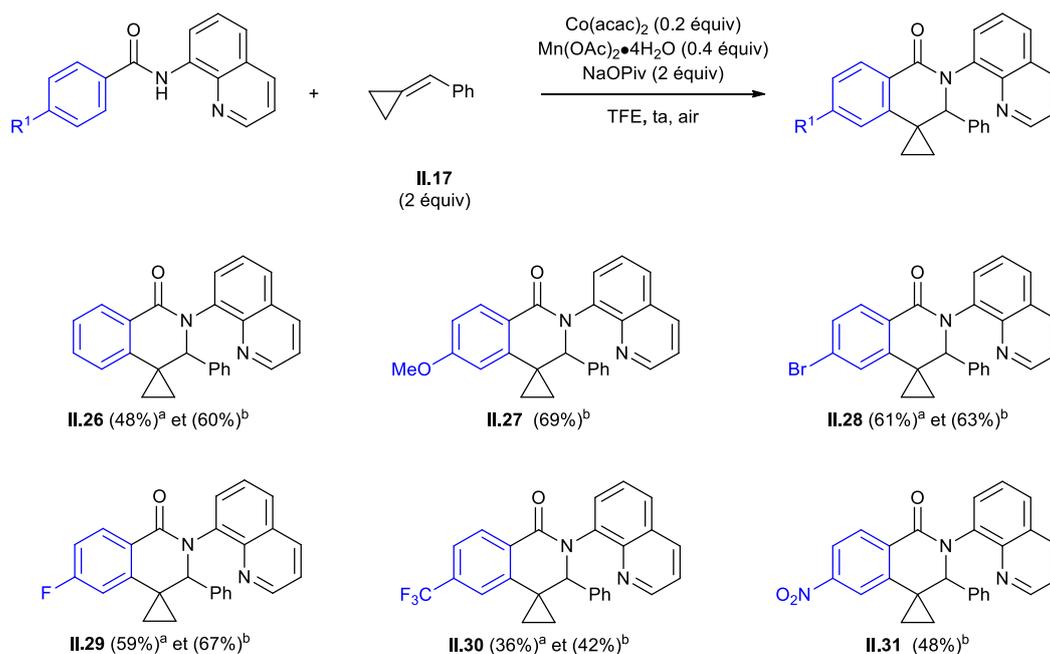
4.1. Variation des benzamides

Les différents benzamides synthétisés précédemment ont été engagés dans la réaction d'aminoarylation du méthylène cyclopropane **II.17**.

- Variation des substituants sur le cycle aromatique des benzamides

L'étude a commencé en faisant varier les groupements sur le cycle aromatique en *para* du groupement benzamide. L'amide **II.27** possédant un groupement *p*-méthoxy, donneur d'électrons, a été obtenu avec un rendement estimé de 69%. Des benzamides dont le cycle aromatique est substitué par des atomes de brome et de fluor ont pu être impliqués dans la réaction et les 3,4-dihydroisoquinolones correspondantes **II.28** et **II.29** ont été obtenues avec des rendements respectifs estimés à 63% et à 67%. Ces deux lactames ont également pu être purifiés par lavage (après une purification sur gel de silice) pour donner les composés purs avec des rendements de 61% et 59%. Les benzamides cycliques possédant des groupements électroattracteurs *para*-trifluorométhyle **II.30** et *para*-nitro **II.31** ont été synthétisés avec des rendements estimés respectivement à 42% (36% après lavage) et 48% (Schéma 119). Signalons que la nature des substituants sur le noyau aryle des benzamides a un effet sur le rendement de cyclisation car les 3,4-dihydroisoquinolones trifluorométhylée et nitrée ont été obtenues avec des rendements modestes de 42% et de 48% alors que le lactame **II.27** dont le noyau aromatique est enrichi par le groupement *p*-méthoxy a été formé avec un rendement de 69%. Il est à noter que les produits cyclisés possédant des substituants apolaires (-Br, -F, -CF₃) ont pu être isolés par lavage contrairement aux benzamides cycliques substitués par des groupements polaires (-OMe, -NO₂) **II.27** et **II.31**, qui après lavage sont toujours contaminés.

¹⁴⁷ Les différentes tentatives de purification sont détaillées en Annexe 5.

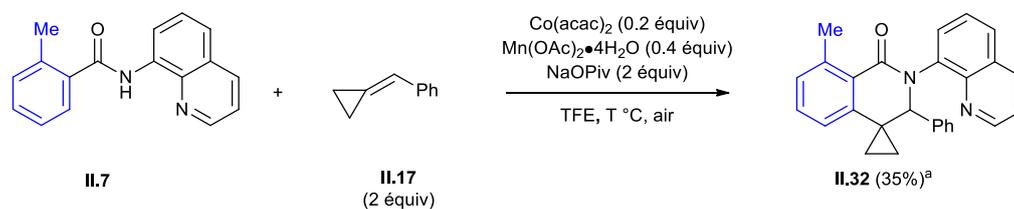


- a) Rendement après purification et lavage. b) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 119

La réaction a ensuite été étendue à des benzamides possédant des groupements aryles substitués en *ortho* et en *méta* de la fonction amide.

Le benzamide **II.7** possédant un groupement *o*-méthyle n'a pas été complètement converti en produit cyclisé **II.32** (**II.7**/**II.32**= 38:62), mais après une séparation par chromatographie sur gel de silice, le lactame **II.32** a été obtenu avec un rendement estimé à 35% (Schéma 120). Une augmentation de la température à 80 °C n'a pas permis d'atteindre une conversion totale de **II.7**. La réaction est donc sensible à l'encombrement stérique puisqu'une substitution du noyau aromatique en *ortho* ne permet pas une conversion totale en 3,4-dihydroisoquinolinone.

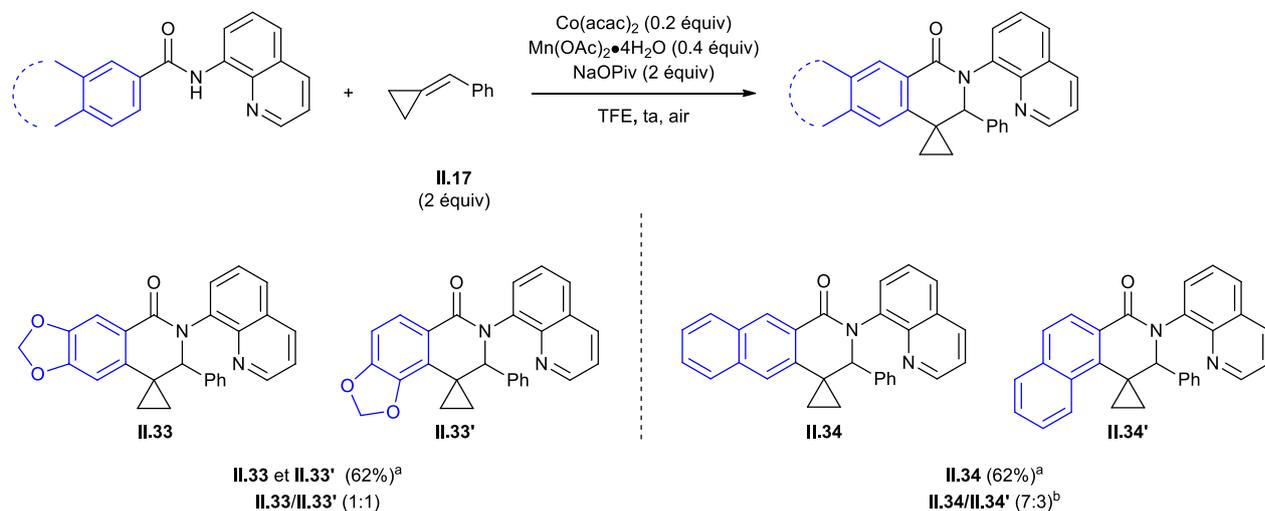


- a) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 120

Les variations sur le noyau aromatique des benzamides ont été poursuivies et l'amide cyclique **II.9** possédant un motif pipéronyle a été obtenu sous la forme d'un mélange équimolaire de deux régioisomères **II.33** et **II.33'** avec un rendement global estimé de 62%. Le naphtamide **II.8** a été mis en présence du méthylène cyclopropane **II.17** et du système catalytique pour former deux régioisomères **II.34**/**II.34'** dans un rapport de 70:30 avec un rendement estimé à 62% (Schéma 121).

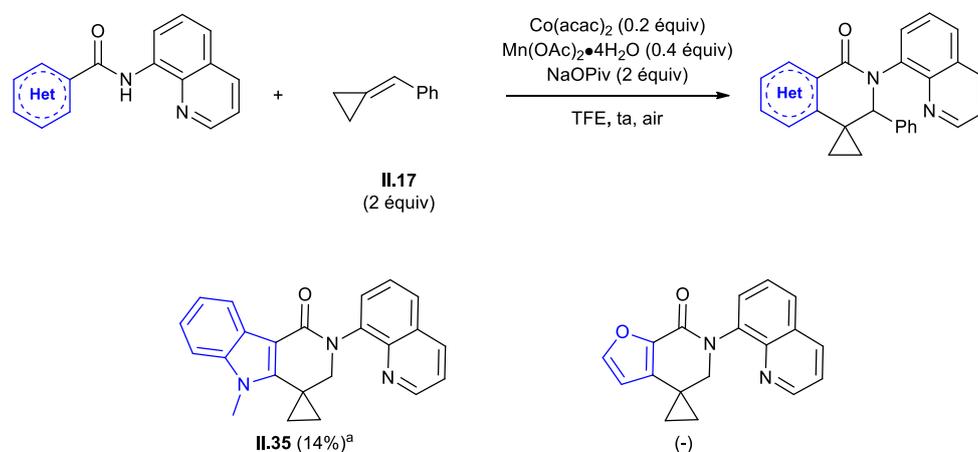
Ces différentes variations de substituants sur le noyau aromatique des benzamides ont montré que l'aminosylation de l'alkylidène cyclopropane **II.17** par les benzamides possédant des groupements en position *mé*ta n'était pas sélective et qu'elle a conduit à des mélanges de régioisomères.



- a) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. b) Le composé majoritaire n'a pas été déterminé.

Schéma 121

Des benzamides hétéroaromatiques ont également été impliqués dans la réaction d'aminosylation de **II.17**. Le benzamide **II.11** présentant un motif indolique a été totalement converti en 3,4-dihydroisoquinolinone **II.35**. Cependant, **II.35** a été obtenu avec un rendement décevant estimé à 14%. Le benzamide possédant un groupement furyle **I.10** n'a pas été converti en lactame correspondant, même en chauffant la réaction à 80 °C (Schéma 122). Pour les benzamides hétéroaromatiques, la réaction ne s'est pas montrée efficace et une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles sera nécessaire.



- a) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 122

Pour savoir si les conditions réactionnelles mises au point précédemment permettaient d'activer la liaison C(sp²)—H d'un amide vinylique, la réactivité du benzamide **II.12** possédant un motif cinnamyle a été étudiée. Avec ce substrat, aucune trace de 3,4-dihydroisoquinolinone correspondante n'a été observée (Schéma 123).

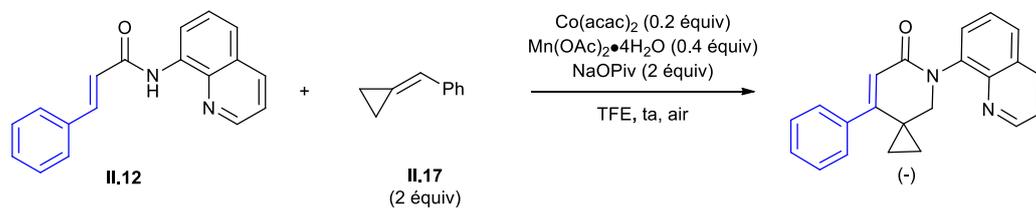
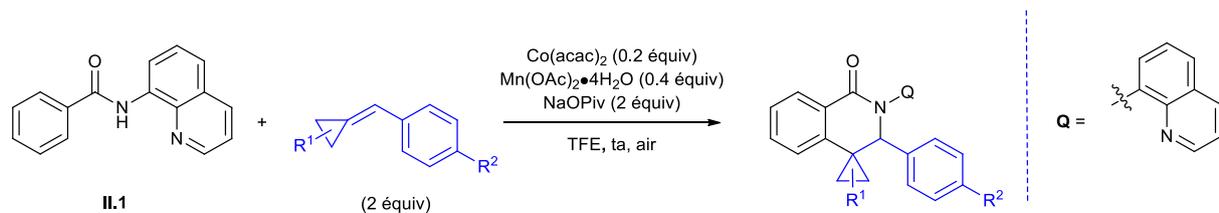


Schéma 123

Suite aux résultats obtenus lors de l'aminosylation de **II.17** par divers benzamides, plusieurs conclusions peuvent être tirées. La réaction s'est montrée chimiosélective car des substituants tels que des atomes d'halogènes (-Br, -F), un groupement -CF₃ et nitro ont été tolérés sans induire de réactions secondaires. En revanche, la réaction n'est pas régiosélective en particulier dans le cas de benzamides dont les noyaux aromatiques sont substitués en *mé*ta. La méthode d'aminosylation d'alkylidène cyclopropanes s'est révélée sensible à l'encombrement stérique car la présence de substituants en *ortho* n'a pas permis de convertir complètement le benzamide **II.7** en 3,4-dihydroisoquinolinone correspondante. La généralisation à des amides hétéroaromatiques ou vinyliques a été décevante mais pourra faire l'objet d'optimisations plus poussées.

4.2. Variation des alkylidène cyclopropanes

Dans les conditions réactionnelles (Co(acac)₂, Mn(OAc)₂·4H₂O, NaOPiv), des alkylidène cyclopropanes autre que **II.17** tels que les méthylène cyclopropanes dont la double liaison est substituée par des aromatiques diversement substitués, ont été mis en présence du benzamide **II.1**. Le méthylène cyclopropane **II.18** dont le noyau aromatique est enrichi en électrons par le groupement méthoxy en *para* a été transformé en 3,4-dihydroisoquinolinone **II.36** avec un rendement estimé de 45% (Tableau 41, entrée 1). La réaction tolère également la présence d'un atome de brome puisqu'à partir de **II.19**, le lactame bromé **II.37** a été obtenu avec un rendement estimé de 47% (Tableau 41, entrée 2). L'alkylidène cyclopropane **II.20** comportant un aryle substitué par un groupement cyano en *para* du cycle aromatique a permis d'accéder au lactame **II.38**. Son rendement après purification et lavage est de 28% (Tableau 41, entrée 3). La réaction entre l'amide **II.1** et l'alkylidène cyclopropane **II.21**, dont le noyau aromatique est substitué par un ester, a permis d'accéder à l'amide cyclique **II.39** avec un rendement estimé de 36% (Tableau 41, entrée 4).

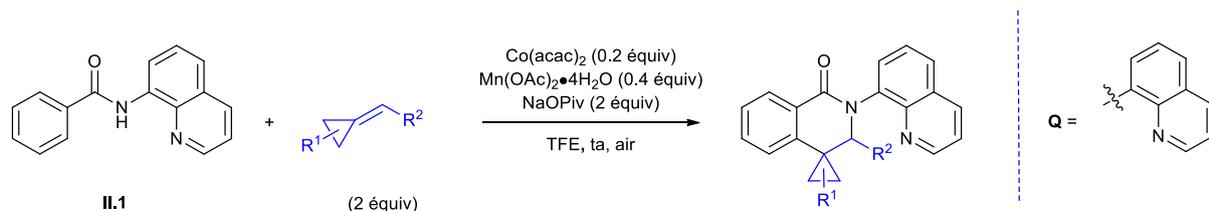


Entrée		Conversion	Produits
1	 II.18	100%	 II.36 (45%) ^a
2	 II.19	100%	 II.37 (47%) ^a
3	 II.20	100%	 II.38 (28%) ^b
4	 II.21	100%	 II.39 (36%) ^a

a) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. b) Rendement après purification et lavage.

Tableau 41

La substitution de la double liaison de l'alkylidène cyclopropane par un noyau aromatique s'est avérée essentielle à la réaction. En effet, lorsque l'alkylidène cyclopropane **II.22**, dont la double liaison est substituée par un groupement alkyle, a été impliquée dans la réaction, aucune conversion de l'amide **II.1** n'a été observée (Tableau 42, entrée 1). Le méthylène cyclopropane **II.23** ne s'est pas non plus montré réactif dans nos conditions réactionnelles (Tableau 42, entrée 2).



Entrée	Conversion	Produits
1 II.22	0%	 (-)
2 II.23	0%	 (-)

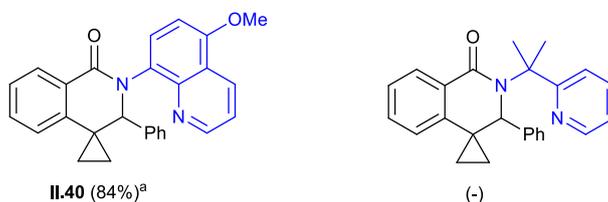
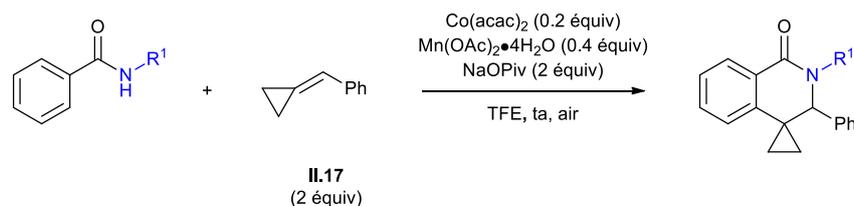
Tableau 42

Les alkylidène cyclopropanes α -alkylé **II.22** et le méthylène cyclopropane **II.23** n'ont pas permis de synthétiser les 3,4-dihydroisoquinolones correspondantes. La réaction s'est limitée aux alkylidène cyclopropanes dont le groupement méthylène est substitué par un aryle.

4.3. Variation des groupements directeurs

D'autres groupements directeurs présents sur les benzamides ont été testés dans l'aminoarylation de **II.17**. Le benzamide **II.13**, possédant un groupement méthoxy en position C5 de la quinoline, a été transformé en produit **II.40** avec un rendement qui a été estimé à 84%. En revanche, l'amide **II.14**, comportant un motif *isopropyl-2-pyridine*,¹⁴⁸ n'a pas été transformé en 3,4-dihydroisoquinolines (Schéma 124).

¹⁴⁸ Utilisation de ce groupement directeur en activation et fonctionnalisation de liaison C—H catalysées par des sels de cobalt : Li, Q.; Li, Y.; Hu, W.; Hu, R.; Li, G.; Lu, H. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12286-12289.



a) Rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 124

5. Post-fonctionnalisation

5.1. Coupure du groupement directeur

Pour réaliser l'activation régioslective d'une liaison C—H de benzamides, la présence du groupement directeur est essentielle. Or, d'un point de vue synthétique, certains de ces groupes sont peu intéressants et peuvent bloquer des transformations fonctionnelles ultérieures, il est donc important de pouvoir transformer ces groupements directeurs ou de les couper. Nous nous sommes intéressés à la coupure du groupement quinolinique présent dans les 3,4-dihydroisoquinolones.

La coupure du groupement directeur quinoline nous permettrait, peut-être, de nous affranchir des problèmes de purification que l'on attribue à la présence de sels métalliques coordonnés à l'atome d'azote de la quinoline.

La coupure du groupement 5-méthoxy quinoline du lactame **II.40** par oxydation au nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a tout d'abord été entreprise.^{138,149} En présence de CAN, aucune conversion de la 3,4-dihydroisoquinolinone **II.40** n'a été observée (Schéma 125).

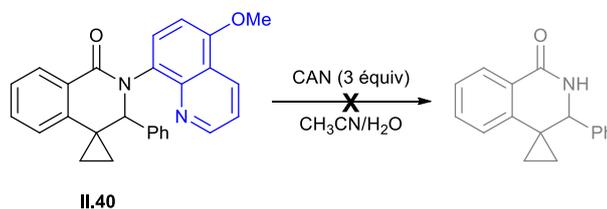


Schéma 125

¹⁴⁹ Inspiré par : Jacob, P.; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli, N. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627-3629.

Le groupe de Maulide ayant développé une méthode de coupure de quinoline par ozonolyse,¹⁵⁰ celle-ci a été testée sur la 3,4-dihydroisoquinolinone **II.26**. Après aminoarylation de **II.17** par **II.1**, dans les conditions réactionnelles utilisées précédemment [(Co(acac)₂, Mn(OAc)₂·4H₂O, NaOPiv)], la 3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** a été purifiée par chromatographie sur gel de silice avant d'être engagée dans une ozonolyse. Une augmentation de la température de -78 °C à -40 °C s'est avérée nécessaire pour former le produit déprotégé **II.41**. Par cette séquence d' aminoarylation/ozonolyse, l'amide cyclisé secondaire **II.41** a été obtenu avec un rendement isolé de 32% et sans présence d'impureté (Schéma 126).

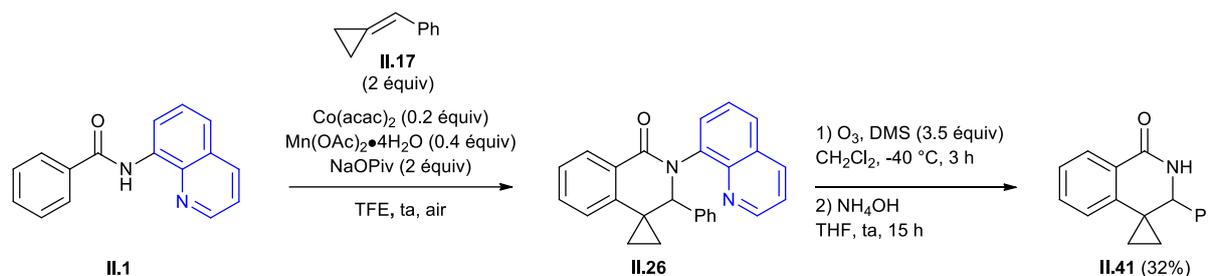


Schéma 126

5.2. Réduction de la fonction amide en amine

Afin d'obtenir des 3,4-dihydroisoquinolines, une réduction de l'amide par LiAlH₄ a été effectuée. Une aminoarylation de l'alkylidène cyclopropane **II.17** suivie d'une réduction a permis d'obtenir l'amine **II.42** sans impureté avec un rendement de 20% sur les deux étapes (Schéma 127).

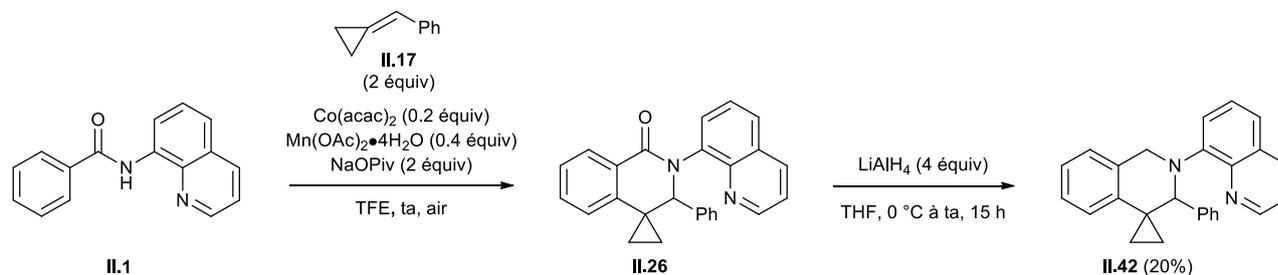


Schéma 127

6. Etude mécanistique

6.1. Etude bibliographique

Généralement, d'un point de vue mécanistique, l'activation et la fonctionnalisation de liaison C—H par des sels de cobalt(II) débuteraient par la formation de l'espèce catalytique active oxydée de Co(III) qui se coordinerait au groupement directeur et s'insérerait dans la liaison N—H de l'amide. La liaison C—H en *ortho* serait ensuite activée par une métallation/déprotonation concertée assistée par le carboxylate porté par l'atome de cobalt. Après coordination du partenaire insaturé (ici l'alcène

¹⁵⁰ Berger, M.; Chauhan, R.; Rodrigues, C. A. B.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16805-16808.

II.B40) au centre métallique, une carbométallation permettrait de délivrer **II.B41** qui, après élimination réductrice, formerait le produit **II.B42** et une espèce de cobalt(I) réduite **II.B43**. Après une oxydation du Co(I) par le sel de manganèse, l'espèce catalytique active serait régénérée (Schéma 128).

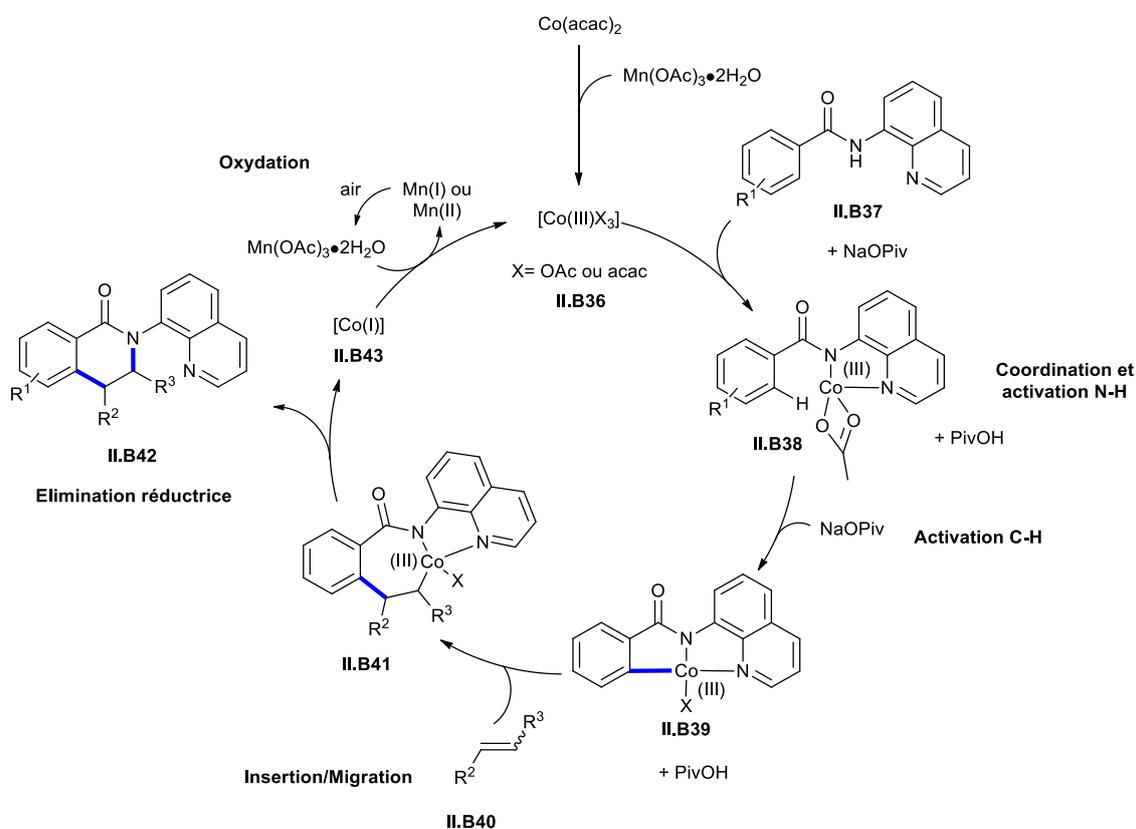


Schéma 128

Afin de confirmer ce mécanisme, plusieurs groupes ont essayé de synthétiser l'intermédiaire de Co(III) **II.B39** et de l'engager dans la fonctionnalisation de liaison C—H. En 2014, le groupe de Daugulis a décrit l'aminosilylation d'alcynes par des sels de cobalt ($\text{Co}(\text{acac})_2$) en présence de diacétate de manganèse et de pivalate de sodium.¹⁵¹ Au cours de cette étude, l'intermédiaire présumé de réaction **II.B46** a été synthétisé et caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C . Néanmoins, l'efficacité de l'intermédiaire **II.B46** n'a pas été testée dans la réaction d'aminosilylation d'alcynes (Schéma 129).

¹⁵¹ Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10209-10212.

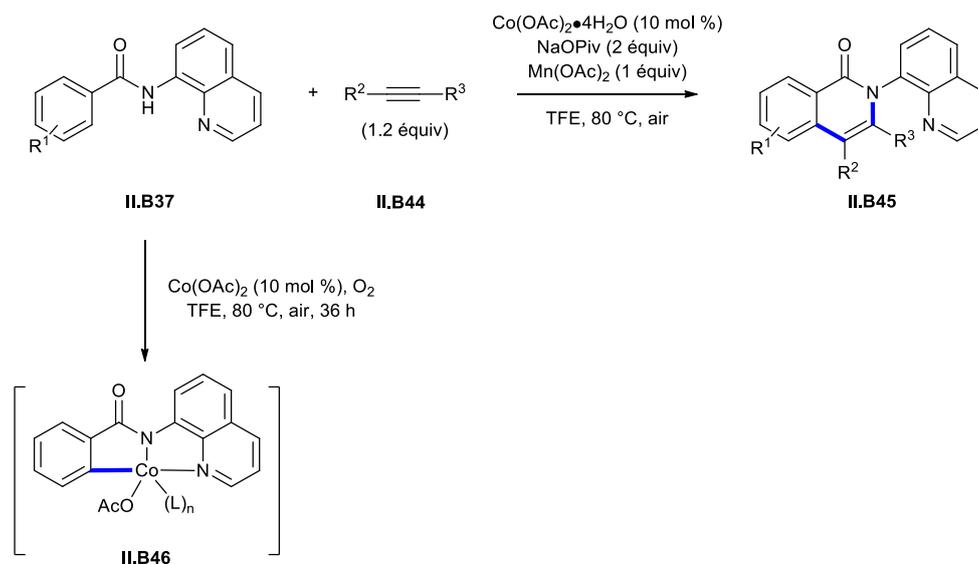


Schéma 129

En 2016, le groupe de Maiti a décrit une réaction de type Heck entre des benzamides et des alcènes terminaux par activation de liaison C—H catalysée par $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ en présence d'un oxydant (Ag_2SO_4) et d'une base minérale (Na_2CO_3) dans le dichloroéthane.¹⁵²

Lors de cette étude, le complexe de cobalt **II.B48** résultant de l'activation de la liaison C—H en *ortho* du groupement directeur a été formé à partir de **II.B47** en présence de diacétate de cobalt tétrahydraté ($Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$) en quantité stoechiométrique, d'un oxydant ($K_2S_2O_8$) et de pivalate de sodium dans le TFE (Schéma 130). Notons que les conditions réactionnelles utilisées pour obtenir **II.B48** ne sont pas les mêmes que celles utilisées pour la réaction de type Heck. Néanmoins, ce complexe de cobalt a été isolé par chromatographie sur gel de silice puis caractérisé par spectrométrie de masse et par spectrométrie UV. Sa structure cristalline a été déterminée par diffraction des rayons X.

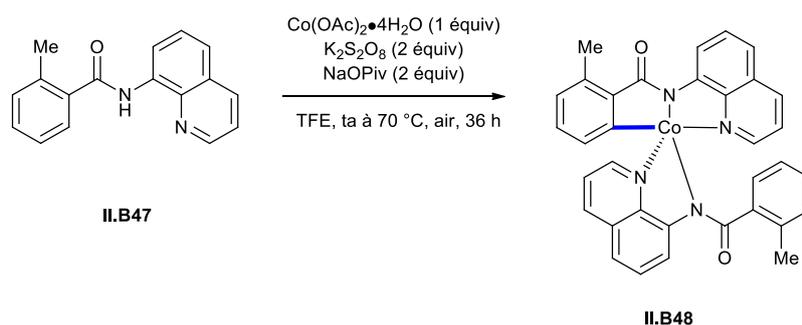


Schéma 130

Le complexe **II.B48** en quantité catalytique a été mis en réaction avec le benzamide **II.B47** et l'alcène **II.B49**, ce qui a permis d'isoler le produit **II.B50** avec un rendement similaire à celui obtenu avec le diacétate de cobalt tétrahydraté (Schéma 131). Ce résultat suggère que le complexe **II.B48** pourrait

¹⁵² Maity, S.; Kancharla, R.; Dhawa, U.; Hoque, E.; Pimparkar, S.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5493-5499.

être un intermédiaire actif au sein du cycle catalytique. Toutefois, même si cet intermédiaire permet d'obtenir **II.B50**, il est difficile d'affirmer qu'il est réellement formé au cours du processus réactionnel lorsque le système $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ est utilisé.

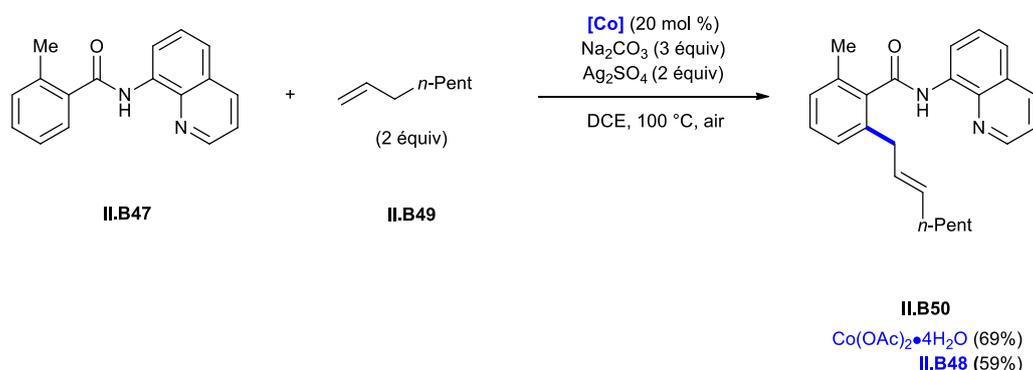


Schéma 131

6.2. Résultats

Inspiré par ces travaux, la synthèse de l'intermédiaire organométallique **II.43** résultant de l'activation de la liaison C—H en *ortho* de l'amide a été entreprise. Afin de synthétiser le complexe actif pour réaliser l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes, le benzamide **II.1** a été traité par une quantité stoechiométrique de $\text{Co}(\text{acac})_2$ en présence de pivalate de sodium et de diacétate de manganèse tétrahydraté. Un complexe métallique a pu être isolé après purification par chromatographie sur gel de silice mais le spectre RMN ^1H ne correspondait pas au complexe attendu. Le proton de l'amide **II.1** étant toujours présent, le complexe de cobalt isolé pourrait seulement être lié à la quinoline sans avoir pu activer la liaison N—H de l'amide et la liaison C—H en *ortho* (Schéma 132).

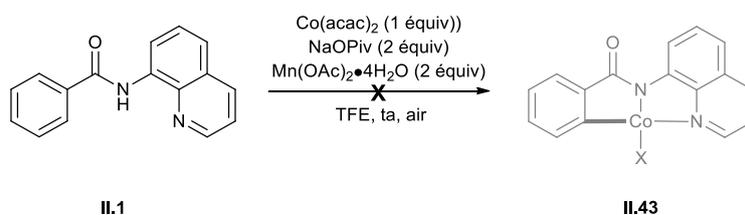
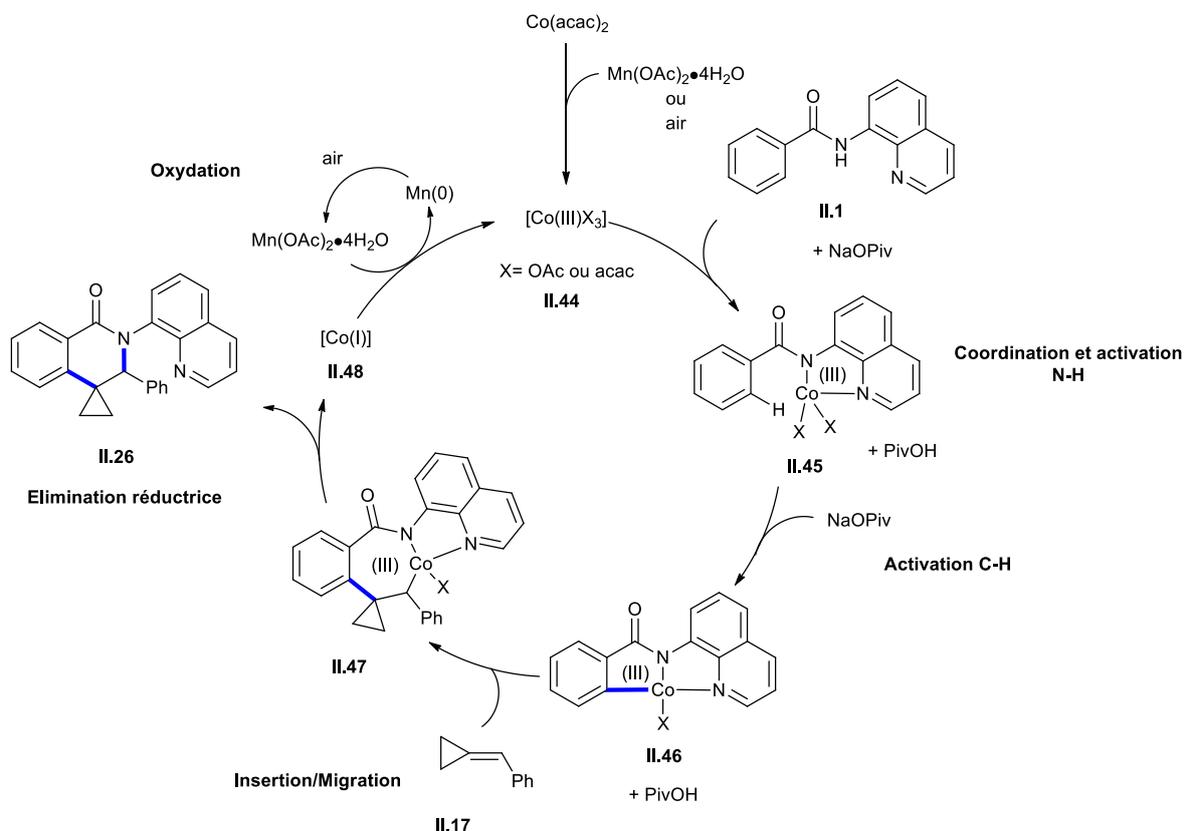


Schéma 132

6.3. Cycle catalytique hypothétique

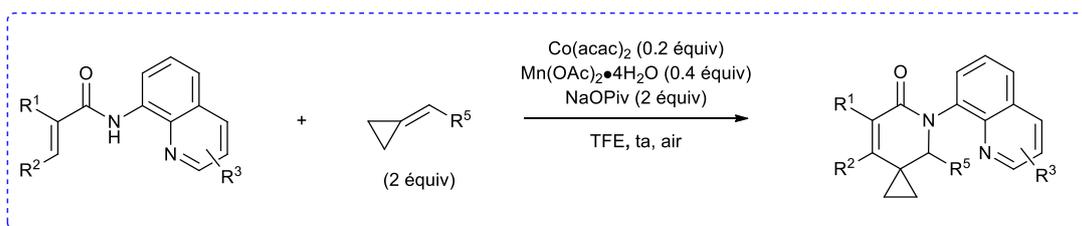
Malgré l'absence de preuves expérimentales, un cycle catalytique établi sur l'étude bibliographique pourrait être proposé. Le sel de cobalt serait d'abord oxydé par le diacétate de manganèse pour former l'espèce oxydée active de cobalt(III) **II.44**. Celle-ci serait alors capable de se coordonner au groupement directeur puis de s'insérer dans la liaison N—H de l'amide. Le centre métallique pourrait alors réaliser une métallation/déprotonation concertée de la liaison C—H en *ortho* du groupement directeur, assistée par le pivalate, pour former l'intermédiaire **II.46**. L'alkylidène cyclopropane **II.17** subirait alors une insertion/migration pour générer le complexe cyclique **II.47** de manière régiosélective, qui après élimination réductrice, libérerait le produit souhaité **II.26** et un

intermédiaire de cobalt réduit **II.48**. Une oxydation de ce dernier par le dioxygène de l'air ou par le sel de manganèse régènerait l'espèce catalytique active **II.44** (Schéma 133).

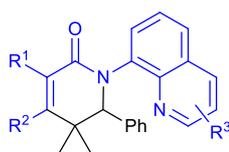


7. Conclusion

Une méthode d'amination d'alkylidène cyclopropanes catalysée par un sel de cobalt a été développée permettant d'accéder à des motifs polycycliques. Divers benzamides ont été impliqués (11 exemples) montrant une intéressante chimiosélectivité de la réaction vis-à-vis de groupements halogénés ou nitré notamment. Cependant, dans nos conditions réactionnelles, seules des liaisons C—H aromatiques ont pu être activées, les amides α,β -insaturés et les amides hétéroaromatiques ne sont pas tolérés (1 seul exemple avec un benzamide indolique avec un rendement de 14%). Plusieurs alkylidène cyclopropanes ont pu être engagés (3 exemples) mais la réaction est limitée aux alkylidène cyclopropanes substitués par un noyau aromatiques ($R^5 = Ar$) (Schéma 134). La réaction est réalisée dans des conditions douces (ta, air) et une coupure du groupement directeur quinoline a été réalisée, ce qui permettrait d'envisager diverses substitutions ultérieures sur l'atome d'azote. Cependant, la purification des produits a été difficile et l'établissement du rendement a été déterminé à l'aide d'un étalon interne.

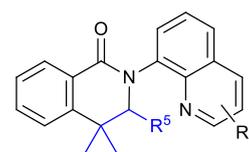


Variation des benzamides



(11 exemples)

Variation des alkylidène cyclopropanes



(3 exemples)

Schéma 134

8. Perspectives

Comme l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes ne peut pas être réalisée par des benzamides hétéroaromatiques, il serait intéressant de trouver un système catalytique capable d'effectuer cette réaction sur ces substrats. De plus, la présence de groupements aromatiques sur la double liaison des alkylidène cyclopropanes s'est avérée importante. Tout en gardant des aryles sur la double liaison des alkylidène cyclopropanes, l'introduction de substituants (aryle ou alkyle) sur le cycle à trois chaînons des alkylidène cyclopropanes pourrait être envisagée pour augmenter le champ d'application de la réaction.

La purification des produits s'est avérée être le principal problème. Le groupement directeur, en coordonnant les sels métalliques, pourrait être responsable de ces difficultés de purification. Une séquence de fonctionnalisation de liaison C—H/rupture du groupement directeur serait intéressante afin d'obtenir des produits purs. Cependant, dans notre cas, l'amide secondaire **II.41** ainsi formé a été obtenu avec un rendement faible de 32% sur deux étapes (Schéma 126). Il serait intéressant de tester d'autres groupements directeurs qui se coordonneraient moins facilement avec des sels de cobalt et qui pourraient être coupés plus facilement. Récemment, le groupe de Maes a développé la formation d'amides comportant un groupement *tert*-butylnicotinate, qui peut être coupé à l'aide de diacétate de zinc, pour conduire, en présence d'alcools ou d'amines, à une diversité d'esters ou d'amides (Schéma 135).¹⁵³

¹⁵³ Wybon, C. C. D.; Mensch, C.; Hollanders, K.; Gadais, C.; Herrebout, W. A.; Ballet, S.; Maes, B. U. W. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 203-218.

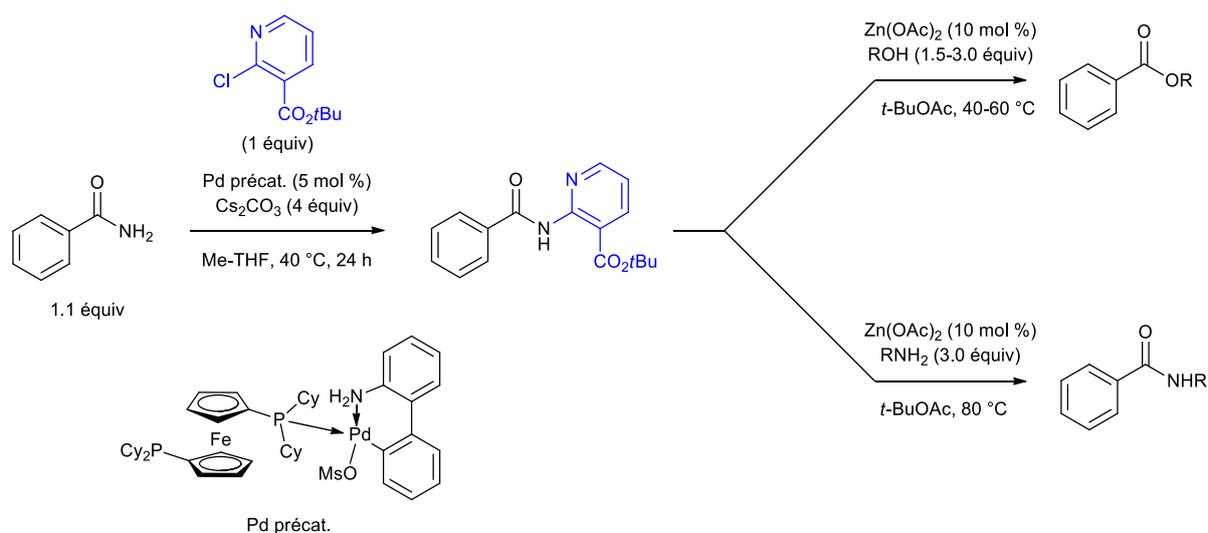


Schéma 135

Pour l'aminoarylation des benzamides, des groupements *tert*-butylnicotinates, comportant un motif pyridine, pourraient jouer le rôle de groupement directeur bidendate et permettre d'activer des liaisons C—H à l'aide de sels de cobalt (Schéma 136). La liaison C—H, une fois activée, pourrait réagir avec des composés insaturés pour former les 3,4-dihydroisoquinolinones puis le groupement directeur pourrait être coupé en utilisant le diacétate de zinc, conformément à la méthode de Maes, pour fournir soit **C** ou **D**.

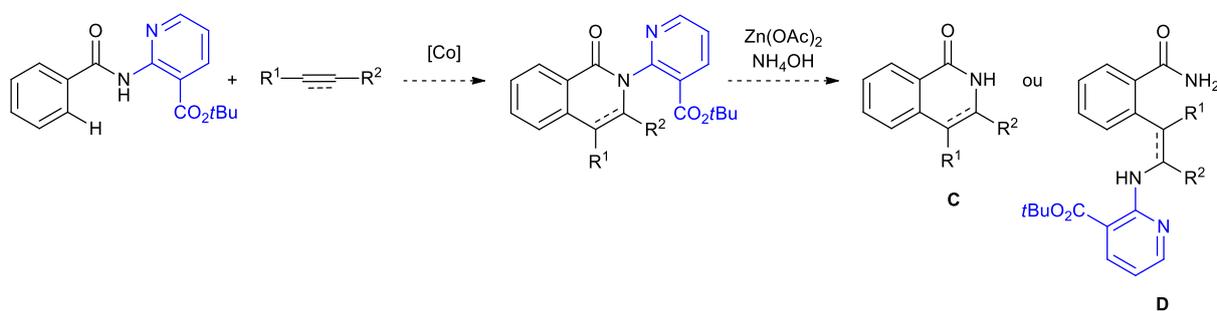
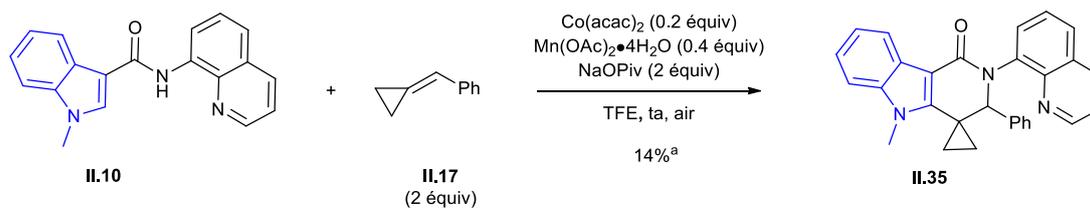


Schéma 136

Comme la synthèse de l'amide **II.35** a été réalisée avec un rendement faible de 14% (Schéma 137), et comme la formation de lactame indolique en cette position par activation C—H est assez rare, la réactivité de **II.10** pourrait donc être examinée en faisant réagir des alcènes ou des alcynes dans un premier temps.



a) rendement RMN avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Schéma 137

D'un point de vue mécanistique, d'autres tentatives d'isolement de complexes de cobalt issus de l'activation C—H pourraient être réalisés. Ces complexes pourraient être utilisés en quantités catalytiques dans nos conditions réactionnelles afin de confirmer le cycle catalytique proposé précédemment. Afin de savoir si l'activation de la liaison C—H est l'étape cinétiquement déterminante, une expérience de mesure cinétique de l'effet isotopique (KIE) pourrait être menée.¹⁵⁴

¹⁵⁴ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.

Annexe 4: Activation et fonctionnalisation de liaison C—H catalysée par des complexes de cobalt

Les catalyseurs métalliques les plus utilisés pour l'activation de liaison C—H sont le rhodium,¹⁵⁵ le palladium,¹⁵⁶ le ruthénium¹⁵⁷ et l'iridium. Or, ces métaux sont rares sur terre et sont donc chers. Par conséquent, l'activation de liaison C—H utilisant des métaux peu onéreux car abondants (cobalt, fer, nickel, manganèse, cuivre) s'est grandement développée ces dernières années.¹⁵⁸ L'emploi du cobalt en activation et fonctionnalisation de liaisons C—H a plus particulièrement attiré notre attention. En effet, ce métal a une réactivité sensiblement différente des autres catalyseurs (Rh, Pd, Ru, Ir) et son utilisation peut donc se montrer complémentaire vis-à-vis de méthodes déjà développées. Pour mesurer l'engouement des chercheurs en chimie organique à ce sujet, une recherche thématique sur Web of Science a été effectuée¹⁵⁹ (Figure 5) montrant la croissance extraordinaire du nombre de publications par an concernant le sujet.

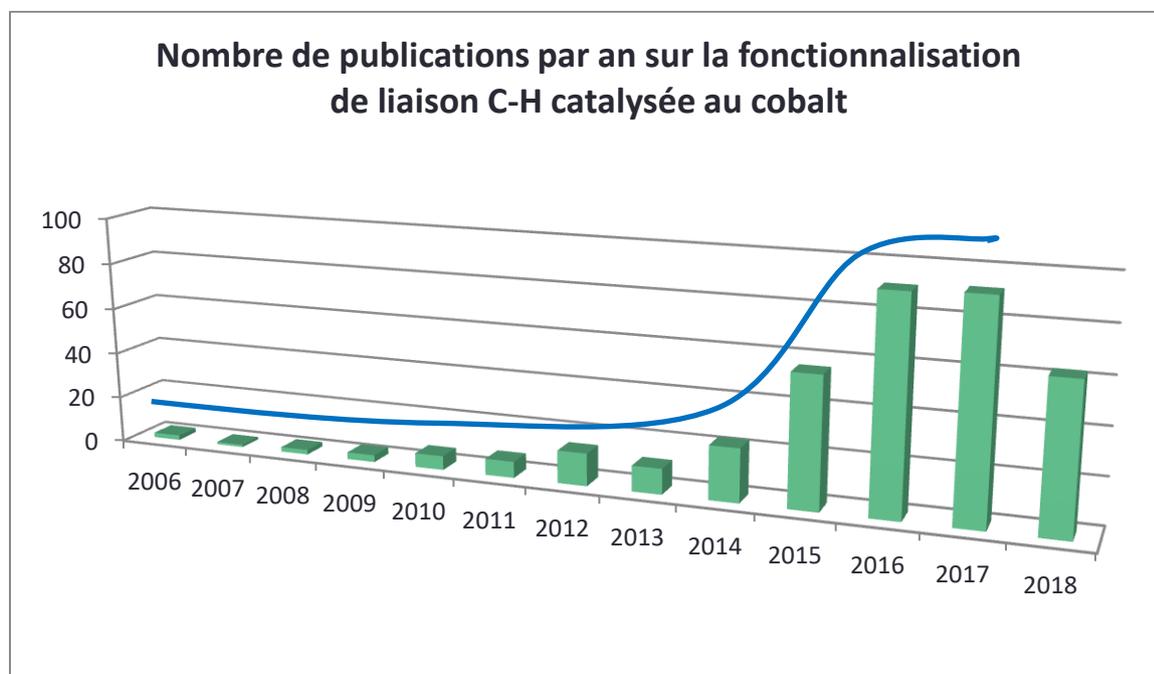


Figure 5

¹⁵⁵ a) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655. b) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814-825.

¹⁵⁶ a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.

¹⁵⁷ Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879-5918.

¹⁵⁸ a) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498-525. b) Tilly, D.; Dayaker, G.; Bachu, P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2756-2777. c) Prakash, S.; Kuppusamy, R.; Cheng, C.-H. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 683-705. Revue sur l'utilisation de fer, de cobalt et de nickel en fonctionnalisation de liaison C—H: d) Pototschnig, G.; Maulide, N.; Schnürch, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9206-9232.

¹⁵⁹ Recherche faite sur Web of Science faite le 31/07/18 avec comme mots clés « cobalt » et « C-H functionalization »

Dans le cadre de l'activation et fonctionnalisation de liaison C—H par du cobalt, on distingue deux types de complexes : les complexes de basse valence et les complexes de haute valence. Les complexes de basse valence (Co(I), Co(0)) sont généralement formés à partir de sels de degré d'oxydation (II) ou (III) qui sont réduits dans le milieu par addition d'un réactif de Grignard. Ceci limite fortement la tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels et donc l'intérêt pour ce type de méthode. Un aperçu rapide des réactions d'activation de liaison C—H par des complexes de cobalt de haute valence sera fourni ci-après.

- Complexes de cobalt de haute valence en activation et en fonctionnalisation de liaison C—H
- Utilisation de complexes de type Cp*Co(III)I₂ et ses dérivés

Inspirés par les travaux sur les complexes au rhodium de type Cp*Rh(III) très utilisés pour activer des liaisons C—H, la synthèse¹⁶⁰ des analogues au cobalt et leurs applications en activation de liaison C—H ont été étudiées. La synthèse des complexes comme Cp*Co(CO)I₂, [Cp*CoI₂]₂ et son homologue chloré sont assez directes et faciles à mettre en place, ils peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice, ce qui témoigne de leur robustesse. En plus de leur facilité de formation et d'utilisation, ces complexes de cobalt ont, dans certains cas, montré des différences de réactivité par rapport aux complexes de rhodium et ont donc suscité un grand intérêt.¹⁶¹ Afin de comprendre le fonctionnement de ces catalyseurs, nous avons choisi de détailler un exemple simple de réaction d'activation et de fonctionnalisation de liaison C—H en présence d'un complexe de Co(III). Il décrit l'alcénylation de benzamides en présence de complexe Cp*Co(CO)I₂, d'hexafluoroantimonate d'argent, pour rendre le complexe de cobalt cationique, et d'acétate d'argent qui joue le rôle d'oxydant et de base (Schéma 138).¹⁶²

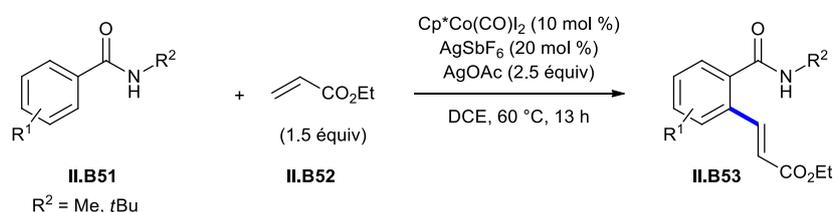


Schéma 138

Afin de comprendre le rôle des différents réactifs, le cycle catalytique a été détaillé. Tout d'abord, un échange de ligand avec l'acétate d'argent permettrait la formation du complexe diacétylé qui réagirait avec l'hexafluoroantimonate d'argent pour former le complexe cationique **II.B54**. Après coordination de **II.B54** avec le benzamide, une liaison agostique entre le centre métallique, le carbone et l'hydrogène serait formée (**II.B55**) pour ensuite obtenir, après insertion du métal dans la liaison C—H, la formation de l'intermédiaire **II.B56**. L'insertion du métal dans la liaison C—H est réalisée par une séquence de déprotonation/métallation concertée, assistée par l'acétate. Après coordination du cobalt avec l'insaturation de **II.B52**, une séquence d'insertion et de migration a permis de générer l'intermédiaire **II.B57**. Après β—H élimination, le complexe de cobalt réduit **II.B58**

¹⁶⁰ Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491-1495.

¹⁶¹ a) Wei, D.; Zhu, X.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1242-1263. b) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245-1262. c) Park, J.; Chang, S. *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 1089-1102.

¹⁶² Suzuki, Y.; Sun, B.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4552-4556.

a été formé, ainsi que le produit **II.B53**. Par ajout d'acétate d'argent, **II.B58** a été réoxydé pour reformer le complexe de diacétate de cobalt et ainsi fermer le cycle catalytique (Schéma 139).

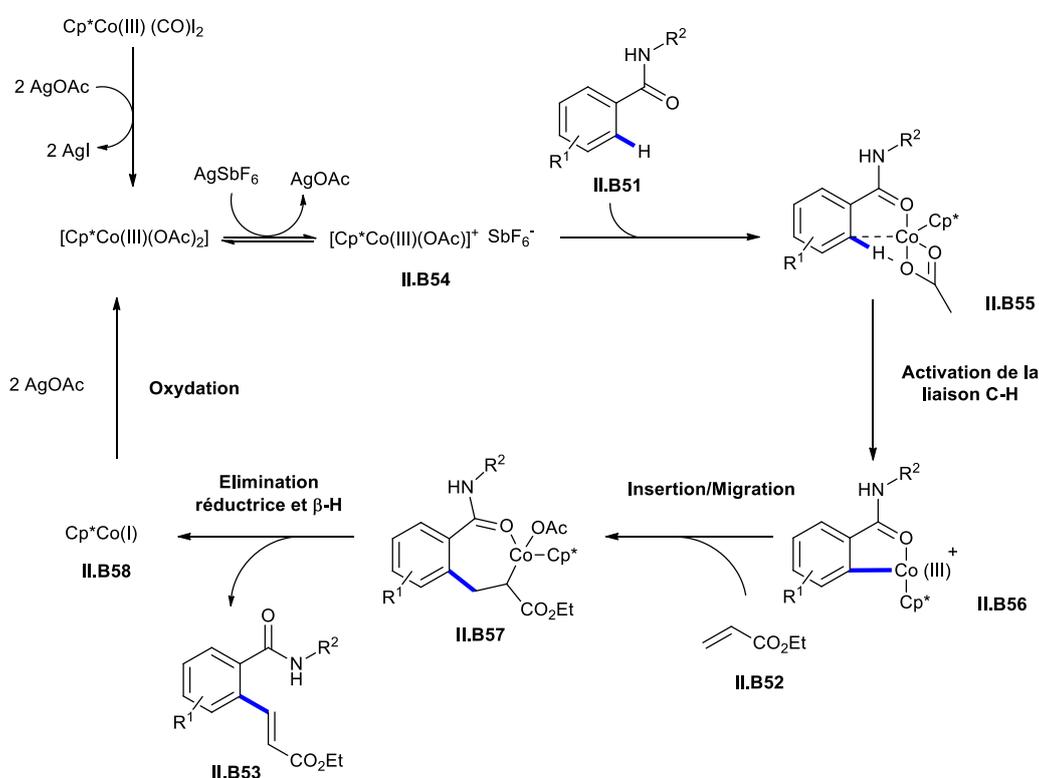


Schéma 139

L'objectif de cette étude bibliographique n'étant pas de présenter de façon exhaustive les réactions d'activation de liaisons C—H par des complexes de Co(III), un résumé des principaux systèmes catalytiques est fourni dans le tableau ci-dessous. Plusieurs complexes de type $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ ont été utilisés, les plus courants étant $\text{Cp}^*\text{Co(CO)}_2$ et le dimère $[\text{Cp}^*\text{Co}]_2$. Les bases les plus mises à contribution sont les carboxylates de métaux (acétates ou pivalates) dont l'importance a été montrée par l'équipe d'Ackermann dans l'étape d'activation de la liaison C—H.¹⁶³ Généralement, pour régénérer l'espèce active de cobalt en fin de cycle, un oxydant est nécessaire et souvent un sel d'argent est utilisé, à noter qu'il peut également jouer le rôle de base. L'espèce active de cobalt est cationique et elle est obtenue par ajout d'hexafluoroantimonate d'argent ou de triflimidate d'argent. Les solvants utilisés ont généralement des points d'ébullition assez élevés pour permettre le chauffage du milieu réactionnel, le dichloroéthane et l'acétonitrile étant les plus usités. Les substrats doivent comporter des groupements directeurs pour réaliser régiosélectivement l'activation de la liaison C—H et pour ces complexes une grande diversité de groupes coordinants a pu être utilisés (Tableau 42).

¹⁶³ Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1315-1345

[Co]	Base	Oxydant	Additif	Solvant	Groupements directeurs rencontrés
Cp*Co(CO)I ₂ , [Cp*CoI ₂] ₂ , [Cp*CoCl ₂] ₂ ,	NaOAc, CsOAc,	AgOAc,	AgSbF ₆ ,	(CH ₂ Cl) ₂ , MeCN,	Pyridine, amide, imine,
[Cp*Co(C ₆ H ₆)](PF ₆) ₂ ,	AgOAc, AgOPiv	AgOPiv	AgNTf ₂	dioxane, TFE	aldimine, pyrimidyle
[Cp*Co(MeCN) ₃](SbF ₆) ₂					

Tableau 43

- Utilisation de sels de cobalt

Inspirés par les travaux sur les sels de palladium pour activer des liaisons C—H,¹⁵⁶ les sels de cobalt commerciaux ont été appliqués à cette catalyse et de nombreuses méthodes les utilisant ont été décrites. Un seul exemple sera détaillé ici et il est l'œuvre de l'équipe de Daugulis, pionnière dans ce domaine,¹⁶⁴ qui a décrit l'aminoarylation d'alcènes suivie d'une cyclisation en utilisant des benzamides comportant un groupement directeur bidentate dérivé de la 8-aminoquinoline.^{165,166} Le système catalytique utilisé est composé de diacétylacétate de cobalt (Co(acac)₂), d'une base, le pivalate de sodium, d'un oxydant, le triacétate de manganèse dihydraté à l'air dans le trifluoroéthanol (TFE).¹⁴⁵ Les conditions opératoires sont douces car la réaction a été conduite à l'air et à température ambiante (Schéma 140).

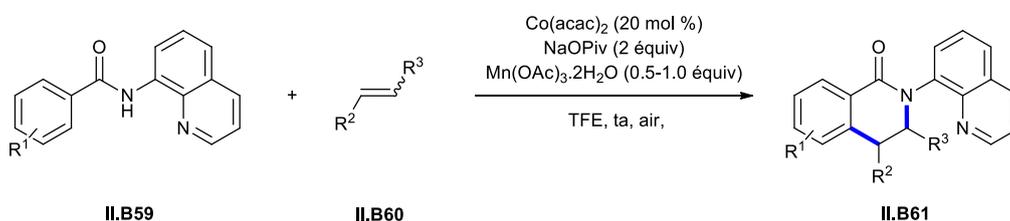


Schéma 140

D'un point de vue mécanistique, le sel de cobalt serait tout d'abord oxydé soit par le triacétate de manganèse soit par le dioxygène présent dans l'air pour former l'espèce catalytique de degré d'oxydation (III) notée **II.B62**. Les deux atomes d'azote du groupement directeur se coordinaient au centre métallique qui activerait la liaison N—H pour alors former le complexe **II.B63** qui après insertion dans la liaison C—H en *ortho* génèrerait l'intermédiaire **II.B64**. L'alcène **II.B60** se lierait au centre métallique puis celui-ci effectuerait une insertion/migration dans l'insaturation de **II.B60** et le complexe cyclique **II.B65** serait obtenu. Une élimination réductrice formerait ensuite **II.B61** et du

¹⁶⁴ Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10209-10212.

¹⁶⁵ Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4684-4687.

¹⁶⁶ Revue sur l'utilisation de groupement directeur bidentate: a) Roane, J.; Tran, L. D.; Daugulis, O. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 1053-1064. b) Revue sur l'utilisation de groupement directeur bidentate en fonctionnalisation de liaison C—H catalysée par des sels de cobalt: Kommagalla, Y.; Chatani, N. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *350*, 117-135. c) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726-11743.

complexe réduit de cobalt **II.B66** qui, après oxydation par $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, régènerait l'espèce catalytique active **II.B62** (Schéma 141).

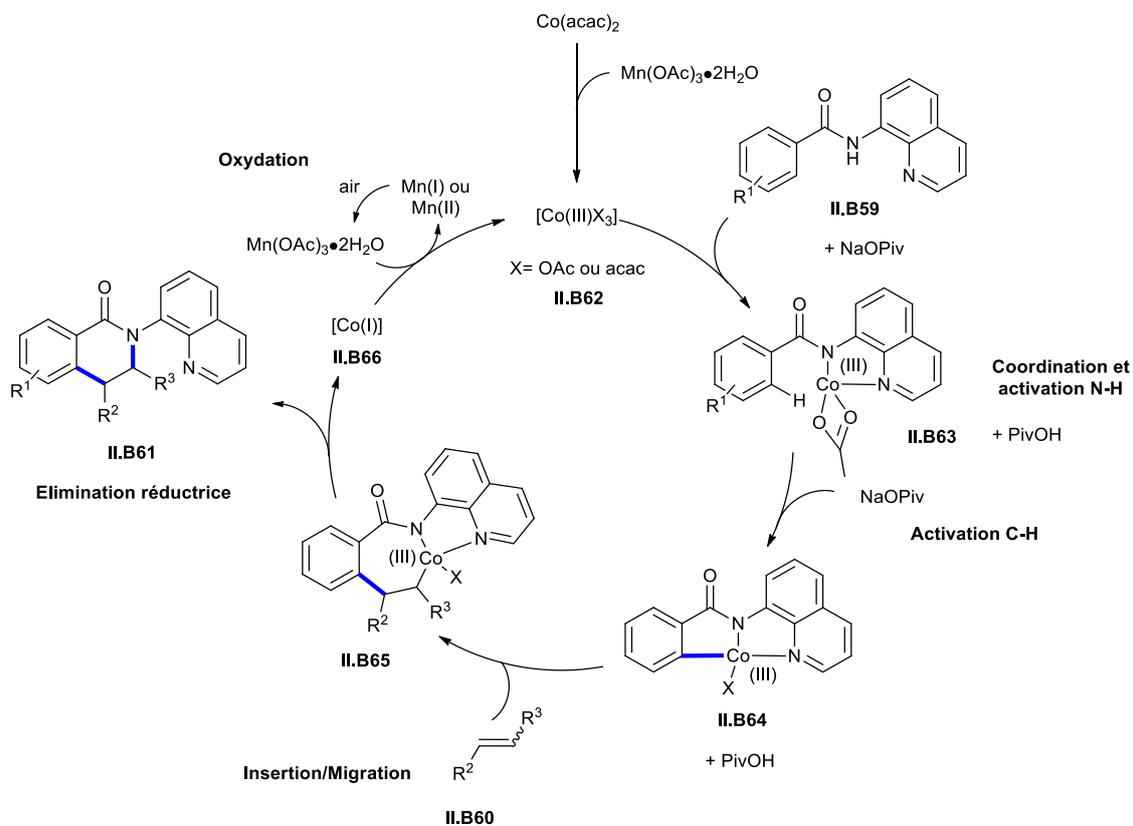


Schéma 141

En plus de cet exemple d'amination d'alcènes, de nombreux travaux utilisant des sels commerciaux de cobalt pour réaliser l'activation et la fonctionnalisation de liaison C—H ont été décrits, et pour résumer les conditions rencontrées pour ce type de catalyse, le tableau récapitulatif ci-dessous a été réalisé. Généralement, les catalyseurs utilisés sont des sels commerciaux, assez stables à l'air, comme le cobalt diacétylacétonate ou le cobalt diacétate tétrahydrate qui sont les deux catalyseurs les plus rencontrés. Généralement, les bases les plus employées sont des sels de carboxylates comme l'acétate ou le pivalate de sodium. Les oxydants utilisés sont souvent des sels de manganèse ou d'argent avec de l'air comme cooxydant, même si son rôle précis n'est jamais détaillé (oxydation du manganèse réduit ou oxydation du cobalt réduit). Les réactions sont conduites généralement dans le TFE ou le dioxane. Autre point important, les groupements directeurs employés sont limités à des ligands bidentates (Tableau 44).

[Co]	Base	Oxydant	Additif	Solvant	Groupements directeurs rencontrés
		Mn(OAc) ₂			
Co(acac) ₂ , Co(acac) ₃ , Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	NaOAc NaOPiv	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	air	TFE dioxane	benzamides dérivés de 8-aminoquinoline, picolinamide, 2- pyridinylisopropylamine
Co(OAc) ₂	AgOPiv	AgOPiv Ag ₂ O			

Tableau 44

- Bilan

Les avantages et les inconvénients de ces deux types de catalyse sont compilés dans le tableau ci-dessous (Tableau 45).

	Complexes de type Cp*Co(III)	Sels de cobalt
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Grande réactivité • Grande diversité de partenaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Sels de cobalt commerciaux, peu chers • Conditions douces (ta, air)
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Synthèses des complexes • Stabilité de certains complexes • Haute température 	<ul style="list-style-type: none"> • Groupements directeurs bidentates

Tableau 45

Annexe 5: Purification et utilisation d'un étalon interne

Il est important de signaler que nous nous sommes heurtés à des problèmes de purification de **II.26**, deux impuretés inconnues et inséparables de l'amide cyclisé **II.26** étaient présentes (caractérisées par deux singulets l'un à 2.20 ppm et l'autre à 1.40 ppm visibles sur le spectre RMN ^1H). Ces impuretés n'ont pas été clairement identifiées mais la présence de ces signaux pourrait correspondre à des sels métalliques résiduels porteurs d'un ligand acétate et pivalate. Nous nous sommes donc attachés à améliorer les conditions de purification de **II.26** pour éliminer ces impuretés et différents traitements ont été mis en œuvre (Schéma 142).

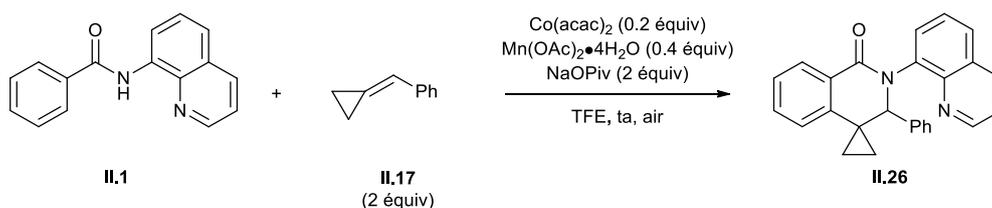


Schéma 142

D'un point de vue expérimental, quand la réaction est terminée, le TFE a été évaporé puis le solide obtenu a été traité par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est ensuite extraite par de l'acétate d'éthyle puis la phase organique a été séchée, concentrée et le résidu a été chromatographié sur gel de silice. Afin d'éliminer les impuretés, une modification du traitement de la réaction et de la purification de **II.26** ont été réalisés.

- Traitement et extraction

Les sels métalliques responsables des impuretés pourraient être coordonnés à la quinoline du solide **II.26** et donc être toujours présents après chromatographie sur gel de silice. Pour décomplexer ces métaux de **II.26**, différents traitements ont été tentés comme: des filtrations sur Célite et silice menées avant le traitement de la réaction par de l'eau. Ceci n'a pas permis de réduire la présence des impuretés après purification par chromatographie sur gel de silice. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été tout d'abord utilisée. Egalement, une solution d'acide chlorhydrique (1 M) a été utilisée, à la place d'une solution de NH_4Cl , afin de former le cation isoquinolinium et ainsi décomplexer le métal, mais ceci n'a pas amélioré la pureté de **II.26**. De la pyridine a été également ajoutée pour que les sels métalliques se coordinent préférentiellement à celle-ci plutôt qu'à la quinoline, en vain. Les sels de Rochelle, connus pour décomplexer les sels d'aluminium de molécules, ont été utilisés. Bien que la séparation des phases organiques et aqueuses soit facilitée, les impuretés ne sont pas éliminées.

- Purification par chromatographie sur gel de silice

Des différents systèmes d'éluants ont été utilisés et il en ressort que les couples d'éluant pentane/acétone et pentane/diéthyléther ont fourni la meilleure séparation. Avec l'éluant diéthyléther/pentane, la séparation optimale est réalisée avec un gradient allant de 7:3 à 5:5. Cependant, le composé **II.26** est toujours contaminé par des impuretés non identifiées. Avec l'éluant acétone/pentane, la séparation est meilleure et il n'y a pas de fraction de mélange contenant le solide **II.26** et l'impureté caractérisée par un signal à 2.20 ppm en RMN ^1H , n'est pas présente.

Cependant, au cours de la purification sur colonne SiO₂, le produit **II.49** de céto-lisation de l'acétone, la 4,4-hydroxyméthylpentan-2-one, est formée et n'a pas pu être séparée du lactame **II.26** (Schéma 143).

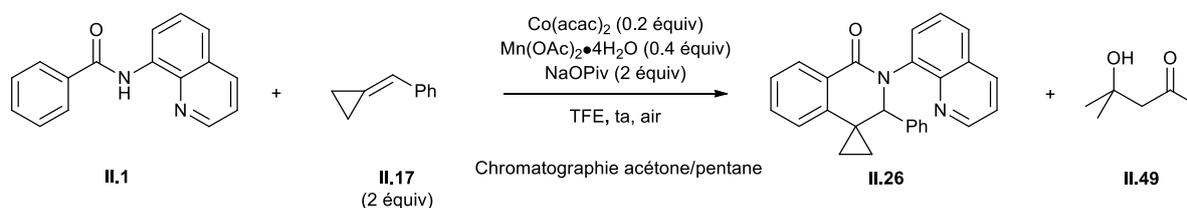


Schéma 143

La formation du composé **II.49** au cours de la chromatographie sur gel de silice pourrait être favorisée par la présence de sels métalliques (acides de Lewis) dans le brut réactionnel. Suite à cette observation, une première purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant le mélange diéther/pentane a tout d'abord été réalisée, permettant d'enlever le plus possible de sels métalliques. Puis, une deuxième purification par chromatographie sur gel de silice utilisant le couple acétone/pentane comme éluant a été réalisée. Néanmoins, la présence du composé **II.49** a toujours été observée.

Une purification par chromatographie flash automatisée a été réalisée. Le produit **II.26** a été obtenu avec un rendement faible de 33% accompagné de l'impureté caractérisée par le singulet à 2.20 ppm.

- Purification par lavage

Après une purification sur gel de silice en utilisant le mélange diéther/pentane comme éluant, des essais de lavage du solide obtenu ont été réalisés. De l'acétate d'éthyle et du diéther à froid ont été ajoutés, dans les deux cas, le solide d'aspect initial jaune-vert est devenu blanc. Le surnageant jaune-vert a été mis de côté puis le solide a été séché. De cette manière le produit **II.26** a été obtenu sans impureté mais les rendements ont chuté à 40%. Un autre mélange de solvant, acétate d'éthyle/pentane (3:7) a été utilisé, de la même manière, un solide blanc a été isolé. Le produit **II.26** a alors été obtenu sans impureté avec un rendement de 48%. Cependant, le lavage a entraîné une perte de produit car du composé **II.26** est contenu dans le solvant de lavage.

- Utilisation d'un étalon

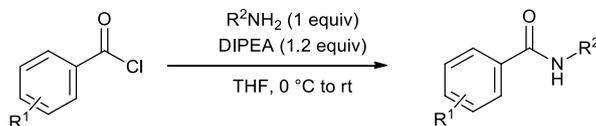
Pour avoir une estimation du rendement de la réaction, un étalon a été introduit après purification par chromatographie sur gel de silice et le 1,3,5-triméthoxy-benzène a été choisi. En utilisant cet étalon et après analyse du spectre RMN ¹H, le rendement en **II.26** a été estimé à 60%.

Chapitre 2:

Partie expérimentale

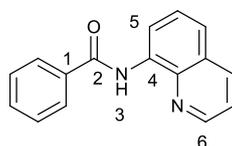
1. Synthesis of amides

General procedure A:



To a stirred solution of benzoyl chloride (1 equiv) in dry THF cooled to 0 °C, diisopropylethylamine (1.2 equiv) and amine (1 equiv) were added. The reaction was warmed to rt, stirred overnight and quenched with an aqueous solution of HCl (1.0 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired α -bromo amide.

- **N-(quinolin-8-yl)benzamide (II.1)**



Formula: C₁₆H₁₂N₂O

Mass: 248.3 g.mol⁻¹

Amide **II.1** was prepared according to general procedure **A** from benzoyl chloride (1.16 mL, 10.0 mmol) and 8-aminoquinoline (1.44 g, 10.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 8:2) yielded amide **II.1** as a white solid (1.73 g, 6.97 mmol, 70%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁷

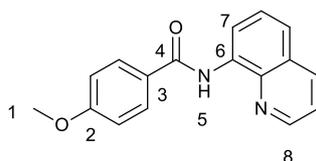
IR (neat): 1672, 1597, 1580, 1528, 1483, 1425, 1386, 1328, 1266 1176, 1124, 1073, 1024 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (brs, 1H, H₃), 8.94 (dd, J = 7.5 Hz and 1.5 Hz, 1H, H₅), 8.82 (dd, J = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₆), 8.14 (dd, J = 8.3 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.10-8.05 (m, 2H, H_{Ph}), 7.61-7.49 (m, 5H, H_{Ph}), 7.44 (dd, J = 8.2 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph})

¹⁶⁷ Gou, F.-R.; Wang, X.-C.; Huo, P.-F.; Bi, H.-P.; Guan, Z.-H; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5726-5729.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5 (C_2), 148.4 (C_6), 138.8 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 135.2 (C_{Ph}), 134.7 (C_{Ph}), 131.9 (C_{Ph}), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.3 (2C, C_{Ph}), 121.8 (2C, C_{Ph}), 116.6 (C_{Ph})
MS (EI) m/z : 248 (46), 220 (7), 171 (14), 106 (8), 105 (100), 78 (4), 77 (57), 51 (8)

- **4-methoxy-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (II.2)**



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

Mass: 278.3 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

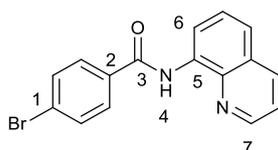
Amide **II.2** was prepared according to general procedure **A** from 4-methoxybenzoyl chloride (0.41 mL, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 95:5 to 8:2) yielded amide **II.2** as a white solid (741 mg, 2.66 mmol, 89%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.68 (brs, 1H, H_5), 8.93 (dt, J = 7.6 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_8), 8.84 (ddt, J = 4.5 Hz, 3.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_7), 8.17 (m, 1H, H_{Ph}), 8.09-8.03 (m, 2H, H_{Ph}), 7.63-7.39 (m, 3H, H_{Ph}), 7.07-6.98 (m, 2H, H_{Ph}), 3.89 (dapp, J = 4.2 Hz, 3H, H_1)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.0 (C_4), 162.5 (C_2), 148.2 (C_7), 138.7 (C_{Ph}), 136.4 (C_{Ph}), 134.8 (C_{Ph}), 129.2 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.4 (C_{Ph}), 116.3 (C_{Ph}), 114.0 (2C, C_{Ph}), 55.5 (C_1)

- **4-bromo-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (II.3)**



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$

¹⁶⁸ Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 354-357.

Mass: 327.2 g.mol⁻¹

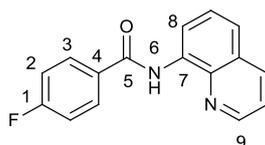
Amide **II.3** was prepared according to general procedure **A** from 4-bromobenzoyl chloride (658 mg, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 8:2) yielded amide **II.3** as a white solid (403 mg, 1.23 mmol, 41%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (brs, 1H, H₄), 8.80 (dd, *J* = 7.6 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₇), 8.68 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₆), 8.21 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.14-8.07 (m, 2H, H_{Ph}), 7.64-7.54 (m, 2H, H_{Ph}), 7.50 (dd, *J* = 8.3 Hz and 4.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.26-7.20 (m, 2H, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C₃), 148.0 (C₇), 138.3 (C_{Ph}), 136.0 (C_{Ph}), 134.0 (C_{Ph}), 133.5 (C_{Ph}), 131.7 (2C, C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 116.2 (C_{Ph})

- **4-fluoro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (II.4)**



Formula: C₁₆H₁₁FN₂O

Mass: 266.3 g.mol⁻¹

Amide **II.4** was prepared according to general procedure **A** from 4-fluorobenzoyl chloride (0.36 mL, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **II.4** as a white solid (426 mg, 1.6 mmol, 53%).

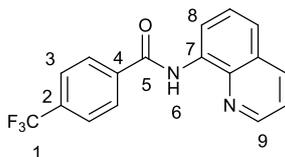
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (brs, 1H, H₆), 8.92 (dd, *J* = 7.4 Hz and 1.5 Hz, 1H, H₉), 8.86 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₈), 8.21 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.14-8.07 (m, 2H, H_{Ph}), 7.64-7.54 (m, 2H, H_{Ph}), 7.50 (dd, *J* = 8.3 Hz and 4.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.26-7.20 (m, 2H, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (d, *J* = 252.7 Hz, C₁), 164.4 (C₅), 148.4 (C₉), 138.9 (C₈), 136.6 (C_{Ph}), 134.6 (C_{Ph}), 131.5 (d, *J* = 2.9 Hz, C₄), 129.8 (d, *J* = 9.0 Hz, 2C, C₃), 128.1 (C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 121.91 (C_{Ph}), 121.86 (C_{Ph}), 116.6 (C_{Ph}), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz, 2C, C₂)

¹⁶⁹ Tran, L.D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237-18240.

- ***N*-(quinolin-8-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide (II.5)**



Formula: C₁₇H₁₁F₃N₂O

Mass: 316.3 g.mol⁻¹

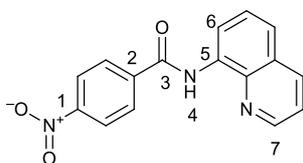
Amide **II.5** was prepared according to general procedure **A** from 4-trifluoromethylbenzoyl chloride (0.71 mL, 4.65 mmol) and 8-aminoquinoline (671 mg, 4.65 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **II.5** as a light pink solid (992 mg, 3.14 mmol, 67%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (brs, 1H, H₆), 8.91 (dd, *J* = 7.1 Hz and 1.8 Hz, 1H, H₈), 8.84 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₉), 8.22-8.14 (m, 3H, H_{Ph}), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.63-7.54 (m, 2H, H_{Ph}), 7.48 (dd, *J* = 8.3 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C₅), 148.5 (C₈), 138.8 (C_{Ph}), 138.5 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 134.3 (C_{Ph}), 133.6 (q, *J* = 33.0 Hz, C₂), 128.1 (C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C, C₃), 123.8 (q, *J* = 272.5 Hz, C₁), 122.3 (C_{Ph}), 121.9 (C_{Ph}), 116.8 (C_{Ph})

- **4-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (II.6)**



Formula: C₁₆H₁₁N₃O₃

Mass: 293.3 g.mol⁻¹

¹⁷⁰ Rouffet, M.; de Oliveira, C.A.F.; Udi, Y.; Agrawal, A.; Sagi, I.; McCammon, J.A.; Cohen, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8232-8233.

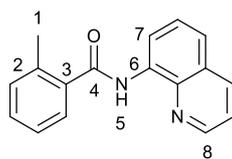
Amide **II.6** was prepared according to general procedure **A** from 4-nitrobenzoyl chloride (556.7 mg, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 75:25) yielded amide **II.6** as a yellow-brown solid (494 mg, 1.68 mmol, 56%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (brs, 1H, H₄), 8.91 (dd, *J* = 6.2 Hz and 2.8 Hz, 1H, H₆ or H₇), 8.87 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₆ or H₇), 8.42-8.37 (m, 2H, H_{Ph}), 8.27-8.19 (m, 3H, H_{Ph}), 7.65-7.58 (m, 2H, H_{Ph}), 7.52 (dd, *J* = 8.2 Hz and 4.3 Hz, 1H, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C₃), 149.9 (C₁ or C₇), 148.2 (C₁ or C₇), 140.7 (C_{Ph}), 138.8 (C_{Ph}), 136.7 (C_{Ph}), 134.0 (C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 124.2 (2C, C_{Ph}), 122.6 (C_{Ph}), 122.1 (C_{Ph}), 117.0 (C_{Ph})

- **2-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (II.7)**



Formula: C₁₇H₁₄N₂O

Mass: 262.3 g.mol⁻¹

Amide **II.7** was prepared according to general procedure **A** from 1-toluoyl chloride (0.39 mL, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 80:20) yielded amide **II.7** as a white solid (720 mg, 2.75 mmol, 91%).

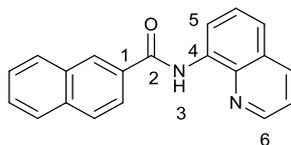
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (brs, 1H, H₅), 8.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 8.78 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₈), 8.19 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.63-7.54 (m, 2H, H_{Ph}), 7.46 (dd, *J* = 8.2 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.40 (m, 1H, H_{Ph}), 7.36-7.29 (m, 2H, H_{Ph}), 2.61 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (C₄), 148.4 (C₈), 138.7 (C_{Ph}), 136.81 (C_{Ph}), 136.77 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 134.9 (C_{Ph}), 131.5 (C_{Ph}), 130.5 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.1 (C_{Ph}), 121.9 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 116.6 (C_{Ph}), 20.4 (C₁)

¹⁷¹ Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342-9345.

- ***N*-(quinolin-8-yl)-2-naphthamide (II.8)**



Formula: C₂₀H₁₄N₂O

Mass: 298.3 g.mol⁻¹

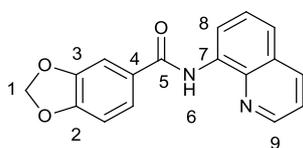
Amide **II.8** was prepared according to general procedure **A** from naphthalene-2-carbonyl-chloride (572 mg, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 80:20) yielded amide **II.8** as a white solid (392 mg, 1.31 mmol, 44%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (brs, 1H, H₃), 9.00 (dd, *J* = 7.6 Hz and 1.5 Hz, 1H, H₅ or H₆), 8.89 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.6 Hz, 1H, H₅ or H₆), 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.20 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.14 (dd, *J* = 8.6 Hz and 1.9 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.08-7.97 (m, 2H, H_{Ph}), 7.92 (m, 1H, H_{Ph}), 7.65-7.54 (m, 4H, H_{Ph}), 7.49 (dd, *J* = 8.2 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (C₂), 148.5 (C₆), 139.0 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 135.1 (C_{Ph}), 134.8 (C_{Ph}), 132.9 (C_{Ph}), 132.5 (C_{Ph}), 129.4 (C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 126.9 (C_{Ph}), 123.9 (C_{Ph}), 121.9 (2C, C_{Ph}), 116.8 (C_{Ph})

- ***N*-(quinolin-8-yl)benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide (II.9)**



Formula: C₁₇H₁₂N₂O₃

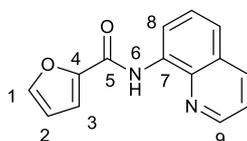
Mass: 292.3 g.mol⁻¹

Amide **II.9** was prepared according to general procedure **A** from piperonyl chloride (554 mg, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 95:5 to 80:20) yielded amide **II.9** as a light brown solid (183 mg, 0.63 mmol, 21%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (brs, 1H, H_6), 8.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_8), 8.81 (dd, $J = 4.3$ Hz and 1.6 Hz, 1H, H_9), 8.13 (dd, $J = 8.3$ Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.62 (dd, $J = 8.0$ Hz and 1.9 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.58-7.52 (m, 2H, H_{Ph}), 7.49 (dd, $J = 8.0$ Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.43 (dd, $J = 8.3$ Hz and 4.1 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ph}), 6.05 (s, 2H, H_1)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C_5), 150.7 (C_2 or C_3), 148.3 (C_9), 148.2 (C_2 or C_3), 138.8 (C_{Ph}), 136.4 (C_{Ph}), 134.7 (C_{Ph}), 129.4 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 122.2 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.6 (C_{Ph}), 116.4 (C_{Ph}), 108.3 (C_{Ph}), 107.9 (C_{Ph}), 101.9 (C_1)

- ***N*-(quinolin-8-yl)furan-2-carboxamide (II.10)**



Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

Mass: $238.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Amide **II.10** was prepared according to general procedure **A** from furoyl chloride (0.30 mL, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 95:5$ to $80:20$) yielded amide **II.10** as a light brown solid (200 mg, 0.84 mmol, 28%).

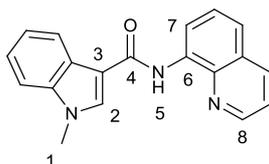
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷²

IR (neat): 1673, 1588, 1576, 1532, 1490, 1480, 1458, 1425, 1388, 1329, 1275, 1226, 1181, 1162, 1125, 1009 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.77 (brs, 1H, H_6), 8.91-8.85 (m, 2H, H_8 and H_9), 8.17 (dd, $J = 8.3$ Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.62 (dd, $J = 1.7$ Hz and 0.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.60-7.52 (m, 2H, H_{Ph}), 7.48 (dd, $J = 8.2$ Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.30 (dd, $J = 3.5$ Hz and 0.8 Hz, 1H, H_3), 6.59 (dd, $J = 3.6$ Hz and 1.7 Hz, 1H, H_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5 (C_5), 148.55 (C_9), 148.52 (C_4), 144.7 (C_{Ph}), 138.8 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 134.3 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 121.9 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 116.8 (C_{Ph}), 115.3 (C_{Ph}), 112.6 (C_{Ph})

- **1-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)-1H-indole-3-carboxamide (II.11)**



Formula: C₁₉H₁₅N₃O

Mass: 301.3 g.mol⁻¹

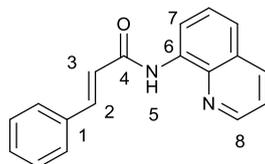
To a solution of N-methylindole-3-carboxylic acid (500 mg, 2.85 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ under argon, was added dropwise oxalyl chloride (0.37 mL, 3.43 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then allowed to reach rt. The solvent was removed under reduced pressure, then a solution of 8-aminoquinoline (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, and then quenched with an aqueous solution of HCl (1.0 M). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the indole **II.11** (192 mg, 0.64 mmol, 22%) as a light brown solid.

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (brs, 1H, H₅), 8.96 (dd, *J* = 7.6 Hz and 1.3 Hz, 1H, H₇), 8.90 (dd, *J* = 4.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₈), 8.48 (m, 1H, H_{Ph}), 8.19 (dd, *J* = 8.4 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.93 (brs, 1H, H₂), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.54-7.46 (m, 2H, H_{Ph}), 7.45-7.33 (m, 3H, H_{Ph}), 3.91 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (C₄), 148.3 (C₈), 138.8 (C_{Ph}), 137.6 (C_{Ph}), 136.5 (C₇), 135.4 (C_{Ph}), 133.2 (C₂), 128.2 (C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 125.6 (C_{Ph}), 122.8 (C_{Ph}), 122.0 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 120.94 (C_{Ph}), 120.89 (C_{Ph}), 116.4 (C_{Ph}), 112.0 (C_{Ph}), 110.2 (C_{Ph}), 33.6 (C₁)

- **N-(quinolin-8-yl)cinnamamide (II.12)**



Formula: C₁₈H₁₄N₂O

Mass: 274.3 g.mol⁻¹

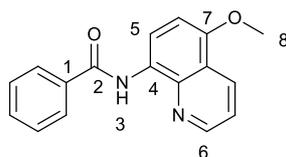
Amide **II.12** was prepared according to general procedure **A** from cinnamoyl chloride (500 mg, 3.0 mmol) and 8-aminoquinoline (433 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **II.12** as a brown solid (739 mg, 2.69 mmol, 90%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁶⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (brs, 1H, H₅), 8.92 (dd, *J* = 7.5 Hz and 1.4 Hz, 1H, H₇), 8.84 (dd, *J* = 4.1 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₈), 8.18 (dd, *J* = 8.1 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂ or H₃), 7.68-7.51 (m, 4H, H_{Ph}), 7.48 (dd, *J* = 8.3 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.45-7.36 (m, 3H, H_{Ph}), 6.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₂ or H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C₄), 148.3 (C₈), 142.3 (C_{Ph}), 138.6 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 134.9 (C_{Ph}), 134.8 (C_{Ph}), 130.1 (C_{Ph}), 129.0 (2C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 121.8 (2C, C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 117.0 (C_{Ph})

- ***N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (II.13)**



Formula: C₁₇H₁₄N₂O₂

Mass: 278.3 g.mol⁻¹

Amide **II.13** was prepared according to general procedure **A** from benzoyl chloride (0.20 mL, 1.72 mmol) and 8-amino-5-methoxyquinoline (300 mg, 1.72 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **II.13** as a brown solid (256 mg, 0.92 mmol, 53%).

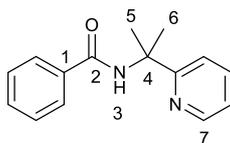
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (brs, 1H, H₃), 8.89-8.84 (m, 2H, H₅ and H₆), 8.61 (dd, *J* = 8.5 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.10-8.05 (m, 2H, H_{Ph}), 7.60-7.51 (m, 3H, H_{Ph}), 7.47 (dd, *J* = 8.5 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.02 (s, 3H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C₂), 150.5 (C₇), 148.8 (C₆), 139.5 (C_{Ph}), 135.4 (C_{Ph}), 131.6 (C_{Ph}), 131.3 (C_{Ph}), 128.8 (2C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ph}), 120.8 (C_{Ph}), 120.6 (C_{Ph}), 116.7 (C_{Ph}), 104.4 (C_{Ph}), 55.8 (C₈)

¹⁷² Whiteoak, C. J.; Planas, O.; Company, A.; Ribas, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1679-1688.

- ***N*-(2-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)benzamide (II.14)**



Formula: C₁₅H₁₆N₂O

Mass: 240.3 g.mol⁻¹

Amide **II.14** was prepared according to general procedure **A** from benzoyl chloride (0.70 mL, 6.0 mmol) and 2-(pyridine-2-yl)isopropylamine (817.2 mg, 6 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 10:0 to 8:2) yielded amide **II.14** as a light pink solid (259 mg, 1.08 mmol, 18%). The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷³

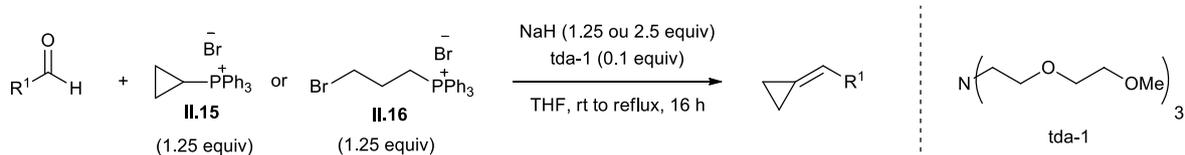
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (brs, 1H, H₃), 8.57 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1.9 Hz and 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.93-7.89 (m, 2H, H_{Ph}), 7.76 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.5 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.52-7.43 (m, 4H, H_{Ph}), 7.23 (m, 1H, H_{Ph}), 1.89 (s, 6H, H₅ and H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (C₂), 164.8 (C₇), 147.7 (C₈), 137.4 (C_{Ph}), 136.2 (C₁), 131.2 (C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.1 (2C, C_{Ph}), 122.1 (C_{Ph}), 119.7 (C_{Ph}), 56.8 (C₄), 27.7 (2C, C₅ and C₆)

¹⁷³ Liu, Y.-J.; Liu, Y.-H.; Yin, X.-S.; Gu, W.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 205-209.

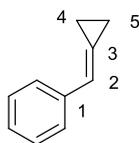
2. Synthesis of alkylidene cyclopropane

General procedure B:



To a stirred solution of phosphonium salt **II.15** (1.25 equiv) or **II.16** (1.25 equiv) in THF were added NaH (60% in dispersion oil, 1.25 or 2.5 equiv) and tda-1 (0.1 equiv). The reaction was heated to reflux for 1 h and then cooled to rt. Aldehyde was then added and the mixture was heated to reflux overnight. Then the reaction is cooled to rt and pentane (5 mL) was added. A filtration on silica pad removed the triphenylphosphine oxide and the solid was rinsed with pentane (2×10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel.

- (cyclopropylidenemethyl)benzene (**II.17**)



Formula: $C_{10}H_{10}$

Mass: $130.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Alkylidene cyclopropane **II.17** was prepared according to general procedure **B** from 3-bromopropyl-triphenylphosphonium bromide **II.16** (2.50 g, 5.39 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 430.8 mg, 10.8 mmol, 2.5 equiv) and benzaldehyde (0.44 mL, 4.31 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded alkylidene cyclopropane **II.17** as a colorless oil (372 mg, 2.86 mmol, 66%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁴

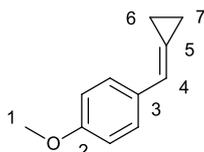
IR (neat): 1766, 1705, 1599, 1496, 1452, 1410, 1377, 1327, 1277, 1237, 1202, 1175, 1067, 1050, 1027, 975, 933 cm^{-1}

¹⁷⁴ Makosza, M.; Bujok, R. *Synlett* **2008**, 586-588.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ph}), 6.74 (m, 1H, H_2), 1.43-1.37 (m, 2H, H_4 or H_5), 1.18-1.12 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{5'}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (C_1 or C_3), 128.6 (2C, C_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 126.7 (2C, C_{Ph}), 124.4 (C_1 or C_3), 118.4 (C_2), 4.4 (C_4 or C_5), 0.7 (C_4 or C_5)

- **1-(cyclopropylidenemethyl)-4-methoxybenzene (II.18)**



Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$

Mass: $160.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

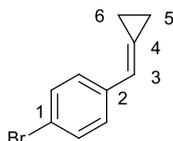
Alkylidene cyclopropane **II.18** was prepared according to general procedure **B** from 3-bromopropyltriphenylphosphonium bromide **II.16** (1.74 g, 3.75 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 300 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv) and 4-methoxybenzaldehyde (0.36 mL, 3.0 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 100:0$ to 95:5) yielded alkylidene cyclopropane **II.18** as a colorless oil (324 mg, 2.02 mmol, 67%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.44 (m, 2H, H_{Ph}), 6.90-6.85 (m, 2H, H_{Ph}), 6.69 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_4), 3.81 (s, 3H, H_1), 1.38 (m, 2H, H_6 or H_7), 1.15 (m, 2H, H_6 or H_7)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6 (C_2), 131.4 (C_3 or C_5), 127.8 (2C, C_{Ph}), 121.8 (C_3 or C_5), 117.7 (C_4), 114.0 (2C, C_{Ph}), 55.4 (C_1), 4.1 (C_6 or C_7), 0.6 (C_6 or C_7)

- **1-bromo-4-(cyclopropylidenemethyl)benzene (II.19)**



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}$

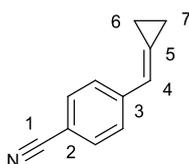
Mass: $209.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Alkylidene cyclopropane **II.19** was prepared according to general procedure **B** from 3-bromopropyl-triphenylphosphonium bromide **II.16** (1.74 g, 3.75 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 300 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv) and 4-bromobenzaldehyde (555 mg, 3.0 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded alkylidene cyclopropane **II.19** as a white solid (205 mg, 0.98 mmol, 33%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.37 (m, 4H, H_{Ph}), 6.69 (m, 1H, H_3), 1.43-1.37 (m, 2H, H_5 or H_6), 1.20-1.14 (m, 2H, H_5 or H_6)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3 (C_1 or C_2 or C_3), 131.7 (2C, C_{Ph}), 130.2 (C_1 or C_2 or C_3), 128.2 (2C, C_{Ph}), 125.5 (C_1 or C_2 or C_3), 117.4 (C_3), 4.4 (C_5 or C_6), 0.8 (C_5 or C_6)

- **4-(cyclopropylidenemethyl)benzonitrile (II.20)**



Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$

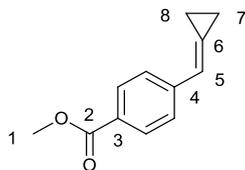
Mass: $155.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Alkylidene cyclopropane **II.20** was prepared according to general procedure **B** from cyclopropyl-triphenylphosphonium bromide **II.15** (1.44 g, 3.75 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 150 mg, 3.75 mmol, 1.25 equiv) and 4-cyanobenzaldehyde (393.4 mg, 3.0 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O = 100:0 to 90:10) yielded alkylidene cyclopropane **II.20** as a light brown solid (102.4 mg, 0.66 mmol, 28%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (m, 4H, H_{Ph}), 6.77 (q_{app}, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 1.49-1.42 (m, 2H, H_6 or H_7), 1.26-1.20 (m, 2H, H_6 or H_7)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (C_2), 132.3 (2C, C_{Ph}), 129.8 (C_3 or C_5), 127.0 (2C, C_{Ph}), 119.3 (C_3 or C_5), 117.3 (C_4), 109.8 (C_1), 4.5 (C_6 or C_7), 0.9 (C_6 or C_7)

- **methyl 4-(cyclopropylidenemethyl)benzoate (II.21)**



Formula: C₁₂H₁₂O₂

Mass: 188.2 g.mol⁻¹

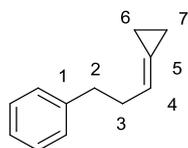
Alkylidene cyclopropane **II.21** was prepared according to general procedure **B** from cyclopropyl-triphenylphosphonium bromide **II.15** (2.33 g, 6.09 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 244 mg, 6.09 mmol, 1.25 equiv) and methyl 4-formylbenzoate (393.4 mg, 3.0 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 95:5) yielded alkylidene cyclopropane **II.21** as a white solid (411.4 mg, 2.18 mmol, 45%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 2H, H_{Ph}), 7.60-7.55 (m, 2H, H_{Ph}), 6.80 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₅), 3.91 (s, 3H, H₁), 1.50-1.44 (m, 2H, H₇ or H₈), 1.25-1.19 (m, 2H, H₇ or H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.2 (C₂), 142.9 (C₃ or C₄ or C₆), 130.0 (3C, C₃ or C₄ or C₆ and 2C_{Ph}), 128.2 (C₃ or C₄ or C₆), 126.5 (2C, C_{Ph}), 117.9 (C₅), 52.2 (C₁), 4.6 (C₇ or C₈), 0.9 (C₇ or C₈)

- **(3-cyclopropylidenepropyl)benzene (II.22)**



Formula: C₁₂H₁₄

Mass: 158.2 g.mol⁻¹

Alkylidene cyclopropane **II.22** was prepared according to general procedure **B** from 3-bromopropyl-triphenylphosphonium bromide **II.16** (1.74 g, 3.75 mmol, 1.25 equiv), NaH (60% in dispersion oil, 300 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv) and 3-phenylpropanal (0.40 mL, 3.0 mmol, 1 equiv). Purification by flash

chromatography on silica gel (PE) yielded alkylidene cyclopropane **II.22** as a colorless oil (295 mg, 1.86 mmol, 62%).

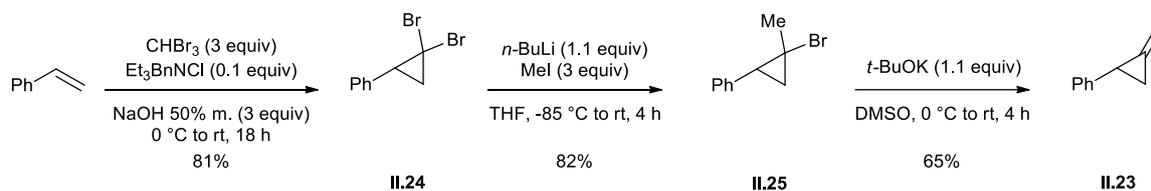
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.23 (m, 2H, H_{Ph}), 7.22-7.13 (m, 3H, H_{Ph}), 5.80 (m, 1H, H₄), 2.80-2.71 (m, 2H, H₂ or H₃), 2.54-2.44 (m, 2H, H₂ or H₃), 1.04-0.97 (m, 2H, H₆ or H₇), 0.97-0.91 (m, 2H, H₆ or H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C₁), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 125.8 (C_{Ph}), 122.1 (C₅), 117.5 (C₄), 35.9 (C₂ or C₃), 33.8 (C₂ or C₃), 2.3 (C₆ or C₇), 2.0 (C₆ or C₇)

¹⁷⁵ Fürstner, A.; Aïssa, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6306-6307.

Synthesis of methylene cyclopropane II.23

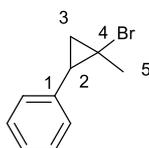


In a 25 mL round-bottom flask, to a stirred solution of NaOH (50 % wt, 0.8 mL, 9 mmol, 3 equiv), triethylbenzylammonium chloride (68.3 mg, 0.3 mmol, 0.1 equiv), styrene (0.345 mL, 3.0 mmol, 1 equiv), and bromoform (1.05 mL, 12.0 mmol, 4 equiv) were added in this order at $0\text{ }^\circ\text{C}$. An exothermic reaction took place. After 10 h, the aqueous phase was extracted with Et_2O ($3\times 10\text{ mL}$) and the resulting organic layers were washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure affording **II.24** (671 mg, 2.43 mmol, 81%).

A solution of $n\text{-BuLi}$ (2.4 M in hexane, 1.1 mL, 2.68 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a solution of **II.24** (671 mg, 2.43 mmol) in THF (5 mL) at $-95\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at that temperature for 10 min. Iodomethane (0.45 mL, 7.29 mmol, 3 equiv) was added dropwise to the mixture at $-95\text{ }^\circ\text{C}$ and then the mixture was warmed to room temperature. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with Et_2O ($2\times 10\text{ mL}$). The organic layers were washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded **II.25** as a brown oil (422 mg, 2.0 mmol, 82%).

To a solution of **II.25** (350 mg, 1.66 mmol) in dry DMSO (2.4 mL), $t\text{-BuOK}$ (204.7 mg, 1.82 mmol, 1.1 equiv) was added portionwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the addition, the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. Ice water was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($3\times 10\text{ mL}$). The organic layers were washed with water (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded the methylene cyclopropane **II.23** as a colorless oil (140 mg, 1.08 mmol, 65%).

- (2-bromo-2-methylcyclopropyl)benzene (II.25)



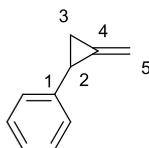
Formula: C₁₀H₁₁Br

Mass: 211.1 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.17 (m, 5H, H_{Ph}), 2.79 (dd, *J* = 9.9 Hz and 7.1 Hz, 1H, H₂), 1.60 (dd, *J* = 10.0 Hz and 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.47 (s, 3H, H₅), 1.26 (td_{app}, *J* = 6.8 Hz and 1.2 Hz, 1H, H_{3'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (C₁), 128.9 (2C, C_{Ph}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 126.9 (C_{Ph}), 34.1 (C₄), 32.7 (C₂), 25.2 (C₅), 21.5 (C₃)

- **(2-methylenecyclopropyl)benzene (II.23)**



Formula: C₁₀H₁₀

Mass: 130.2 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.21 (m, 2H, H_{Ph}), 7.20-7.11 (m, 3H, H_{Ph}), 5.58 (m, 2H, H₅), 2.60 (ddd, *J* = 9.5 Hz, 5.2 Hz and 2.3 Hz, 1H, H₂), 1.74 (m, 1H, H₃), 1.21 (m, 1H, H_{3'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.1 (C₁ or C₄), 135.6 (C₁ or C₄), 128.5 (2C, C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 104.6 (C₅), 20.3 (C₁), 14.7 (C₃)

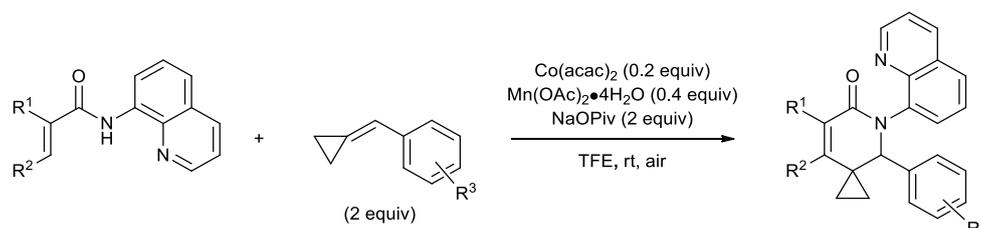
The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁶

¹⁷⁶ Pinhas, A. R.; Samuelson, A. G.; Risemberg, R.; Arnold, E. V.; Clardy, J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1668-1675.

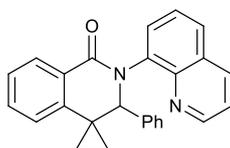
3. Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolinones

General procedure C:

To a solution of amide (1.0 equiv) in TFE (0.1 M), were added cobalt diacetylacetonate (0.2 equiv), manganese diacetate tetrahydrate (0.4 equiv), sodium pivalate (2.0 equiv), amide (1.0 equiv) and alkylidene cyclopropane (2.0 equiv). A balloon of air was disposed on the reaction tube and the reaction was stirred overnight then quenched with an aqueous solution of Rochelle salts. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL) and the organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired 3,4-dihydroisoquinolinone still contaminated with non-identified impurities. In some cases, the product was washed with a PE/EtOAc mixture to deliver the pure product (Procedure D). Otherwise, the yield was determined by ¹H NMR with an internal standard, 1,3,5-trimethoxybenzene (Procedure E).



- **3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.26)**



Formula: C₂₆H₂₀N₂O

Mass: 376.5 g.mol⁻¹

Procedure D: determination of isolated yield of II.26

3,4-dihydroisoquinolinone II.26 was prepared according to general procedure C from benzamide II.1 (62.5 mg, 0.26 mmol) and alkylidene cyclopropane II.17 (66.6 mg, 0.51 mmol, 2 equiv). Purification

by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.26** as a solid contaminated with non-identified impurities. The solid was washed with a PE/ EtOAc (7:3) solution resulting in pure **II.26** (46 mg, 0.12 mmol, 48%) which was isolated as a white solid.

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.26**

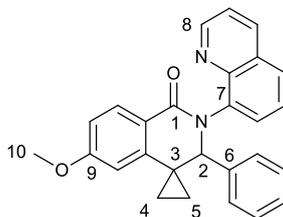
3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (52.5 mg, 0.21 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (55 mg, 0.42 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.26** as a solid contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 60% (0.1264 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (17.1 mg, 0.1018 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (dd, *J* = 4.1 Hz and 1.9 Hz, 1H, H₈), 8.30 (dd, *J* = 7.7 Hz and 1.4 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.15 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.74 (dd, *J* = 7.8 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.48-7.32 (m, 5H, H_{Ph}), 7.22-7.10 (m, 3H, H_{Ph}), 7.04-6.97 (m, 2H, H_{Ph}), 6.86 (dd, *J* = 7.8 Hz and 1.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.40 (s, 1H, H₂), 1.97 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.54 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.07-0.93 (m, 2H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.5 (C₁), 150.4 (C₈), 144.4 (C_{Ph}), 141.2 (C_{Ph}), 140.5 (C_{Ph}), 138.3 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 132.7 (C_{Ph}), 130.7 (C_{Ph}), 130.6 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 71.7 (C₂), 24.6 (C₃), 23.7 (C₄ or C₅), 9.3 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₆H₂₀N₂OH [M+H]⁺: 377.1648, Found: 377.1650

- **6'-methoxy-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.27)**



Formula: C₂₇H₂₂N₂O₂

Mass: 406.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.27**

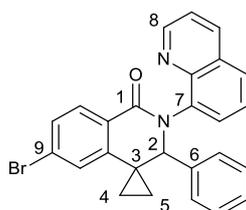
3,4-dihydroisoquinolinone **II.27** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.2** (67.6 mg, 0.24 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (63.2 mg, 0.49 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.27** as a solid contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 69% (0.17 mmol) was estimated with 1,3,5-trimethoxybenzene (16.6 mg, 0.099 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (dd, *J* = 4.0 Hz and 1.9 Hz, 1H, H₈), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.16 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.74 (dd, *J* = 7.7 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.44-7.32 (m, 3H, H_{Ph}), 7.21-7.11 (m, 3H, H_{Ph}), 7.05-6.99 (m, 2H, H_{Ph}), 6.86 (dd, *J* = 8.3 Hz and 2.4 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.38 (s, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₁₀), 1.98 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.49 (dt, *J* = 9.4 Hz and 6.0 Hz, 1H, H₄ or H₅), 1.08-0.92 (m, 2H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C₁), 150.3 (C₈), 144.4 (C_{Ph}), 143.5 (C_{Ph}), 140.7 (C_{Ph}), 138.4 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 131.1 (C_{Ph}), 130.8 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.6 (3C, C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 123.7 (C_{Ph}), 121.4 (C_{Ph}), 111.1 (C_{Ph}), 107.5 (C_{Ph}), 71.7 (C₂), 55.4 (C₁₀), 24.8 (C₃), 23.6 (C₄ or C₅), 9.6 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₂N₂O₂H [M+H]⁺: 407.1754, Found: 407.1754

- **6'-bromo-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.28)**



Formula: C₂₆H₁₉BrN₂O

Mass: 455.4 g.mol⁻¹

Procedure **D**: determination of the isolated yield of **II.28**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.28** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.3** (67.0 mg, 0.21 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (53.3 mg, 0.41 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.28** as a solid contaminated with non-identified impurities. The solid was washed with a PE/EtOAc (9:1) solution (×3) resulting in pure **II.28** (57 mg, 0.13 mmol, 61%) which was isolated as a white solid.

Procedure **E**: determination of the estimated yield of **II.28**

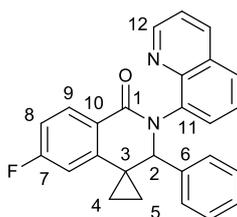
3,4-dihydroisoquinolinone **II.28** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.3** (66.0 mg, 0.20 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (52.5 mg, 0.40 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.28** as a solid contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 63% (0.13 mmol) was estimated with 1,3,5-trimethoxybenzene (16.9 mg, 0.101 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₈), 8.22-8.12 (m, 2H, H_{Ph}), 7.75 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.50 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.9 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.46-7.32 (m, 3H, H_{Ph}), 7.29-7.13 (m, 4H, H_{Ph}), 7.03-6.97 (m, 2H, H_{Ph}), 4.40 (s, 1H, H₂), 2.01 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.51 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.10-0.99 (m, 2H, H₄ or H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C₁), 150.5 (C₈), 144.2 (C_{Ph}), 143.5 (C_{Ph}), 140.1 (C_{Ph}), 138.0 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 130.6 (C_{Ph}), 130.5 (C_{Ph}), 129.7 (2C, C_{Ph}), 128.5 (3C, C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.6 (C_{Ph}), 127.4 (2C, C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 125.1 (C_{Ph}), 121.6 (C_{Ph}), 71.6 (C₂), 24.7 (C₃), 23.9 (C₄ or C₅), 9.7 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₆H₁₉BrN₂OH [M+H]⁺: 455.0754 and 457.0733, Found: 455.0752 and 457.0731

- **6'-fluoro-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.30)**



Formula: C₂₆H₁₉FN₂O

Mass: 394.4 g.mol⁻¹

Procedure **D**: determination of the isolated yield of **II.29**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.29** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.4** (72.7 mg, 0.27 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (71.1 mg, 0.55 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.29** as a solid

contaminated with non-identified impurities. The solid was washed with a PE/ EtOAc (9:1) solution (×3) resulting in pure **II.29** (64 mg, 0.16 mmol, 59%) which was isolated as a white solid.

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.29**

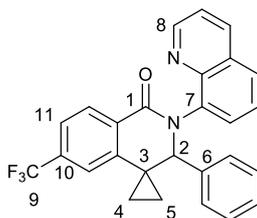
3,4-dihydroisoquinolinone **II.29** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.4** (66.5 mg, 0.25 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (65.0 mg, 0.50 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.29** as a solid contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 67% (0.17 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.6 mg, 0.099 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₁₁), 8.30 (dd, *J* = 8.6 Hz and 6.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.15 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.73 (dd, *J* = 7.6 Hz and 2.1 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.44-7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 7.22-7.11 (m, 3H, H_{Ph}), 7.06-6.96 (m, 3H, H_{Ph}), 6.54 (dd, *J* = 9.6 Hz and 2.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.41 (s, 1H, H₂), 2.01 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.44 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'}), 1.10-0.97 (m, 2H, H_{4'} and H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (d, *J* = 251.7 Hz, C₇), 163.7 (C₁), 150.4 (C₁₁), 144.7 (C_{Ph}), 144.6 (C_{Ph}), 144.2 (C_{Ph}), 140.2 (C_{Ph}), 138.0 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 131.7 (C_{Ph}), 131.6 (C_{Ph}), 130.5 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 128.0 (d, *J* = 10.7 Hz, 2C, C₉), 127.4 (C_{Ph}), 127.0 (d, *J* = 2.9 Hz, C₁₀), 126.2 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 113.5 (d, *J* = 21.7 Hz, C₈), 108.9 (d, *J* = 23.2 Hz, C_{8'}), 71.5 (C₂), 24.8 (C₃), 23.9 (C₄ or C₅), 9.9 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₆H₁₉FN₂O [M+H]⁺: 395.1554, Found: 395.1556

- **3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-6'-(trifluoromethyl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.30)**



Formula: C₂₇H₁₉F₃N₂O

Mass: 444.5 g·mol⁻¹

Procedure D: determination of the isolated yield of **II.30**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.30** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.5** (76.7 mg, 0.24 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (63.1 mg, 0.49 mmol, 2 equiv). Purification

by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.30** as a solid still contaminated with non-identified impurities. By a PE/EtOAc (9:1) wash (×3), **II.30** was obtained (39 mg, 0.088 mmol, 36%) as a white solid.

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.30**

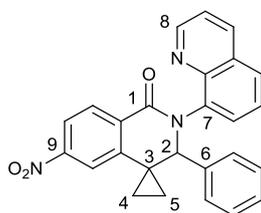
3,4-dihydroisoquinolinone **II.30** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.5** (70.2 mg, 0.22 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (57.8 mg, 0.44 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.30** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 42% (0.094 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (15.8 mg, 0.094 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.6 Hz, 1H, H₈), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.18 (dd, *J* = 8.4 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.77 (dd, *J* = 8.0 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.63 (dd, *J* = 7.9 Hz and 1.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.47-7.33 (m, 3H, H_{Ph}), 7.23-7.14 (m, 3H, H_{Ph}), 7.10 (s, 1H, H_{Ph}), 7.02-6.96 (m, 2H, H_{Ph}), 4.45 (s, 1H, H₂), 2.05 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.59 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.13-1.04 (m, 2H, H_{4'} and H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C₁), 150.5 (C₈), 144.2 (C_{Ph}), 142.4 (C_{Ph}), 139.9 (C_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 134.2 (q, *J* = 32.5 Hz, C₁₀), 133.8 (C_{Ph}), 130.3 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 129.4 (C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.3 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.3 (2C, C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 123.9 (q, *J* = 272.7 Hz, C₉), 123.3 (q, *J* = 3.6 Hz, C₁₁), 121.6 (C_{Ph}), 119.0 (q, *J* = 3.9 Hz, C₁₁), 71.5 (C₂), 24.8 (C₃), 24.1 (C₄ or C₅), 9.8 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₇H₁₉F₃N₂OH [M+H]⁺: 445.1522, Found: 445.1518

- **6'-nitro-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.31)**



Formula: C₂₆H₁₉N₃O₃

Mass: 421.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.31**

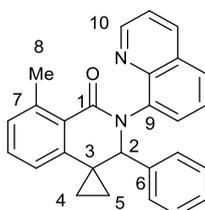
3,4-dihydroisoquinolinone **II.31** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.6** (70.2 mg, 0.22 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (57.8 mg, 0.44 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.31** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 48% (0.128 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (17.1 mg, 0.102 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.6 Hz, 1H, H₈), 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.21 (dt, *J* = 8.6 Hz and 1.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.80 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.47 (dd, *J* = 8.4 Hz and 4.1 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.44-7.33 (m, 2H, H_{Ph}), 7.25-7.09 (m, 4H, H_{Ph}), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 4.50 (s, 1H, H₂), 2.10 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.67 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.20-1.10 (m, 2H, H_{4'} and H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C₁), 150.7 (C₉), 150.6 (C₈), 144.1 (C_{Ph}), 143.6 (C_{Ph}), 139.5 (C_{Ph}), 137.7 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 136.0 (C_{Ph}), 130.3 (C_{Ph}), 130.2 (C_{Ph}), 129.8 (C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.5 (C_{Ph}), 128.3 (C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.4 (C_{Ph}), 117.5 (C_{Ph}), 71.5 (C₂), 25.1 (C₃), 24.2 (C₄ or C₅), 10.2 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₆H₁₉N₃O₃H [M+H]⁺: 422.1499, Found: 422.1498

- **8'-methyl-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.32)**



Formula: C₂₇H₂₂N₂O

Mass: 390.5 g.mol⁻¹

Procedure **E**: determination of the estimated yield of **II.32**

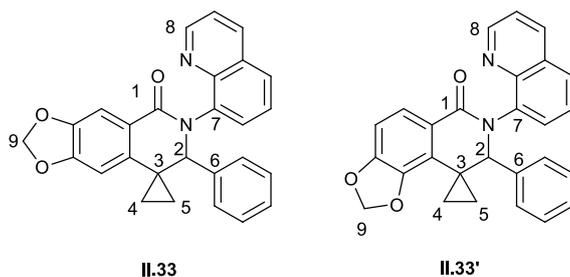
3,4-dihydroisoquinolinone **II.32** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.7** (57.8 mg, 0.22 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (57.4 mg, 0.44 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.32** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 35% (0.077 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (15.9 mg, 0.095 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 8.17 (dd, *J* = 8.4 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.75 (dd, *J* = 8.1 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.45-7.37 (m, 2H, H_{Ph}), 7.30-7.23 (m, 2H, H_{Ph}), 7.21-7.12 (m, 4H, H_{Ph}), 7.09-7.01 (m, 2H, H_{Ph}), 6.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.25 (s, 1H, H₂), 2.81 (s, 3H, H₈), 1.95 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.52 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.00 (m, 2H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (C₁), 150.4 (C₁₀), 144.6 (C_{Ph}), 141.9 (C_{Ph}), 141.3 (C_{Ph}), 140.6 (C_{Ph}), 136.4 (C_{Ph}), 131.6 (2C, C_{Ph}), 130.7 (2C, C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 128.3 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 125.6 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 120.2 (C_{Ph}), 71.6 (C₂), 25.7 (C₃), 23.0 (C₈), 22.6 (C₄ or C₅), 9.3 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₂N₂O₃ [M+H]⁺: 391.1805, Found: 391.1805

- **7-phenyl-6-(quinolin-8-yl)-6,7-dihydro-5H-spiro[[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinoline-8,1'-cyclopropan]-5-one (II.33) and 7-phenyl-8-(quinolin-8-yl)-7H-spiro[[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-6,1'-cyclopropan]-9(8H)-one (II.33')**



Formula: C₂₇H₂₀N₂O₃

Mass: 420.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.33**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.33** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.9** (57.4 mg, 0.20 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (51.1 mg, 0.39 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.33** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 62% (0.128 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.6 mg, 0.099 mmol) as an internal standard. **II.33** was obtained (0.128 mmol, 65%) as a mixture of regioisomers **II.33/II.33'** (1:1).

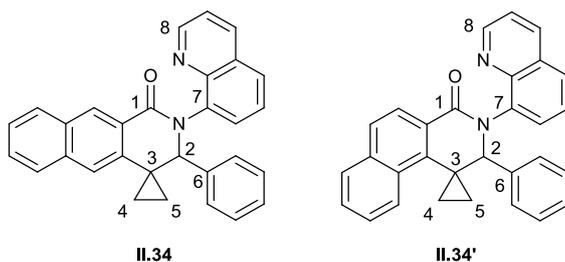
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (m, 1H, H₈), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H, H_{Ph}), 7.77-7.70 (m, 1.5H, H_{Ph}), 7.45-7.30 (m, 3.5H, H_{Ph}), 7.22-7.13 (m, 3H, H_{Ph}), 7.09-7.01 (m, 2.5H, H_{Ph}), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H, H_{Ph}), 6.32 (s, 0.5H, H_{Ph}), 5.99 (dd, *J* = 8.2 Hz and 1.1 Hz, 1H, H₉), 5.90 (dd,

$J = 7.4$ Hz and 1.1 Hz, 1H , H_9), 4.35 (s, 0.5H , H_2), 4.23 (s, 0.5H , H_2), 2.14 (m, 0.5H , H_4 or H_5), 1.95 (m, 1H , H_4 or H_5), 1.39 (m, 0.5H , H_4 or H_5), 1.25 (m, 1H , H_4 or H_5), 0.96 (m, 1H , H_4 or H_5)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [164.10 and 164.07] (C_1), [151.5 and 151.2] (C_{Ph}), 150.4 (C_{Ph}), 146.3 (C_{Ph}), [144.38 and 144.32] (C_{Ph}), 142.6 (C_{Ph}), [140.7 and 140.4] (C_{Ph}), 137.0 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), [130.60 and 130.58] (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), [128.44 and 128.36] (C_{Ph}), [127.88 and 127.85] (C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), [127.59 and 127.57] (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), [125.5 and 124.9] (C_{Ph}), 124.7 (C_{Ph}), 123.7 (C_{Ph}), 121.4 (C_{Ph}), [109.0 and 106.4] (C_{Ph}), 102.3 (C_{Ph}), [101.6 and 101.4] (C_9), [72.1 and 71.5] (C_2), [24.7 and 20.5] (C_4 or C_5), [22.9 and 22.5] (C_3), [10.7 and 9.7] (C_4 or C_5)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1547, Found: 421.1542

- 3-phenyl-2-(quinolin-8-yl)-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[*g*]isoquinoline-4,1'-cyclopropan]-1-one (**II.34**) and 3-phenyl-2-(quinolin-8-yl)-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[*h*]isoquinoline-4,1'-cyclopropan]-1-one (**II.34'**)



Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

Mass: $426.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure **E**: determination of the estimated yield of **II.34**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.34** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.8** (94.0 mg, 0.32 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (82 mg, 0.63 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.34** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ^1H NMR yield of 62% (0.195 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.6 mg, 0.099 mmol) as an internal standard. **II.34** was obtained (0.195 mmol, 62%) as a mixture of regioisomers **II.34/II.34'** in a 7:3 ratio.^a

^aThe ratio has been determined but we were not able to identify the major product.

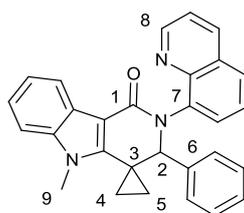
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (m, 1H , H_8), 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.3H , H_{Ph}), 8.15 (dd, $J = 8.4$ Hz and 1.8 Hz, 1H , H_{Ph}), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.3H , H_{Ph}), 8.00 (dd, $J = 7.7$ Hz and 1.3 Hz, 0.7H , H_{Ph}), 7.82 (dd, $J = 8.3$ Hz and 4.5 Hz, 0.7H , H_{Ph}), 7.77-7.70 (m, 2H , H_{Ph}), 7.53-7.34 (m, 5H , H_{Ph}), 7.32-7.26 (m, 1H , H_{Ph}), 7.16-7.05 (m, 3H , H_{Ph}), 7.02-6.96 (m, 2H , H_{Ph}), 4.46 (s, 0.3H , H_2), 4.44 (s, 0.7H , H_2), 2.50 (m, 0.3H , H_4 or H_5),

2.30 (m, 0.7H, H₄ or H₅), 2.06 (m, 0.7H, H₄ or H₅), 1.71 (m, 0.7H, H₄ or H₅), 1.55 (m, 0.3H, H₄ or H₅), 0.88 (m, 1H, H₄ and H₅), 0.88 (m, 0.3H, H₄ or H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C₁), [150.4 and 150.3] (C₁₀), [144.8 and 144.3] (C_{Ph}), [140.4 and 139.6] (C_{Ph}), [138.4 and 138.0] (C_{Ph}), 137.7 (C_{Ph}), [136.49 and 136.45] (C_{Ph}), [136.1 and 135.6] (C_{Ph}), 131.9 (C_{Ph}), [130.8 and 130.2] (C_{Ph}), 130.4 (C_{Ph}), [129.9 and 129.72] (C_{Ph}), [129.68 and 129.66] (C_{Ph}), 129.5 (C_{Ph}), [128.89 and 128.86] (C_{Ph}), [128.3 and 128.1] (C_{Ph}), [128.0 and 127.9] (C_{Ph}), [127.74 and 127.67] (C_{Ph}), [127.36 and 127.33] (C_{Ph}), [127.06 and 127.01] (C_{Ph}), [126.77 and 125.9] (C_{Ph}), [126.3 and 126.2] (C_{Ph}), [125.63 and 125.59] (C_{Ph}), [124.67 and 124.61] (C_{Ph}), [121.49 and 121.46] (C_{Ph}), 120.4 (C_{Ph}), [72.4 and 72.0] (C₂), 25.3 (C₃), [24.0 and 18.0] (C₄ or C₅), [14.6 and 9.2] (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₃₀H₂₂N₂O [M+H]⁺: 427.1805 Found: 427.1805

- **5'-methyl-3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydrospiro[cyclopropane-1,4'-pyrido[4,3-b]indol]-1'(5'H)-one (II.35)**



Formula: C₂₉H₂₃N₃O

Mass: 429.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.35**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.35** was prepared according to general procedure C from benzamide **II.11** (69.1 mg, 0.23 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (59.7 mg, 0.46 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 4:6) afforded amide **II.35** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 14% (0.032 mmol) was estimated by 1,3,5-trimethoxybenzene (17.3 mg, 0.103 mmol) as an internal standard.

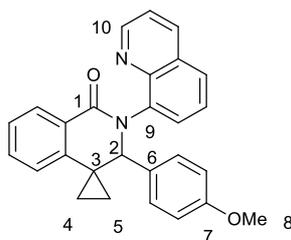
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (dd, J = 4.2 Hz and 1.8 Hz, 1H, H₈), 8.35 (m, 1H, H_{Ph}), 8.16 (dd, J = 7.4 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.72 (dd, J = 8.1 Hz and 1.4 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.46 (dd, J = 7.4 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.43-7.10 (m, 10H, H_{Ph}), 4.44 (s, 1H, H₂), 3.62 (s, 3H, H₉), 2.15 (m, 1H, H₄ or H₅), 2.05 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.39 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'}), 1.16 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C₁), 150.1 (C₈), 144.8 (C_{Ph}), 144.6 (C_{Ph}), 140.8 (C_{Ph}), 138.1 (C_{Ph}), 137.6 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 131.7 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 129.1 (C_{Ph}), 128.5 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.4

(C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 126.1 (C_{Ph}), 125.6 (C_{Ph}), 122.2 (C_{Ph}), 121.9 (C_{Ph}), 121.24 (C_{Ph}), 121.17 (C_{Ph}), 108.92 (C_{Ph}), 108.89 (C_{Ph}), 73.4 (C₂), 30.7 (C₉), 23.0 (C₃), 19.3 (C₄ or C₅), 11.4 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₉H₂₃N₃OH [M+H]⁺: 430.1914, Found: 430.1907.

- **3'-(4-methoxyphenyl)-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.36)**



Formula: C₂₇H₂₂N₂O₂

Mass: 406.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.36**

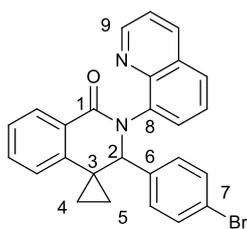
3,4-dihydroisoquinolinone **II.36** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (55.4 mg, 0.22 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.18** (71.5 mg, 0.45 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.36** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 45% (0.1 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.8 mg, 0.1 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.8 Hz, 1H, H₁₀), 8.29 (dd, *J* = 7.6 Hz and 1.4 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.17 (dd, *J* = 8.4 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.75 (dd, *J* = 8.0 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.49-7.31 (m, 5H, H_{Ph}), 6.94-6.84 (m, 3H, H_{Ph}), 6.69-6.63 (m, 2H, H_{Ph}), 4.34 (s, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, H₈), 1.94 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.54 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.02 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'}), 0.94 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C₁), 159.1 (C₇), 150.4 (C₁₀), 144.4 (C_{Ph}), 141.4 (C_{Ph}), 138.4 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 132.8 (C_{Ph}), 132.7 (C_{Ph}), 130.8 (C_{Ph}), 130.6 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 113.7 (2C, C_{Ph}), 71.2 (C₂), 55.2 (C₈), 24.7 (C₃), 23.6 (C₄ or C₅), 9.4 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺: 407.1754, Found: 407.1761

- **3'-(4-bromophenyl)-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.37)**



Formula: C₂₆H₁₉BrN₂O

Mass: 455.4 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.37**

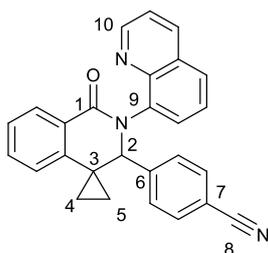
3,4-dihydroisoquinolinone **II.37** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (53.4 mg, 0.22 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.19** (89.9 mg, 0.43 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.37** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ¹H NMR yield of 47% (0.1 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.8 mg, 0.1 mmol) as an internal standard.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.8 Hz, 1H, H₉), 8.28 (dd, *J* = 7.7 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.18 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.75 (dd, *J* = 8.1 Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.49-7.33 (m, 5H, H_{Ph}), 7.29-7.24 (m, 2H, H_{Ph}), 6.92-6.83 (m, 3H, H_{Ph}), 4.40 (s, 1H, H₂), 1.98 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.55 (dq, *J* = 9.3 Hz and 6.3 Hz, 1H, H₄ or H₅), 1.03 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'}), 0.94 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C₁), 150.4 (C₉), 144.3 (C_{Ph}), 140.9 (C_{Ph}), 139.6 (C_{Ph}), 138.1 (C_{Ph}), 136.5 (C_{Ph}), 132.9 (C_{Ph}), 131.5 (2C, C_{Ph}), 130.59 (C_{Ph}), 130.54 (C_{Ph}), 129.7 (C_{Ph}), 129.2 (2C, C_{Ph}), 128.9 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 121.78 (C_{Ph}), 121.77 (C_{Ph}), 121.6 (C_{Ph}), 71.0 (C₂), 24.5 (C₃), 23.6 (C₄ or C₅), 9.3 (C₄ or C₅)

HRMS: Calculated for C₂₆H₁₉BrN₂O [M+H]⁺: 455.0754 and 457.0733, Found: 455.0754 and 457.0734

- 4-(1'-oxo-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-3'-yl)benzonitrile (**II.38**)



Formula: C₂₇H₁₉N₃O

Mass: 401.5 g.mol⁻¹

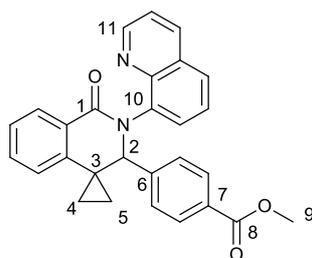
Procedure D: determination of the isolated yield of **II.38**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.38** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (72 mg, 0.29 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.20** (90 mg, 0.58 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 4:6) afforded amide **II.38** as a solid still contaminated with non-identified impurities. The solid was washed with a PE/EtOAc (9:1) solution resulting in pure **II.38** (33 mg, 0.08 mmol, 28%) which was isolated as a brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (dd, *J* = 4.2 Hz and 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 8.29 (dd, *J* = 7.6 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.20 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.79 (dd, *J* = 8.1 Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.51-7.33 (m, 7H, H_{Ph}), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ph}), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.54 (s, 1H, H₂), 2.03 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.60 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.07 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'}), 0.96 (m, 1H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C₁), 150.5 (C₁₀), 145.8 (C_{Ph}), 144.2 (C_{Ph}), 140.5 (C_{Ph}), 137.9 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 133.1 (C_{Ph}), 132.3 (2C, C_{Ph}), 130.48 (C_{Ph}), 130.46 (C_{Ph}), 129.8 (C_{Ph}), 129.1 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 118.7 (C_{Ph}), 111.8 (C₈), 71.3 (C₂), 24.5 (C₃), 23.6 (C₄ or C₅), 9.3 (C₄ or C₅)

- methyl 4-(1'-oxo-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-3'-yl)benzoate (**II.39**)



Formula: C₂₈H₂₂N₂O₃

Mass: 434.5 g.mol⁻¹

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.39**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.39** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (55.8 mg, 0.23 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.21** (84.7 mg, 0.45 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.39** as a solid still

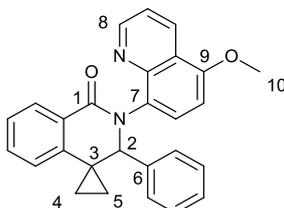
contaminated with non-identified impurities. A ^1H NMR yield of 36% (0.081 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (16.9 mg, 0.101 mmol) as an internal standard.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_{11}), 8.30 (dd, $J = 7.8$ Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.18 (dd, $J = 8.2$ Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.77 (dd, $J = 7.9$ Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.50-7.32 (m, 5H, H_{Ph}), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ph}), 4.50 (s, 1H, H_2), 3.85 (s, 3H, H_9), 2.00 (m, 1H, H_4 or H_5), 1.55 (dt, $J = 9.3$ Hz and 6.2 Hz, 1H, H_4 or H_5), 1.09-0.95 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{5'}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C_8), 164.5 (C_1), 150.5 (C_{10}), 145.5 (C_{Ph}), 144.3 (C_{Ph}), 140.8 (C_{Ph}), 138.1 (C_{Ph}), 136.6 (C_{Ph}), 132.9 (C_{Ph}), 130.6 (C_{Ph}), 130.5 (C_{Ph}), 129.74 (3C, C_{Ph}), 129.70 (C_{Ph}), 128.9 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 127.5 (2C, C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 121.7 (C_{Ph}), 121.6 (C_{Ph}), 71.3 (C_2), 52.2 (C_9), 24.5 (C_3), 23.6 (C_4 or C_5), 9.3 (C_4 or C_5)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.1703, Found: 435.1704

- **2'-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3'-phenyl-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.40)**



Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Mass: $406.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Procedure E: determination of the estimated yield of **II.40**

3,4-dihydroisoquinolinone **II.40** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.11** (59.2 mg, 0.21 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (55.4 mg, 0.43 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 7:3$ to $4:6$) afforded amide **II.40** as a solid still contaminated with non-identified impurities. A ^1H NMR yield of 84% (0.178 mmol) was estimated using 1,3,5-trimethoxybenzene (17.3 mg, 0.103 mmol) as an internal standard.

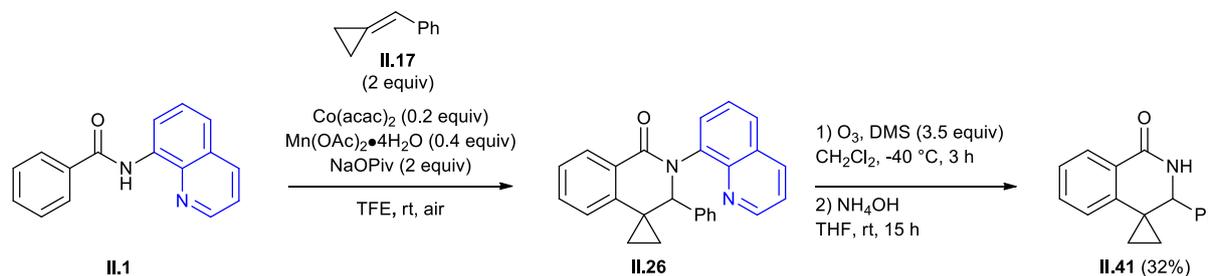
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_8), 8.56 (dd, $J = 8.6$ Hz and 1.5 Hz, 1H, H_{Ph}), 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.45-7.32 (m, 3H, H_{Ph}), 7.23-7.10 (m, 4H, H_{Ph}), 7.04-6.97 (m, 2H, H_{Ph}), 6.84 (d, J

= 7.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ph}), 4.34 (s, 1H, H₂), 3.91 (s, 3H, H₁₀), 1.97 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.51 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.06-0.91 (m, 2H, H_{4'} and H_{5'})

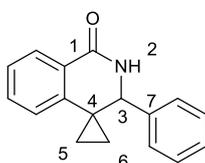
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.5 (C₁), 154.7 (C₉), 150.6 (C₈), 144.7 (C_{Ph}), 141.2 (C_{Ph}), 140.7 (C_{Ph}), 132.5 (C₃), 131.2 (C_{Ph}), 130.8 (C_{Ph}), 130.5 (C_{Ph}), 128.7 (C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 127.5 (3C, C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 121.6 (C_{Ph}), 120.5 (C_{Ph}), 103.7 (C_{Ph}), 77.7 (C₂), 55.8 (C₁₀), 24.5 (C₃), 23.7 (C₄ or C₅), 9.2 (C₄ or C₅)

Post-functionalization:

Synthesis of **II.41**



- **3'-phenyl-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinolin]-1'-one (II.41)**



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$

Mass: $249.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (49.6 mg, 0.20 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (52.1 mg, 0.40 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.26** as a solid. In a two-necked round bottom flask, a stream of ozone was passed through a solution of **II.26** in CH_2Cl_2 (4 mL) at -78°C to -40°C during 3 h (colorization of the solution in grey) until completion of the reaction. Then, a stream of dioxygen was passed through until the decolorization of the mixture occurred. The reaction was quenched with Me_2S (0.05 mL, 0.68 mmol) and warmed up to rt. After 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and NH_4OH (4 mL) was added. After 2 h, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×10 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 7:3 to 5:5) afforded amide **II.41** as a solid (16 mg, 0.064 mmol, 32%).

The spectral data were in accordance with those reported in the literature.¹⁷⁷

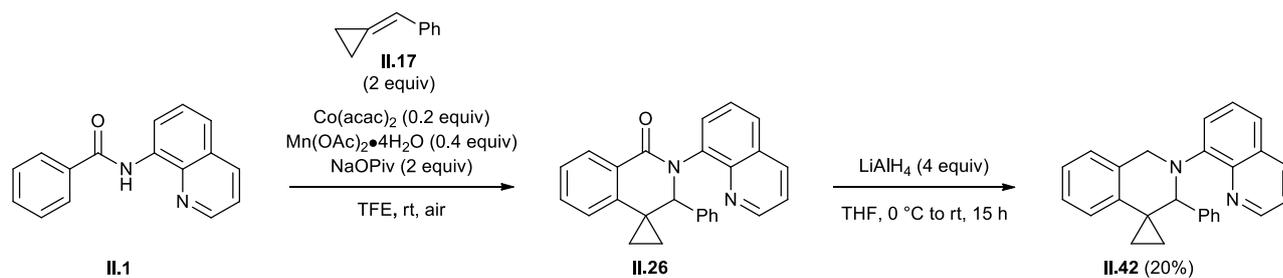
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$ and 1.5 Hz , 1H, H_{Ph}), 7.45 (td, $J = 7.6 \text{ Hz}$ and 1.5 Hz , 1H, H_{Ph}), 7.33 (td, $J = 7.5 \text{ Hz}$ and 0.9 Hz , 1H, H_{Ph}), 7.29-7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 7.23-7.18 (m, 2H, H_{Ph}), 6.87

¹⁷⁷ Cui, S.; Zhang, Y.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421-3426.

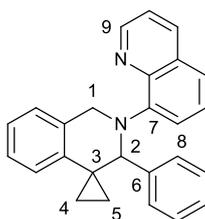
(d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 6.66 (brs, 1H, H_2), 4.39 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_4), 1.22-1.10 (m, 2H, H_5 or H_6), 1.04-0.93 (m, 2H, H_5 or H_6)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2 (C_1), 142.0 (C_{Ph}), 139.5 (C_{Ph}), 133.1 (C_{Ph}), 129.3 (C_{Ph}), 128.7 (2C, C_{Ph}), 128.33 (C_{Ph}), 128.28 (C_{Ph}), 127.6 (2C, C_{Ph}), 126.5 (C_{Ph}), 121.8 (C_{Ph}), 62.1 (C_3), 23.5 (C_4), 16.7 (C_5 or C_6), 11.7 (C_5 or C_6)

Synthesis of II.42



- **3'-phenyl-2'-(quinolin-8-yl)-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-isoquinoline] (II.42)**



Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2$

Mass: $362.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3,4-dihydroisoquinolinone **II.26** was prepared according to general procedure **C** from benzamide **II.1** (35.2 mg, 0.14 mmol) and alkylidene cyclopropane **II.17** (36.1 mg, 0.28 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 7:3$ to 5:5) afforded amide **II.26** as a solid which was dissolved in dry THF (5 mL) and cooled to 0 °C. LiAlH_4 (21.4 mg, 0.56 mmol, 4 equiv) was added portionwise and the reaction mixture was warmed to rt. After 4 h, a solution of Rochelle salts was slowly added to the mixture and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL). The organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 7:3$) afforded amide **II.42** as a brown solid (10 mg, 0.03 mmol, 20%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (dd, $J = 4.3$ Hz and 1.7 Hz, 1H, H_8), 8.02 (dd, $J = 8.3$ Hz and 1.6 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.36 (dd, $J = 8.2$ Hz and 4.3 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.28 (m, 1H, H_{Ph}), 7.24-

7.21 (m, 3H, H_{Ph}), 7.19-7.09 (m, 5H, H_{Ph}), 6.94 (dd, *J* = 8.3 Hz and 1.1 Hz, 1H, H_{Ph}), 6.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ph}), 5.23 (brs, 1H, H₁), 4.67 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₁), 4.31 (s, 1H, H₂), 1.21 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.10 (m, 1H, H₄ or H₅), 0.94-0.82 (m, 2H, H_{4'} or H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.1 (C₉), 143.2 (C_{Ph}), 142.5 (C_{Ph}), 140.8 (C_{Ph}), 138.4 (C_{Ph}), 138.1 (C_{Ph}), 136.7 (C_{Ph}), 133.2 (C_{Ph}), 129.4 (2C, C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 127.78 (C_{Ph}), 127.74 (C_{Ph}), 127.70 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}), 121.5 (C_{Ph}), 114.4 (C_{Ph}), 106.8 (C_{Ph}), 65.1 (C₂), 61.8 (C₁), 29.5 (C₃), 14.3 (C₄ or C₅), 11.7 (C₄ or C₅)

Conclusion générale

Cette thèse a porté sur deux thèmes qui ont pour point commun l'utilisation de cobalt comme catalyseur.

La première partie a traité de l'utilisation de réactifs de Grignard pour la fonctionnalisation d' α -haloamides catalysée par un système composé de CoCl_2 comme catalyseur et de XantPhos comme ligand. Cette réaction, facile à mettre en place, s'est montrée limitée aux amides tertiaires et sensible à l'encombrement stérique. Cependant, avec le même système catalytique, des réactifs de Grignard aromatiques, vinyliques et acétyléniques ont pu être utilisés pour fonctionnaliser les amides α -halogénés. Grâce à cette tolérance du système catalytique pour ces différents Grignard, une bibliothèque assez conséquente d'amides α -fonctionnalisés a été synthétisée. Néanmoins, la présence d'intermédiaires radicalaires, généralement observée en couplages croisés catalysés au cobalt, n'a pas pu être mise en évidence par cyclisation d'horloges radicalaires ou addition sur un inhibiteur radicalaire (Schéma 144).

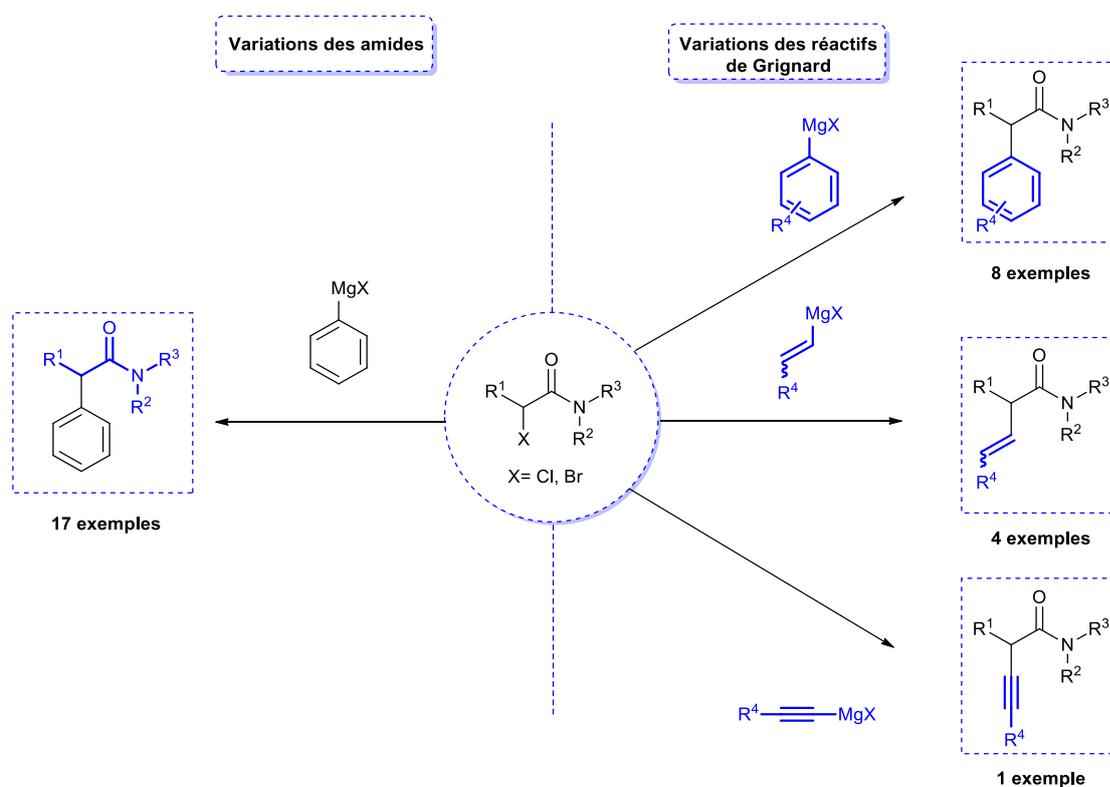
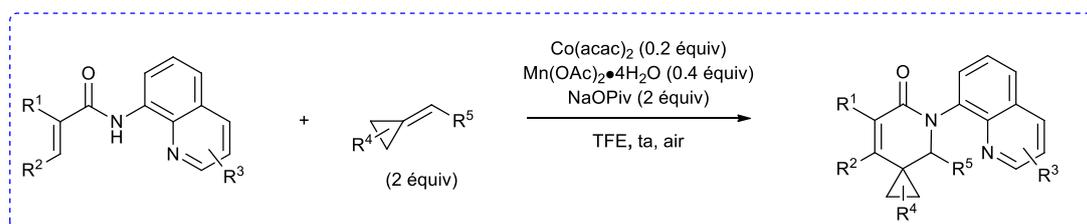


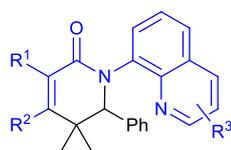
Schéma 144

La seconde partie a concerné l'aminoarylation d'alkylidène cyclopropanes par activation de liaison C—H par un système catalytique, inspiré des travaux de Daugulis, utilisant le $\text{Co}(\text{acac})_2$ comme catalyseur avec du $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ comme oxydant, de NaOPiv comme base en présence d'air avec des substrats benzamides comportant un groupement directeur bidentate de type 8-aminoquinoline. La réaction s'est montrée régiosélective et a permis d'obtenir des 3,4-dihydroisoquinolinones comportant un cyclopropane. Cependant, des difficultés ont été rencontrées lors de la purification des produits et l'utilisation d'un étalon interne a été nécessaire pour estimer des rendements. L'aminoarylation s'est limitée à des alkylidène cyclopropanes avec un groupement aromatique en α .

Néanmoins, les produits obtenus en une étape ont une structure originale difficilement accessible autrement en une étape (Schéma 145).

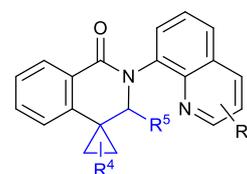


Variation des benzamides



11 exemples

Variation des alkylidène cyclopropanes



3 exemples

Schéma 145

Cette thèse a permis de montrer la réactivité des complexes de cobalt dans deux domaines de la catalyse que sont les couplages croisés et l'activation de liaison C—H. Ces catalyseurs simples, peu coûteux et commercialement disponibles se posent comme de réelles alternatives aux métaux généralement utilisés (palladium, nickel, cuivre, rhodium) car ils peuvent conduire des réactions faciles à mettre en œuvre dans des conditions douces.

Résumé

De grands progrès ont été réalisés ces cinquante dernières années en synthèse organique grâce au développement de la catalyse métallique. Parmi les différents métaux généralement utilisés, le cobalt se distingue car il est abondant, peu coûteux, peu toxique et car il offre une réactivité unique.

Dans ce contexte, deux types de réaction faisant appel à une catalyse au cobalt ont été plus particulièrement étudiés durant cette thèse, les couplages croisés et l'activation de liaison C—H.

Grâce à un sel de cobalt commercialement disponible et un ligand diphosphine, la fonctionnalisation d'amides α -halogénés par des réactifs de Grignard a été réalisée. Cette méthode, facile à mettre en place, s'est montrée générale car elle a permis de synthétiser une grande diversité d'amides α -fonctionnalisés par l'ajout de réactifs de Grignard de différentes natures (aromatiques, vinyliques et acétyléniques) en utilisant le même système catalytique.

Ensuite, un autre sel de cobalt a été impliqué dans l'activation de liaison C—H de benzamides pour réaliser l'aminoarylation d'alkylidènes cyclopropanes. Cette méthode, qui utilise des conditions douces, a permis d'accéder à des molécules polycycliques de structure originale.

Ces résultats obtenus dans deux domaines distincts de la catalyse ont pu montrer le potentiel de réactivité des sels de cobalt.

Mots Clés

Cobalt, couplages croisés, amides α -halogénés, réactifs de Grignard, aminoarylation, alkylidène cyclopropanes, activation de liaison C—H

Abstract

Organic synthesis has been making outstanding recent progress because of the use of transition-metal catalysis into laboratory routine. Among different metals involved in catalysis, cobalt is interesting because of its low cost and toxicity but also because of its unique reactivity.

During this thesis, cross-coupling and C—H bond activation reactions using cobalt complexes as catalysts were investigated.

A simple catalytic system composed of diphosphine ligand and a cost-effective cobalt salt allowed us to functionalize α -haloamides using Grignard reagents. A large variety of amides and Grignard reagents (aryl-, vinyl-, alkynyl-) were successfully tested, generating an interesting library of α -functionalized amides.

Moreover, simple cobalt salts were engaged in the activation of the C—H bond of benzamides for the aminoarylation of alkylidene cyclopropanes. Under mild conditions, original and polycyclic molecules were obtained in a single step.

These results obtained in two different domains treated in this thesis demonstrate the high potential of simple cobalt salt in catalysis.

Keywords

Cobalt, cross-coupling, α -haloamides, Grignard reagent, aminoarylation, alkylidene cyclopropanes, C—H bond activation