



HAL
open science

Couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques par activation de liaisons C(sp²)-OCH₃ catalysée par le nickel et Synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques optiquement actives par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés

Zeïna Neouchy

► **To cite this version:**

Zeïna Neouchy. Couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques par activation de liaisons C(sp²)-OCH₃ catalysée par le nickel et Synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques optiquement actives par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés. Chimie organique. Université Paris sciences et lettres, 2018. Français. NNT : 2018PSLET016 . tel-03456308

HAL Id: tel-03456308

<https://pastel.hal.science/tel-03456308>

Submitted on 30 Nov 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

Couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques par activation
de liaisons C(sp²)-OCH₃ catalysée par le nickel.

Synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques optiquement
actives par réarrangement de β-aminoalcools α-trifluorométhylés.

Ecole doctorale n°406

Chimie Moléculaire de Paris Centre

Spécialité Chimie Moléculaire

Soutenue par **Zeina NEOUCHY**
le 22 Novembre 2018

Dirigée par **Pr. Janine COSSY**

COMPOSITION DU JURY :

M. BRIGAUD Thierry
Université de Cergy Pontoise, Président

Mme COSSY Janine
ESPCI Paris, Directrice de thèse

Mme GOSMINI Corinne
Ecole Polytechnique, Rapporteur

M. VITALE Maxime
Chimie Paris Tech, Examineur

M. FERREY Vincent
SANOFI-AVENTIS, Examineur

M. GOMEZ PARDO Domingo
ESPCI Paris, Examineur



Remerciements

Pour commencer, j'aimerais remercier Pr. Thierry Brigaud, Dr. Corinne Gosmini, Dr. Maxime Vitale et Dr. Vincent Ferey pour avoir fait partie de mon jury de soutenance de thèse et pour avoir pris le temps de lire ce manuscrit et de juger mon travail.

Je remercie sincèrement le Pr. Janine Cossy qui m'a permis d'effectuer mon doctorat sous sa direction dans son laboratoire pendant ces trois années. Merci de m'avoir accordé votre confiance tout au long de ma thèse.

Je remercie également le Dr. Domingo Gomez Pardo pour m'avoir supervisé et conseillé au cours de ces trois ans. Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme au quotidien.

Je tiens à remercier tous les membres permanents du laboratoire. En particulier, Amandine pour sa sympathie, son écoute et ses conseils et Véronique pour sa gentillesse, j'ai été ravie d'encadrer les TP des premières années avec vous pendant quelques semaines; et mention spéciale à Christophe, pour tous ses conseils, pour avoir répondu à mes questions (parfois un peu bête...), pour partager ses connaissances aussi bien scientifiques que générales, de m'avoir encouragé, d'avoir contribué aux moments animés du laboratoire (déjeuners et autres!) et d'avoir pris du temps pour s'occuper des séminaires de rétrosynthèse.

Je souhaite remercier les gestionnaires en or : Isabelle et Hélène pour leur bonne humeur et leur bon boulot ! Merci aussi à Arthur pour le support informatique et pour sa bonne humeur pendant les TP.

Je remercie les anciens postdocs du laboratoire : Johan Fenneteau, Simon Specklin, Pierrick Lassalas, Thibault Alle, Morgan Joanneau, Aurélie Claraz ainsi que Marion Daniel, pour sa gentillesse, ses conseils et son enthousiasme pour les jeux de société, et l'adorable Parth Subramanian qui a découvert la culture occidentale (et l'alcool). Et aussi les postdocs actuels : Maria Russo, grazie mille for being so nice and adorable, it was nice to talk from time to time; Geoffrey Schwertz et Andrea Zanetti pour leur gentillesse et leurs conseils ; Bertrand et Mélanie bon courage pour votre postdoc !

Lorsque je suis arrivée au laboratoire, j'ai été accueillie dans la DGP Team composée de Gaël, Sarah, Thomas et Alexandra. Gaël, même si tu étais à la fin de ta thèse, j'ai été contente d'avoir interagit avec toi. Sarah, Thomas et Alexandra, merci pour toutes les choses qui font que j'ai eu plaisir à travailler avec vous: votre bonne humeur quotidienne, les discussions, vos conseils, votre aide et de m'avoir supporté!

Au passage, merci au petit Grégory, un stagiaire de M2 inoubliable, qui a contribué à la bonne ambiance aussi bien au sein de l'équipe que dans tous le laboratoire (et surtout les vendredis soir!). Enfin, Guillaume Masson, dernier arrivé, merci pour l'ambiance agréable au laboratoire pendant deux ans, c'était vraiment sympa de bosser avec toi, bon courage pour la fin de ta thèse avec le labo pour toi tout seul, je te souhaite le meilleur!

Ensuite, je remercie les anciens membres la CM Team que j'ai cotoyé: Florence, Guillaume E., Guillaume B. ainsi que les actuels doctorants qui m'ont bien supportée pendant les déjeuners: Alexandre, Aziz, Khalil (aka Khalilou) et Tomas, bon courage pour la fin de votre thèse. Et une pensée à Gauthier, stagiaire de M2, merci d'avoir contribué à la bonne ambiance au laboratoire.

Je remercie les membres de l'équipe des Guérinot : Ondine (aka Ondinette) et Claire (aka Clairounette) pour les discussions uniques ainsi qu'Etienne (Marcel) et Thomas avec qui j'ai apprécié d'avoir été au BOSS XVI à Bruxelles. Je remercie également les anciens membres, en particulier Baptiste et Laurine.

Je finirais par remercier ce qu'il reste de l'équipe des SA : Tao, 谢谢 最好的中国人 for teaching me some Chinese sentences and for the various discussions during the writing. I wish the best for your future because you deserve it! Merci à Marllon (ou plutôt « MARllooon »), revenu en postdoc, ça fait toujours plaisir de discuter avec toi, je te souhaite plein de résultats pendant ton postdoc! Et enfin merci Morgan de m'avoir supporté, écouté parler et, même si j'étais souvent frustrée par tes propos, de m'avoir fait rire.

Pour terminer, je ne pourrais pas oublier Martin. Je ne te remercierais jamais assez pour m'avoir épaulé au quotidien alors que tu avais aussi ta thèse à gérer! Un grand merci à tes parents et à Josette pour toute l'aide et le soutien qu'ils m'ont apporté.

Sommaire

Liste des Abréviations	7
Avant-propos	9
Introduction générale	11
Chapitre 1 : Couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques par activation de liaisons C(sp²)-OCH₃ catalysée par le nickel	13
1. Etude bibliographique	15
1.1. Introduction sur les couplages croisés catalysés par le nickel	15
1.1.1. Couplage croisé catalysés par le nickel.....	17
1.1.2. Partenaires électrophiles oxygénés.....	18
1.2. Activation des liaisons C(sp²)-O d'éthers d'alkyle par le nickel	21
1.2.1. Mécanisme général d'activation des liaisons C(sp ²)-O par le nickel.....	21
1.2.2. Activation de liaisons C(sp ²)-O d'alkoxyarènes.....	23
1.2.2.1. Couplage de Kumada-Corriu.....	23
1.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura	27
1.2.2.3. Couplage de Negishi	29
1.2.2.4. Autres couplages	29
1.2.3. Activation de liaisons C(sp ²)-O d'éthers d'alkyle vinyliques	33
1.2.3.1. Couplage de Kumada-Corriu.....	33
1.2.3.2. Couplage de Suzuki-Miyaura	37
1.2.3.3. Autre couplage	38
1.3. Bilan	39
2. Objectifs de l'étude	42
3. Résultats et Discussion	44
3.1. Synthèse des éthers d'énol méthyliques.....	44

3.1.1. Par réaction de Wittig.....	44
3.1.2. Synthèse d'éthers d'énol méthyliques de configuration (<i>E</i>).....	45
3.2. Etude du couplage	47
3.2.1. Faisabilité de la réaction	47
3.2.2. Etendues et limites du couplage.....	48
3.2.2.1. Les éthers d'énol méthyliques.....	48
3.2.2.2. Les réactifs de Grignard	51
3.2.2.3. Limites de la réaction.....	53
3.2.3. Etude du couplage avec des éthers d'énol méthyliques de configuration (<i>E</i>).....	58
3.2.3.1. Modification des conditions réactionnelles	58
3.2.3.1. Généralisation de la réaction	59
3.3. Synthèse d'un anti tumoral	60
3.4. Etudes mécanistiques	62
3.4.1. Mécanisme de la réaction de couplage	62
3.4.2. Stéréosélectivité de la réaction	63
3.4.3. Mécanismes de la réaction d'homocouplage	66
4. Conclusion.....	70
5. Perspectives	71
<u>Chapitre 1 : Partie Expérimentale</u>.....	73
1. General information	75
2. Synthesis of alkenyl methyl ethers by Wittig reaction	76
3. Synthesis of (<i>E</i>)-alkenyl methyl ethers.....	85
a. Synthesis of diphenylphosphine oxide derivatives	85
b. Synthesis of (<i>E</i>)-alkenyl methyl ethers by elimination reaction	92
4. Nickel-catalyzed Kumada-type coupling of alkenyl methyl ethers	95

Chapitre 2 : Synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques optiquement actives par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés.....119

1. Introduction120

2. Etude bibliographique127

2.1. Synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques.....127

2.1.1. Transformation de composés trifluorométhylés..... 127

2.1.1.1. A partir de nitronates α -trifluorométhylés..... 127

2.1.1.2. A partir d'amino-dithiocarbonates α -trifluorométhylés 128

2.1.1.3. Addition de nucléophiles sur des imines α -trifluorométhylées 129

2.1.1.4. Réduction d'imines et d'oximes α -trifluorométhylées..... 132

2.1.1.5. Amination réductrice de cétones α -trifluorométhylées..... 133

2.1.1.6. Ouverture d'aziridines et d'azétidines α -trifluorométhylées..... 134

2.1.1.7. A partir d'azétidinones trifluorométhylées 143

2.1.2. Introduction du groupement trifluorométhyle 144

2.1.2.1. Trifluorométhylation nucléophile d'imines 144

2.1.2.2. Trifluorométhylation nucléophile d'iminiums..... 154

2.1.2.3. Trifluorométhylation électrophile de composés nitrés..... 158

2.2. Bilan sur la synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques159

3. Objectifs de l'étude162

4. Résultats et discussion163

4.1. Préparation des β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement enrichis163

4.2. Synthèse d'amines α -trifluorométhylées par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés167

4.2.1. Etude sur un substrat modèle..... 167

4.2.1.1. Traitement par le DAST..... 167

4.2.1.2. Autres conditions réactionnelles 168

4.2.1.3. Etude de la stéréosélectivité du réarrangement..... 169

4.2.2. Généralisation du réarrangement	170
4.2.2.1. Utilisation du DAST	170
4.2.2.2. Synthèse de β -aminoalcools β -trifluorométhylés	171
4.2.3. Variation des nucléophiles.....	175
4.3. Transformation des produits obtenus	179
4.3.1. Hydrogénolyse	179
4.3.2. Couplage peptidique.....	179
5. Conclusion.....	181
6. Perspectives	182
<u>Chapitre 2</u> : Partie Expérimentale.....	183
1. General information	185
2. Preparation of the starting materials.....	186
a. Synthesis of <i>N,N</i> -dibenzylaminoalcohols	186
b. Swern oxidation	187
c. Trifluoromethylation reaction.....	190
3. Treatment with DAST	200
4. Rearrangement of β amino-α-trifluoromethyl alcohols	205
5. Hydrogenolysis of benzyl groups	232
6. Application to a peptidic coupling	235

Liste des Abréviations

Å	: angström
Ac	: acétyle
Alk	: alkyle
Ar	: aryle
β_n	: angle de morsure naturel
Bn	: benzyle
Bu	: butyle
<i>c</i>	: concentration
cal	: calorie
cat	: catalytique/catalyseur
Cbz	: carboxybenzyle
CCM	: chromatographie sur couche mince
cod	: cycloocta-1,5-diène
Cy	: cyclohexyle
DAST	: trifluorure de diéthylaminosulfure
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	: dichlorométhane
dcype	: 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DFT	: théorie de la fonctionnelle de la densité
DMPU	: 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
<i>dr</i>	: rapport diastéréoisomérique
<i>ee</i>	: excès énantiomérique
éq	: équation
équiv	: équivalent
<i>er</i>	: rapport énantiomérique
Et	: éthyle
EtOAc	: acétate d'éthyle
EtOH	: éthanol
GC/MS	: chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GP	: groupement protecteur
h	: heure
Het	: hétérocycle
HMDS	: bis(triméthylsilyl)amine
HMPA	: hexaméthylphosphoramide
HRMS	: spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i</i> -Bu	: isobutyle
ICy	: 1,3-dicyclohexylimidazol-2-ylidène
<i>i</i> Pr	: isopropyle
IPr	: 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	: infrarouge
<i>J</i>	: constante de couplage de spin
k	: kilo
KHMDS	: bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	: diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	: bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

<i>m</i>	: <i>mé</i> ta
M	: métal
[M]	: complexe métallique
Me	: méthyle
MeOH	: méthanol
min	: minute
MOM	: méthoxyméthyle
mp	: point de fusion (<i>melting point</i>)
NMM	: <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu	: nucléophile
<i>o</i>	: <i>ortho</i>
<i>p</i>	: <i>para</i>
PE	: éther de pétrole
Ph	: phényle
Phe	: phénylalanine
PMB	: paraméthoxybenzyle
PMP	: paraméthoxyphényle
Pr	: propyle
R	: groupement non défini
Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire
SFC	: chromatographie en phase supercritique
τ_c	: taux de conversion
ta	: température ambiante
<i>t</i> -AmOMe	: <i>tert</i> -amyl methyl ether
TBA	: tétrabutylammonium
TBAT	: difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBDMS	: <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
TDAE	: tétrakis(diméthylamino)éthylène
Tf	: triflate
TFA	: acide trifluoroacétique
Tf ₂ O	: anhydride triflique
TfOH	: acide triflique
THF	: tétrahydrofurane
TIPS	: triisopropylsilyle
TM	: tamis moléculaire
TMDS	: tétraméthylidisiloxane
TMS	: triméthylsilyle
TMSCF ₃	: trifluorométhyltriméthylsilane
Tol	: tolyle
Ts	: tosyle
TsOH	: acide paratoluènesulfonique
TTMPP	: tris(2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine

Avant-propos

Les composés présentés dans ce manuscrit seront numérotés de la façon suivante, selon leur ordre d'apparition dans le texte :

- Les numéros des molécules décrites dans les chapitres **1** et **2** seront précédés du chiffre **1** et **2**.
- Les numéros des molécules se rapportant à des résultats exposés dans la bibliographie seront précédés de la lettre **B** (**B1** pour le chapitre **1**, **B2** pour le chapitre **2**).
- Les molécules ou complexes métalliques correspondant à une structure-type seront désignés par une lettre dans l'ordre alphabétique.
- Les composés synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chaque chapitre.

Les schémas, figures et tableaux seront numérotés par ordre d'apparition croissant à partir de l'introduction générale.

Introduction générale

Le développement de méthodes de synthèse polyvalentes, simples à mettre en œuvre et utilisant des substrats de départ abondants a toujours été un enjeu important pour construire des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome afin d'accéder à des molécules d'intérêt (pharmaceutiques et phytosanitaires). Depuis plusieurs années, la mise au point de méthodes économiques en atomes, de stratégies efficaces (nombre d'étapes faible), ainsi que l'optimisation des procédés du point de vue énergétique et l'utilisation de matières premières renouvelables constituent un défi dans le cadre d'une « chimie verte ». Par exemple, dans le domaine des réactions métallo-catalysées, le remplacement du palladium, métal onéreux habituellement utilisé, par des métaux abondants, bon marché et peu toxiques (Cu, Fe, Ni, Co, Mn, Ag), acquiert de plus en plus d'importance.

En parallèle, la synthèse de synthons à haute valeur ajoutée à partir de composés naturels abondants, tels que les acides aminés (fond naturel chiral), représente une voie de choix pour le développement de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique et, en particulier, la mise au point de méthodes de synthèse pour accéder à des composés fluorés. En effet, il a été montré que certaines molécules bioactives fluorées étaient plus actives que leurs analogues non fluorés et qu'elles étaient plus résistantes face à la dégradation métabolique.

Dans le contexte d'une « chimie verte », nous nous sommes intéressés à la mise au point d'un système catalytique simple utilisant des métaux peu toxiques pour réaliser des réactions de couplage dans des conditions douces et, d'autre part, nous avons utilisé des molécules du fond naturel chiral, pour effectuer la synthèse de dérivés aminés fluorés. Ce manuscrit est divisé en deux chapitres traitant de deux sujets indépendants :

- Le premier chapitre est consacré au couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques avec des réactifs de Grignard catalysé par des sels de nickel (Schéma 1).

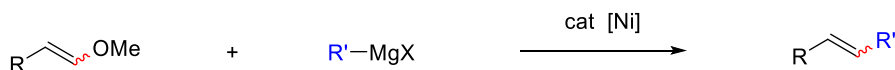


Schéma 1

- Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques optiquement enrichies *via* une réaction de réarrangement à partir de β -aminoalcools α -trifluorométhylés énantio-enrichis (Schéma 2).

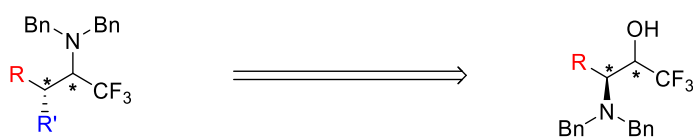


Schéma 2

CHAPITRE 1

**Couplage croisé d'éthers d'énol méthyliques par
activation de liaisons C(sp²)-OCH₃ catalysée par le nickel**

1. Etude bibliographique

En synthèse organique les couplages croisés métallo-catalysés font partie des méthodes les plus utilisées pour former des liaisons C(sp²)-carbone entre deux partenaires. Ces couplages sont réalisés entre un partenaire halogéné (X = I, Br, Cl) ou pseudo-halogéné (X = OTf) et un partenaire organométallique. Des complexes de palladium sont souvent utilisés comme catalyseurs,¹ cependant de nombreux protocoles ont été mis au point pour utiliser d'autres métaux de transition tels que le fer,² le manganèse,³ le cuivre,⁴ le cobalt,⁵ le platine⁶, l'argent⁷ ou encore le nickel⁸ (Schéma 3).

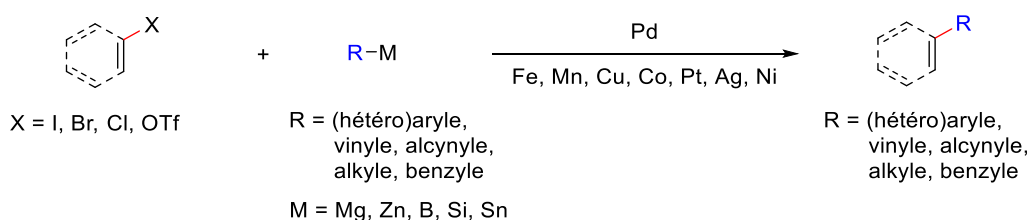


Schéma 3

1.1. Couplages croisés catalysés par le nickel

Depuis les années 1970, les catalyseurs au palladium ont été largement utilisés en raison de leur diversité, leur stabilité en conditions oxydantes et aqueuses, leur préparation facile et l'isolement des intermédiaires réactionnels lors d'études mécanistiques. Cependant, à l'heure actuelle, l'abondance du palladium a considérablement baissé et ce métal est très onéreux. De plus, le palladium est toxique et l'essor du concept d'une chimie respectueuse de l'environnement, «chimie verte», depuis une vingtaine d'années, a encouragé les chercheurs à utiliser des métaux de transition peu toxiques. Il est devenu important de développer des couplages croisés catalysés par d'autres métaux de transition que le palladium, et le nickel fait partie de ces métaux. Le nickel fait partie du groupe 10 du tableau périodique comme le palladium et le platine, mais il est plus abondant et donc économiquement plus abordable. En effet, lorsque l'on compare les prix de ces métaux par mole, le nickel est 3700 fois moins cher que le palladium et 6000 fois moins cher que le platine (Tableau 1).⁹ En plus de l'avantage économique, le nickel est plus électropositif que le palladium et le platine (échelle de Pauling : $\chi_{Ni} =$

¹ a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, Stang, P. J.), Wiley-VCH, New-York, **1998**. b) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, 2nd ed.; Wiley: New York, **2004**.

² Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489.

³ Cahiez, G.; Gager, O.; Lecomte, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5255–5256.

⁴ Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *42*, 205–228.

⁵ Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435–1462.

⁶ Bedford, R. B.; Hazelwood, S. L. *Organometallics* **2002**, *21*, 2599–2600.

⁷ Oshima, K.; Yorimitsu, H.; Someya, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3270–3272.

⁸ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.

⁹ Prix obtenus sur le site <https://www.quandl.com/collections/markets/metals> (08/06/18).

1,91 versus $\chi_{Pd} = \chi_{Pt} = 2,20$), ce qui entraîne une perte d'électrons plus facile autour du métal lors de l'addition oxydante¹⁰ tandis que l'élimination réductrice est plus difficile.¹¹ Lorsque le nickel est lié à un atome de carbone, l'énergie de dissociation (D_0) de la liaison Ni-C est plus faible que celles des liaisons Pd-C et Pt-C ce qui rend les complexes de nickel plus réactifs (Tableau 1).¹²

Métal de transition (forme élémentaire)	Nickel (Ni)	Palladium (Pd)	Platine (Pt)
Prix (US\$/mol)	0,94	3478.72	5666.66
Liaison M-C	Ni-C	Pd-C	Pt-C
D_0 (kcal/mol)	38.0–51.1	48.3–55.2	60.8–66.5

Tableau 1

Grâce à ses caractéristiques, le nickel permet d'activer une plus large gamme de partenaires électrophiles dans les couplages croisés. Contrairement au palladium, le nickel est un métal de choix pour réaliser des couplages croisés impliquant des électrophiles dérivés de phénols et d'énols¹³ ainsi que des nitriles aromatiques¹⁴ ou encore des fluorures aromatiques¹⁵ (Figure 1).

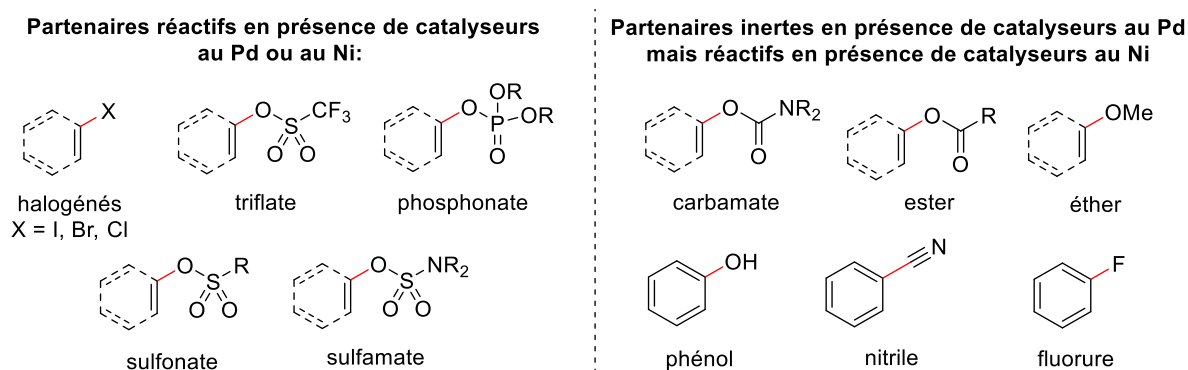


Figure 1

¹⁰ Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319–6332.

¹¹ Lanni, E. L.; McNeil, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16573–16579.

¹² Anakinov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964–1971.

¹³ Sélection de revues : a) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486–1495. b) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416. c) Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1728–1759. d) Mesganaw, T.; Garg, N. K. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 29–39. e) Tobisu, M.; Chatani, N. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 35–54. f) Cornella, J.; Zarate, C.; Martin, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081–8097. g) Su, B.; Cao, Z.-C.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886–896. h) Tobisu, M.; Chatani, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717–1726. i) Zeng, H.; Qiu, Z.; Domínguez-Huerta, A.; Hearne, Z.; Chen, Z.; Li, C.-J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 510–519.

¹⁴ a) Garcia, J. J.; Brunkan, N. M.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9547–9555. b) Schaub, T.; Doring, C.; Radius, U. *Dalton Trans.* **2007**, 1993–2002. c) Yu, D.-G.; Yu, M.; Guan, B.-T.; Li, B.-J.; Zheng, Y.; Wu, Z.-H.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3374–3377.

¹⁵ a) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119–2183. b) Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9590–9599. c) Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505–19511.

Les couplages croisés pallado-catalysés reposent principalement sur un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II) *via* un mécanisme non-radicalaire. En revanche, comme le nickel peut présenter plusieurs états d'oxydation (0, +I, +II, +III, +IV) et même si les cycles catalytiques Ni(0)/Ni(II) sont largement répandus, les états Ni(I) et Ni(III) sont facilement accessibles et différents modes de réactivité impliquant des processus radicalaires sont possibles. Ainsi, il existe plusieurs types de transformations basés sur des cycles catalytiques Ni(I)/Ni(III), Ni(0)/Ni(II)/Ni(I) ou sur un état Ni(I) durant la totalité du cycle.¹⁶

1.1.1. Couplages croisés catalysés par le nickel

Plusieurs types de couplages croisés C(sp²)-C catalysés par le nickel ont été développés en utilisant des partenaires électrophiles halogénés et différents partenaires organométalliques.¹⁷ C'est ainsi que, les halogénures d'aryle et de vinyle (X = Br, Cl, F) peuvent être engagés dans des couplages de type Kumada-Corriu (RMgX'),¹⁸ Negishi (RZnX')¹⁹ et Suzuki-Miyaura (RBZ₂)²⁰ (Schéma 4).

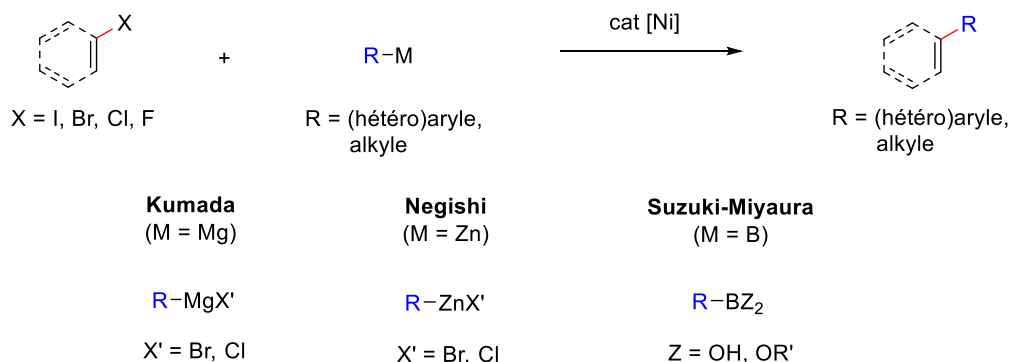


Schéma 4

Malgré leur utilisation prépondérante due à leur grande réactivité, les électrophiles halogénés n'en restent pas moins génotoxiques et leur synthèse, parfois difficile, implique généralement des composés toxiques et dangereux.²¹ De plus, après une réaction de couplage, ils génèrent des sels

¹⁶ Cornella, J.; Gómez-Bengoa, E.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1997–2009.

¹⁷ Sélections de revues récentes : a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1370. b) Lin, C.-Y.; Power, P. P. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5347–5399. c) Magano, J.; Monfette, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120–3123.

¹⁸ a) Yoshikai, N.; Mashima, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17978–17979. b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.-I.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958–1969. c) Shi, H.; Dai, W.; Wang, B.; Cao, S. *Organometallics* **2018**, *37*, 459–463. d) Xu, Y.-C.; Zhang, J.; Sun, H.-M.; Shen, Q.; Zhang, Y. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8437–8445.

¹⁹ a) Phapale, V. B.; Càrdenas, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607. b) Mastalir, M.; Kirchner, K. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 105–109.

²⁰ a) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298. b) Chen, X.; Ke, H.; Zou, G. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 379–385. c) Handa, S.; Slack, E. D.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11994–11998. d) Ge, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837–12841. e) Mastalir, M.; Stöger, B.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3186–3189.

²¹ a) De La Mare, P. D. B. *Electrophilic Halogenation*, Cambridge University Press, New York, 1976. b) Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251–277.

métalliques halogénés de haut poids moléculaire dangereux pour l'environnement, difficiles à traiter et à éliminer. Ces inconvénients ont donc amené les chimistes organiciens à remplacer les dérivés halogénés par d'autres partenaires, activables par un métal de transition, respectueux de l'environnement et dont la préparation peut être effectuée à partir de composés non toxiques et aisément accessibles.

1.1.2. Partenaires électrophiles oxygénés

Dans l'optique d'une chimie plus respectueuse de l'environnement et plus économique, de plus en plus d'importance est accordée au développement de méthodes permettant de remplacer les partenaires électrophiles halogénés par des partenaires oxygénés. Parmi ces partenaires, les dérivés de phénols et d'énols sont très attractifs grâce à leur faible toxicité et à leur grande accessibilité. En effet, à partir de la fonction alcool, il est possible d'avoir accès à une variété de groupements fonctionnels oxygénés tels que des phosphonates, des sulfonates, des carboxylates et plus particulièrement des éthers d'alkyle qui sont plus « verts » que les dérivés halogénés (Schéma 5).

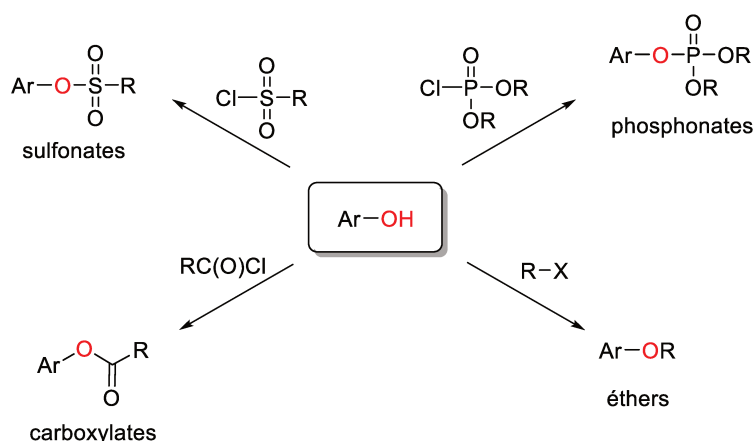


Schéma 5

Les partenaires électrophiles oxygénés sont moins réactifs que les partenaires halogénés, ce qui rend la mise au point des méthodes de couplage plus difficile. En effet, lorsqu'on considère l'énergie de dissociation de liaison (D_0) C-O, elle est plus importante pour celle d'une liaison C-X ($X = I, Br$). Ces données indiquent que, d'un point de vue thermodynamique, il est difficile de rompre de manière homolytique une liaison Ar-O, et donc d'y insérer un métal de transition (Figure 2).²² Signalons que pour les partenaires oxygénés, il existe une autre possibilité de coupure au niveau du groupement fonctionnel (éther, acétate ou hydroxyle). Pour un même groupement, la D_0 de la liaison ArO-C, ArO-C(O) ou ArO-H est inférieure à celle de la liaison Ar-O ce qui implique que l'insertion d'un métal est possible dans cette liaison et donc que des réactions secondaires peuvent avoir lieu lors du

²² Pedley, J. B.; Naylor, R. D.; Kirby, S. P. *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2nd ed.; Chapman and Hall: New York, 1986.

couplage. Par conséquent, le développement de systèmes catalytiques permettant la fonctionnalisation sélective des liaisons C(sp²)-O représente un véritable défi.

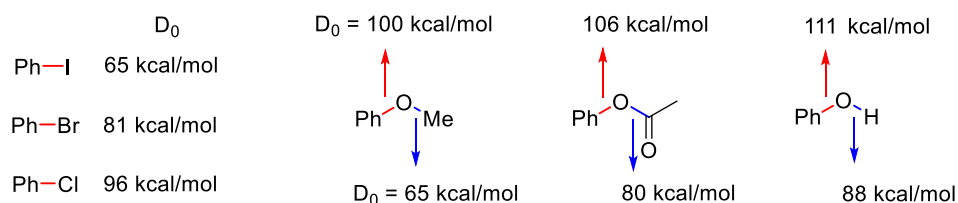


Figure 2

Différents groupements oxygénés peuvent être utilisés dans des couplages croisés catalysés et il est possible de les regrouper selon leur réactivité vis-à-vis du nickel. Cette réactivité correspond à la facilité d'insertion du métal dans la liaison C-O, et au pouvoir nucléofuge des groupements oxygénés : triflates, phosphonates/sulfonates/sulfamates, carboxylates/carbamates et éthers (Figure 3).²³ Les premières fonctions oxygénées à avoir été utilisées dans les couplages sont les triflates,²⁴ qualifiés de composés « pseudo-halogénés » en raison du pouvoir électro-attracteur du groupe trifluorométhylsulfonyl qui rend leur réactivité comparable à celle de leurs homologues bromés dans les couplages croisés métallo-catalysés.²⁵ Cependant, ces composés sont relativement instables et leur synthèse nécessite souvent l'utilisation de réactifs coûteux, tel que la *N,N*-bis(trifluorométhylsulfonyl)aniline. Les sulfonates et les phosphonates sont les partenaires électrophiles les plus utilisés dans les couplages croisés. Ils sont plus stables que les triflates et leur réactivité vis-à-vis des métaux de transition est similaire aux dérivés chlorés.²⁶ Néanmoins, ces composés génèrent des quantités stœchiométriques de déchets soufrés ou phosphorés de haut poids moléculaire. D'autres partenaires moins réactifs que les précédents ont également été utilisés tels que les carbamates et les esters.²⁷

²³ Sélection de revues récentes sur la catalyse au nickel : a) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30. b) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature*, **2014**, *509*, 299–309. Pour une comparaison des réactivités de différents dérivés de phénols sous une catalyse au nickel, voir : c) Leowanawat, P.; Zhang, N.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1018–1025.

²⁴ Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630–4632.

²⁵ Pour des exemples récents utilisant des triflates comme substrats, voir : a) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158–1174. b) Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217–8225. c) Lee, D.-Y.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1169–1172.

²⁶ Pour des exemples récents de couplages croisés catalysés au nickel utilisant des phosphonates, voir : a) Hansen, A. L.; Ebran, J.-P.; Gogsig, T. M.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2006**, 4137–4139. b) Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4991–4994. Pour des exemples récents de couplages croisés catalysés au nickel utilisant des sulfonates ou sulfamates, voir : c) Macklin, T. K.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2519–2522. d) Tu, T.; Mao, H.; Herbert, C.; Xu, M.; Dötz, K. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7796–7798. e) Molander, G. A.; Beaumard, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4022–4025.

²⁷ Pour des exemples récents de couplages croisés catalysés au nickel utilisant des carbamates et esters, voir : a) Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468–14470. b) Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422–14423. c) Porée, F.-H.; Clavel, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7553–7556. d) Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1588–1594. e) Sun, C.-L.; Wang, Y.; Zhou, X.; Wu, Z.-H.; Li, B.-J.;

Malheureusement l'utilisation des esters est limitée à cause de leur réactivité vis-à-vis des partenaires organométalliques utilisés qui sont en général très nucléophiles tels que les réactifs de Grignard, pouvant ainsi concurrencer le couplage. Signalons que les partenaires les moins réactifs vis-à-vis du nickel, mais les plus intéressants, sont les éthers. Les éthers silylés aromatiques ou vinyliques sont faciles à synthétiser mais ils sont peu utilisés comme partenaires dans les couplages croisés catalysés par le nickel. De plus, le choix de ces éthers silylés aromatiques ne permet pas d'éviter la génération de déchets de haut poids moléculaire.²⁸ En revanche, l'utilisation d'éthers d'alkyle aromatiques ou vinyliques représente une alternative intéressante. En effet, ces éthers d'alkyle sont faciles d'accès et génèrent des déchets de faible poids moléculaire.

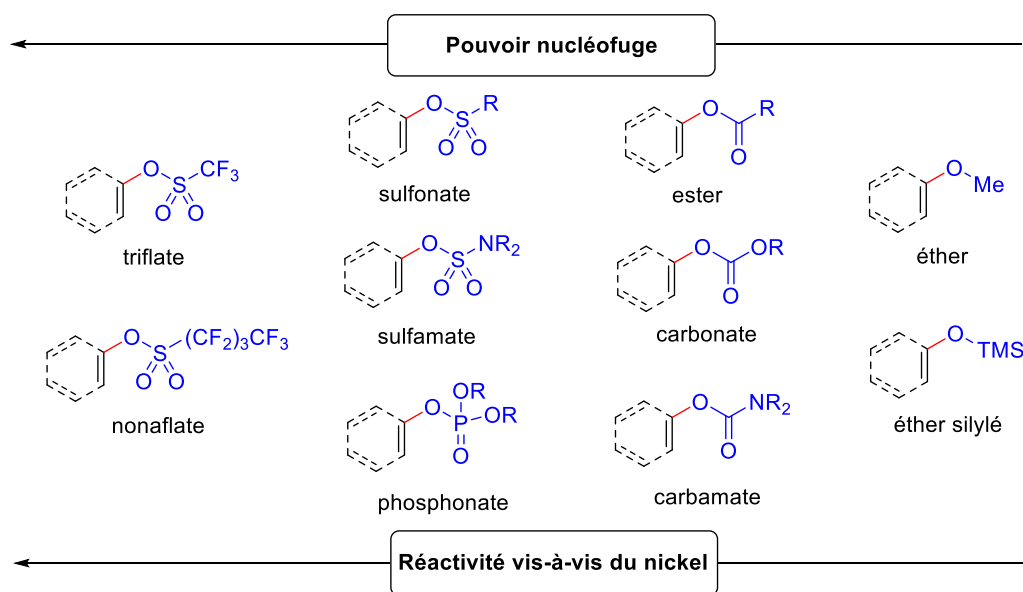


Figure 3

Dans cette partie bibliographique, seule la formation de liaisons C(sp²)-C par couplage croisé catalysé par le nickel entre des éthers d'alkyle aromatiques ou vinyliques et des partenaires organométalliques sera rapportée.¹³

Guan, B.-T.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5844–5847. f) Li, B.-J.; Li, Y.-Z.; Lu, X.-Y.; Liu, J.; Guan, B.-T.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10124–10127.

²⁸ a) Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915–3918. b) Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. Tingoli, M. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894–4899. c) Dankwardt, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428–2432. d) Guan, B.-T.; Xiang, S.-K.; Wu, T.; Sun, Z.-P.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2008**, 1437–1439. e) Zhao, F.; Yu, D.-G.; Zhu, R.-Y.; Xi, Z.; Shi, Z.-J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1001–1003.

1.2. Activation des liaisons C(sp²)-O d'éthers d'alkyle par le nickel

1.2.1. Mécanisme général d'activation des liaisons C(sp²)-O par le nickel

Le mécanisme des couplages croisés métallo-catalysés impliquant, des partenaires électrophiles oxygénés, est généralement similaire à celui des composés halogénés. Dans le cas d'une catalyse au nickel, le couplage croisé est basé sur un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) faisant intervenir trois grandes étapes élémentaires : **addition oxydante** (augmentation de l'état d'oxydation du métal de 0 à +II), **transmétallation** (ou échange de ligands) et **élimination réductrice** (diminution de l'état d'oxydation du métal de +II à 0). Sachant que si un catalyseur de Ni(II) est utilisé, il doit être réduit *in situ* par le partenaire organométallique pour donner un complexe de Ni(0), qui sera l'espèce catalytique active nécessaire au couplage croisé.

Dans un mécanisme de type neutre, la première étape est une addition oxydante qui implique l'insertion de l'espèce catalytique active Ni(0)L_n dans la liaison C-O du substrat oxygéné. Lors de cette étape, le Ni(0) s'oxyde en Ni(II) en donnant deux de ses électrons *d* au carbone et à l'oxygène pour former deux liaisons de coordination générant ainsi le complexe intermédiaire **B1.2** (Schéma 6a). L'étape suivante met en jeu une transmétallation, entre l'espèce **B1.2** et un partenaire organométallique R-M permettant de former le complexe de Ni(II) **B1.3** et un sel métallique M-OR'. La dernière étape est une élimination réductrice, au cours de laquelle le nickel, à l'état d'oxydation +II dans le complexe **B1.3**, est réduit entraînant la formation du produit de couplage **B1.4** et la régénération de l'espèce catalytique **B1.1**. Cependant, il existe très peu de preuves expérimentales ou théoriques permettant de valider chaque étape de ce cycle catalytique, en particulier celui de l'addition oxydante. Récemment, le groupe d'Itami a pu isoler et caractériser pour la première fois un complexe de Ni(II) de type Ar-Ni(II)-OC(O)R, obtenu par addition oxydante de Ni(0) dans la liaison Ar-O d'un ester aromatique.²⁹

Il est également possible de proposer un autre mécanisme de type «anionique» rendant compte du couplage croisé catalysé par le nickel, faisant intervenir un partenaire organométallique très réactif tel qu'un réactif de Grignard RMgX. Du fait de sa forte nucléophilie, le partenaire organométallique R-M attaquerait l'espèce catalytique active **B1.1** pour conduire à un «ate» complexe de nickel **B1.5** dans lequel le nickel garderait son état d'oxydation initial et aurait une densité électronique plus importante. La nature anionique de ce complexe le rendrait plus réactif pour effectuer l'addition oxydante dans la liaison C-O du partenaire électrophile oxygéné (Schéma 6b).³⁰

²⁹ Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387.

³⁰ Revue pionnière sur la formation de complexes ate de Ni(0) : a) Wilke, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 185–206. Exemples représentatifs : b) Poerschke, K. R.; Klaus, J.; Wilke, G.; Benn, R.; Mynott, R.; Goddard, R.; Krueger, C. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 275–297. c) Kaschube, W.; Pörschke, K.-R.; Angermund, K.; Krüger, C.; Wilke,

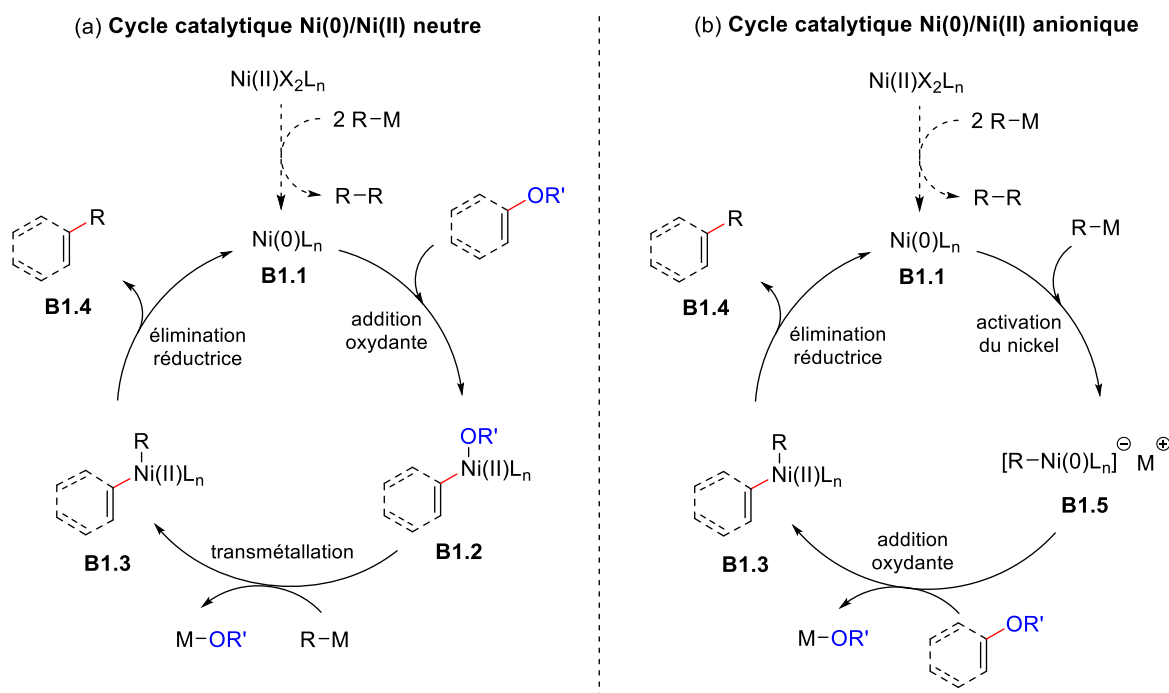


Schéma 6

Au cours de certains couplages croisés, l'addition oxydante pourrait être facilitée par la présence d'un acide de Lewis (AL) (généralement un organomagnésien ou un organoaluminique) présent dans le milieu réactionnel. En effet, l'activation du partenaire oxygéné par l'acide de Lewis diminuerait l'énergie d'activation nécessaire à la rupture de la liaison C-O et permettrait donc au nickel de s'insérer facilement dans la liaison C-O (Schéma 7).³¹

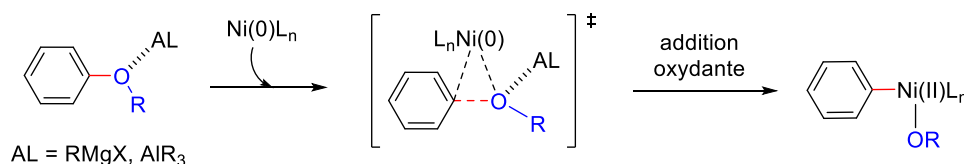


Schéma 7

Signalons que des travaux récents ont montré que l'insertion du Ni(0) dans une liaison C-O pourrait se faire *via* un complexe π de Ni(0) d'hapticité η^2 , obtenue par coordination du catalyseur métallique par le système π de l'aromatique. La migration du métal par équilibre entre les différentes formes du complexe π faciliterait ainsi l'addition oxydante du Ni dans la liaison C-hétéroatome (O, X) et elle serait

G. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1921–1929. d) Campora, J.; Reyes, M. L.; Hackl, T.; Monge, A.; Ruiz, C. *Organometallics* **2000**, *19*, 2950–2952. e) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554. Pour une étude théorique sur l'activation de liaisons C-OMe par des complexes ate de Ni(0), voir : f) Ogawa, H.; Minami, H.; Ozaki, T.; Komagawa, S.; Wang, C.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13904–13908.

³¹ Sélection de couplages croisés impliquant une catalyse au nickel assistée par un acide de Lewis : a) Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9590–9599. b) Nakao, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 731–745. c) Cornella, J.; Martin, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6298–6301. d) Liu, X.; Hsiao, C.-C.; Kalvet, I.; Leiendecker, M.; Guo, L.; Schoenebeck, F.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6093–6098.

d'autant plus favorisée que le système π serait riche en électrons (Schéma 8).³² Ce mode d'insertion du nickel dans des liaisons C-O peu réactives, telle que la liaison C-OMe, serait plus important que dans les liaisons C-X.

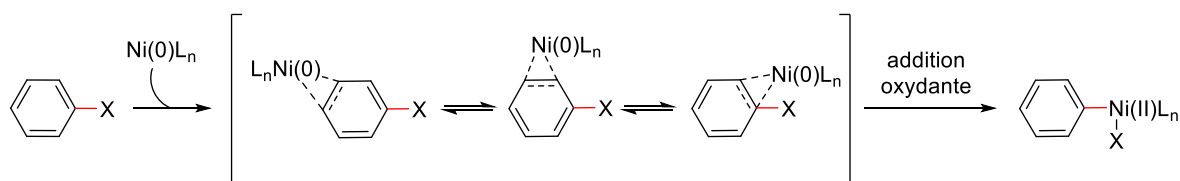


Schéma 8

1.2.2. Activation de liaisons C(sp²)-O d'alkoxyarènes

1.2.2.1. Couplage de Kumada-Corriu

Les premiers exemples de couplage croisé de méthoxyarènes avec des réactifs de Grignard ont été rapportés en 1979 par Wenkert *et al.* en utilisant le catalyseur NiCl₂(PPh₃)₂.³³ Le couplage croisé entre un méthoxyarène et le bromure de phénylmagnésium a pu être réalisé avec des rendements compris entre 30% et 77% (Schéma 9). En partant de l' α - et du β -méthoxynaphtalène, les produits **B1.7a** et **B1.7b** ont été obtenus avec de bons rendements. Lorsque le naphthalène est substitué par deux groupements méthoxy, le bis couplage sur les deux groupements méthoxy s'est avéré peu efficace puisque **B1.7c** n'a été isolé qu'avec un rendement modeste de 45%. De plus, l'utilisation de dérivés méthoxybenzène, moins réactifs que les dérivés méthoxynaphtalènes, n'a permis d'obtenir les produits désirés **B1.7d** et **B1.7e** qu'avec de faibles rendements.

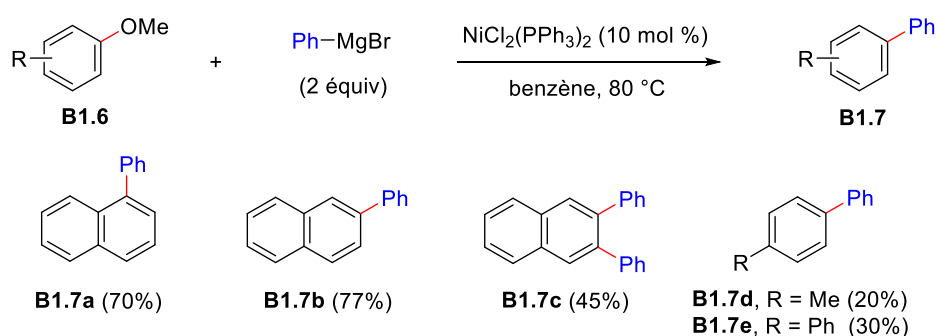


Schéma 9

A partir de 2004, les méthodes de couplage croisé de méthoxyarènes catalysées par le nickel ont commencé à prendre de l'importance. Suite à un résultat rapporté par l'équipe de Dankwardt qui

³² Sélection d'exemples de réactions catalysées au nickel faisant intervenir la formation de π -complexes de Ni(0) : a) Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15258–15259. b) Li, T.; Garcia, J. J.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2010**, *29*, 2430–2445. c) Bryan, Z. J.; McNeil, A. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1620–1624. d) Sontag, S. K.; Bilbrey, J. A.; Huddleston, N. E.; Sheppard, G. E.; Allen, W. D.; Locklin, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1836–1841.

³³ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246–2247.

concerne un couplage croisé d'alkoxyarènes avec des aryles Grignard, utilisant les complexes $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$, $\text{NiCl}_2(\text{PhPCy}_2)_2$ et $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$ dans des solvants éthers,^{28c} plusieurs groupements alkoxy ont été impliqués dans des couplages croisés tels que des groupements méthoxy, éthoxy et alkoxy fonctionnalisés. Cette méthode tolère des alkoxyarènes dont le cycle aromatique est enrichi ou appauvri en électrons, ce qui permet d'accéder à des composés biaryliques **B1.9** avec de bons rendements (61–93%) (Schéma 10). Il faut noter que le produit **B1.9c**, contenant deux groupements hydroxyles libres, a été obtenu à partir du 4-chromanol avec un rendement de 80% via un processus d'addition oxydante/ouverture de l'hétérocycle.

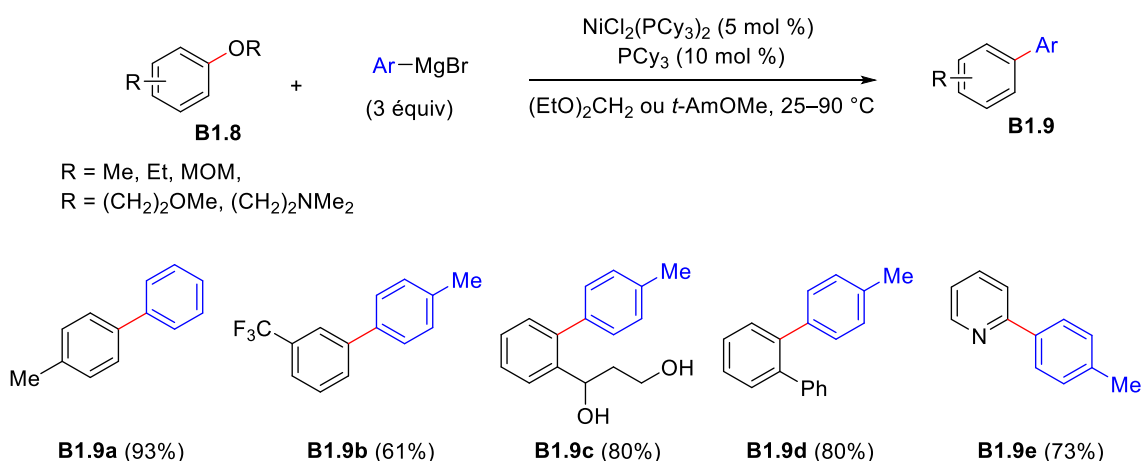


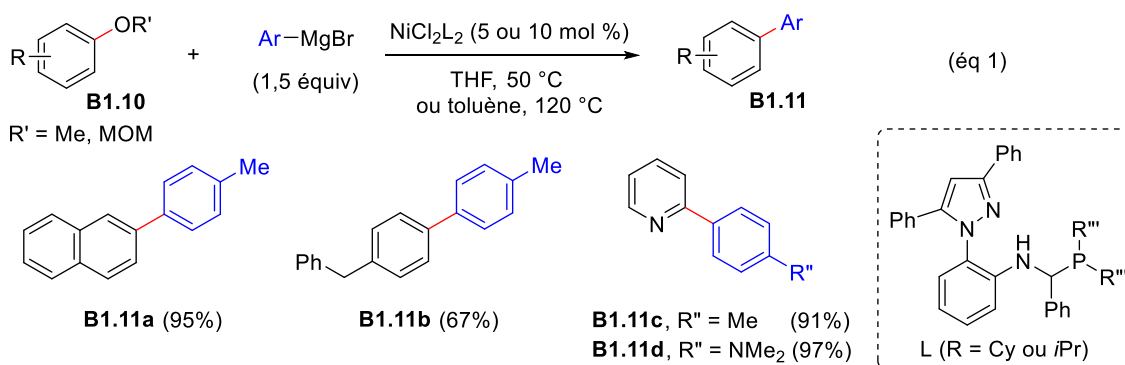
Schéma 10

D'autres méthodes de couplage utilisant des ligands plus complexes ont été rapportées dans la bibliographie. En 2011, Wang *et al.* ont mis au point des conditions réactionnelles mettant en jeu un complexe de nickel complexé par des ligands monodentates L, de type pyrazole amino phosphines, stériquement encombrés et riches en électrons. Ce système catalytique a permis de coupler une variété d'(hétéro)aryles éthers avec différents aryles Grignard (Schéma 11, éq 1).³⁴ De plus, un complexe de Ni(II) comportant le ligand IPr de type NHC (carbène N-hétérocyclique) a été utilisé par le groupe de Nicasio pour réaliser le couplage de méthoxyarènes avec des aryles Grignard. Cette méthode s'est montrée très efficace pour réaliser l'arylation d'éthers méthyliques riches et pauvres en électrons (Schéma 11, éq 2).³⁵

³⁴ Xie, L. G.; Wang, Z.-X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4972–4975.

³⁵ Iglesias, M. J.; Prieto, A.; Nicasio, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4318–4321.

Wang *et al.* (2011)



Nicasio *et al.* (2012)

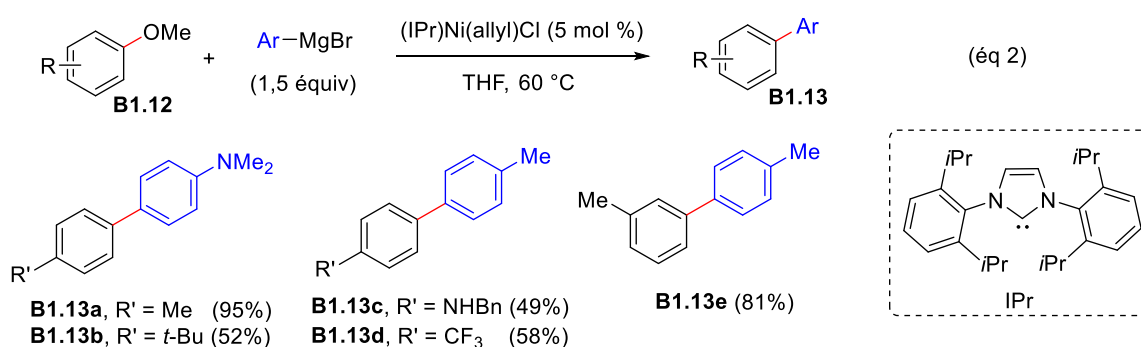


Schéma 11

Depuis les travaux de Wenkert, différents systèmes catalytiques ont été développés pour réaliser l'arylation d'aryle éthers par couplage de Kumada-Corriu catalysé par le nickel. Cependant, peu de méthodes ont été rapportées pour réaliser l'alkylation et l'alcynylation d'alkoxyarènes en utilisant des réactifs de Grignard. En 2008, le groupe de Shi a utilisé le bromure de méthylmagnésium pour réaliser le couplage croisé de différents éthers d'alkyle aromatiques catalysé par un complexe de Ni(II) [NiCl₂(PCy₃)₂]. Les produits benzéniques et naphthalénique **B1.15** ont pu être obtenus avec de bons rendements (62–96%). Malgré la variété d'éthers d'alkyle, la méthode de couplage reste limitée aux composés très peu fonctionnalisés ainsi qu'à l'utilisation d'un unique réactif de Grignard, le bromure de méthylmagnésium (Schéma 12).^{28d}

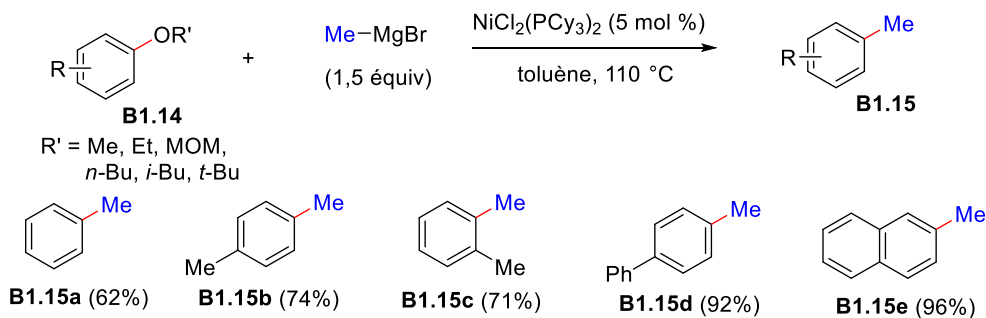
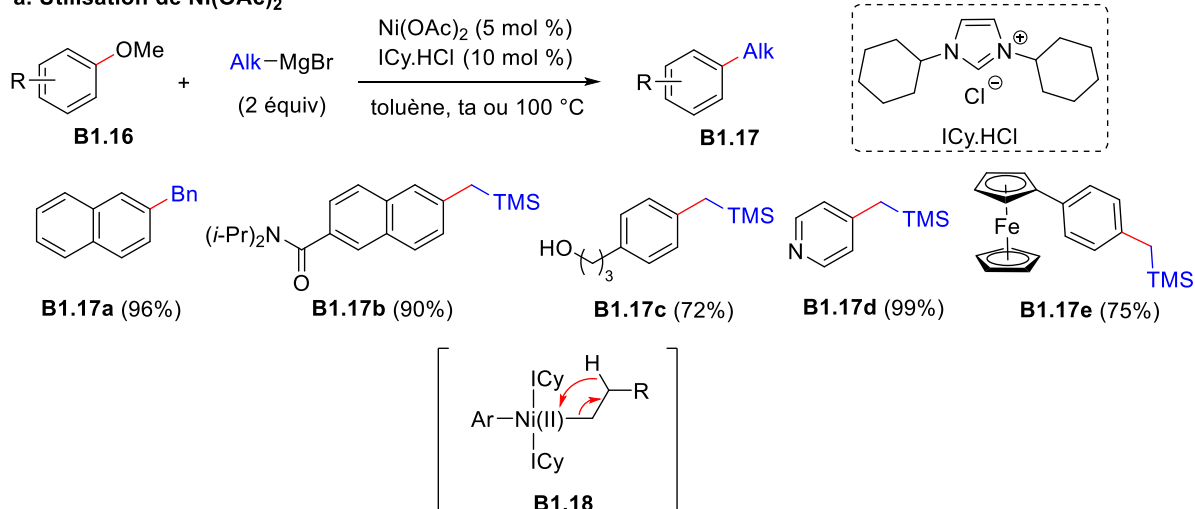


Schéma 12

Très récemment, Chatani *et al.* ont développé un couplage croisé de type Kumada-Corriu pour l'alkylation de méthoxyarènes catalysés par deux complexes de nickel différents. Le couplage croisé impliquant le complexe Ni(OAc)₂ et le ligand ICy.HCl a permis d'utiliser une large gamme d'aryle méthyl éthers fonctionnalisés **B1.16** avec une tolérance de groupements fonctionnels variés (alcool, amide, ferrocène) (Schéma 13a).³⁶ Néanmoins, l'utilisation d'alkyles Grignard possédant un hydrogène en β n'est pas compatible avec les conditions de couplage à cause d'une β-élimination intervenant sur le complexe intermédiaire **B1.18** conduisant à des sous-produits de réduction.

Par la suite, un autre protocole d'alkylation a été développé par le même groupe. Cette fois, un complexe de nickel(0), Ni(cod)₂ a été utilisé ainsi qu'un ligand phosphine bidentate classique (dcype). Les réactifs de Grignard utilisés sont principalement des iodures d'alkylmagnésium (AlkMgI). Signalons que leurs homologues chlorés et bromés ont conduit à des conversions incomplètes du substrat de départ ainsi qu'à l'obtention de produits de réduction. L'étude du champ d'application a été réalisée avec différents méthoxyarènes et plusieurs iodures d'alkylmagnésium ce qui a permis d'obtenir les produits **B1.20** diversement fonctionnalisés (Schéma 13b).³⁷

a. Utilisation de Ni(OAc)₂



b. Utilisation de Ni(cod)₂

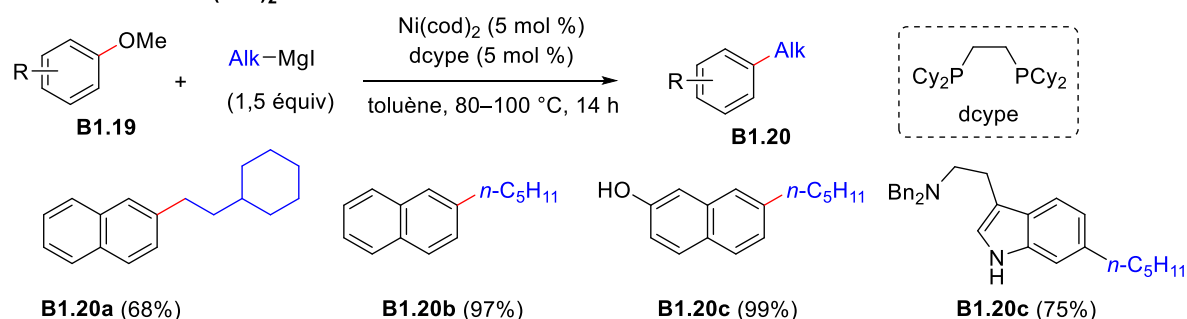


Schéma 13

³⁶ Tobisu, M.; Takahira, T.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352–4355.

³⁷ Tobisu, M.; Takahira, T.; Morioka, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6711–6714.

Après avoir démontré l'efficacité des couplages croisés entre des méthoxyarènes et des réactifs de Grignard aliphatiques, utilisant soit un système Ni(II)/ligand NHC soit un système Ni(0)/ligand NHC, le groupe a poursuivi son étude en mettant au point des conditions utilisant le système Ni(0)/ligand NHC afin d'effectuer des alcynylations. C'est ainsi qu'en utilisant du Ni(cod)₂ et le ligand NHC (ICy.HCl), le couplage croisé a pu être réalisé entre différents éthers d'alkyle aromatiques et le réactif de Grignard acétylénique **B1.22** (Schéma 14).³⁸ Malgré la variété de produits **B1.23** obtenus, une limite de la méthode est apparue avec le *p*-fluorométhoxybenzène et le *p*-méthoxybenzonnitrile. Les auteurs ont montré que dans ces conditions, la présence d'un atome de fluor ou d'une fonction nitrile sur l'alkoxyarène n'était pas tolérée car d'une part les produits désirés ne sont pas formés et d'autre part des sous-produits sont obtenus.

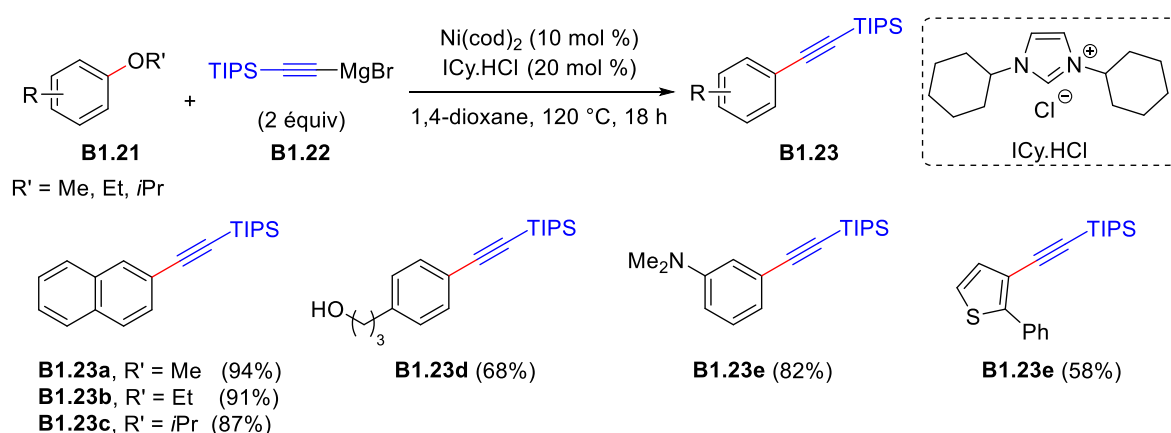


Schéma 14

1.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage croisé métallo-catalysé de type Suzuki-Miyaura impliquant des organoboranes est très utilisé car il est plus chimiosélectif que le couplage croisé de type Kumada-Corriu qui utilise des réactifs de Grignard. Cependant, le premier exemple de couplage catalysé au nickel entre des éthers aromatiques et des organoboranes n'a été publié qu'en 2008. L'équipe de Chatani a développé une méthode de couplage croisé entre des éthers méthyliques aromatiques et des esters boroniques aromatiques en présence de Ni(cod)₂, d'un ligand phosphine (PCy₃) et d'une base (CsF) pour donner les produits attendus **B1.25** (Schéma 15).³⁹ Cette réaction permet d'obtenir des composés biaryliques possédant des fonctions électrophiles (cétones, esters), nucléophiles (amines) ou un groupement trifluorométhyle. En revanche, les méthoxyarènes pouvant être impliqués dans le couplage sont limités par rapport à ceux pouvant être impliqués dans un couplage de type Kumada-Corriu.

³⁸ Tobisu, M.; Takahira, T.; Ohtsuki, A.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 680–683.

³⁹ Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866–4869.

L'espèce catalytique de Ni(0) étant probablement moins réactive, l'addition oxydante dans des méthoxyarènes est plus difficile.

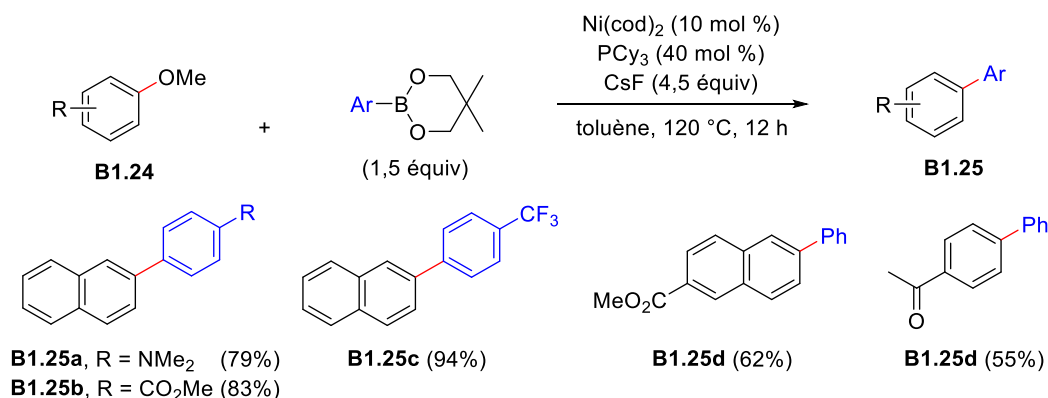


Schéma 15

Par la suite, le même groupe a publié une autre méthode de couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par le Ni(cod)₂ en utilisant non plus un ligand phosphine mais le ligand NHC, ICy.HCl, et deux équivalents de CsF en tant que base (Schéma 16).⁴⁰ Dans ces conditions, le couplage d'éthers méthyliques aromatiques avec des esters boroniques s'est montré efficace et a permis d'obtenir divers composés biaryliques ainsi que des produits contenant des hétérocycles aromatiques tels que **B1.27c** et **B1.27d**. Récemment, des études DFT ont été menées afin d'élucider le mécanisme de couplage.⁴¹ Les calculs DFT ont montré que l'addition oxydante est l'étape déterminante de la réaction. Cependant, avec l'utilisation du ligand ICy.HCl, cette étape devient plus favorable car la barrière énergétique est plus faible qu'avec l'utilisation du ligand PCy₃.

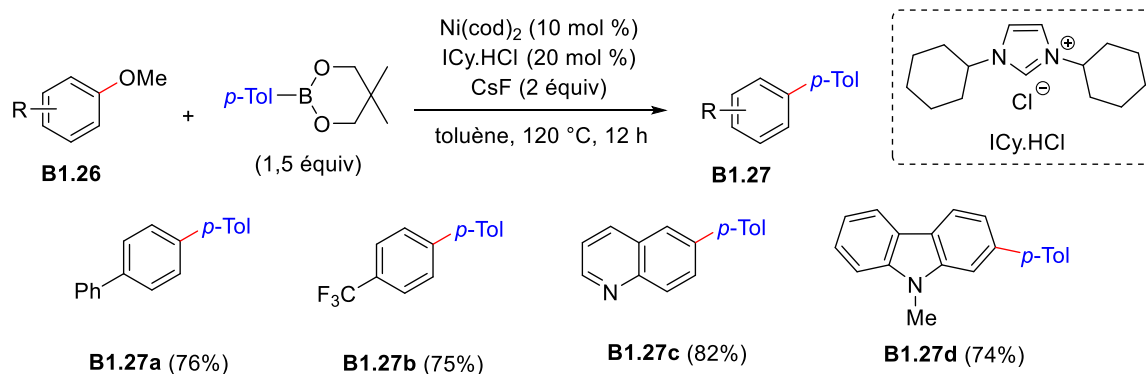


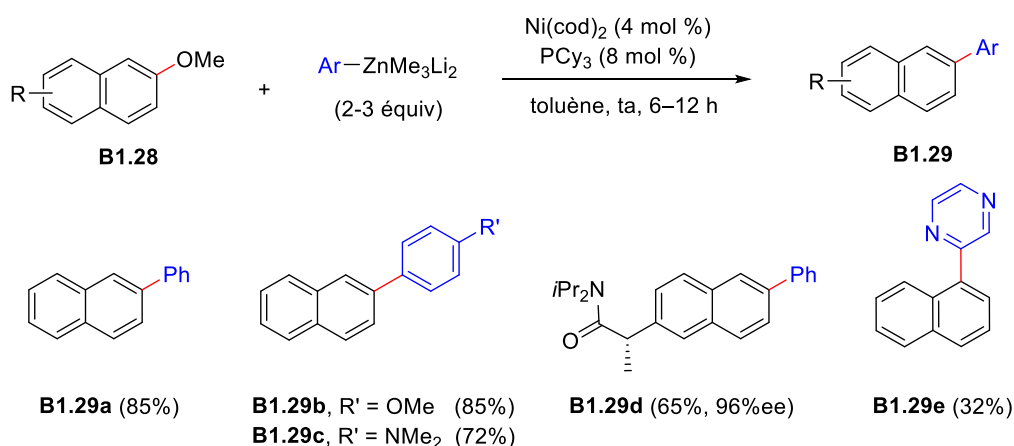
Schéma 16

⁴⁰ Tobisu, M.; Yasutome, A.; Kinuta, H.; Nakamura, K.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5572–5575.

⁴¹ Schwarzer, M. C.; Konno, R.; Hojo, T.; Ohtsuki, A.; Nakamura, K.; Yasutome, A.; Takahashi, H.; Shimasaki, T.; Tobisu, M.; Chatani, N.; Mori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10347–10358.

1.2.2.3. Couplage de Negishi

Le couplage de Negishi utilise des organozinciques comme partenaires organométalliques. Comme les organoboranes, les organozinciques sont moins nucléophiles que les réactifs de Grignard et permettent d'augmenter la tolérance fonctionnelle. A ce jour, un seul exemple de couplage croisé de Negishi de méthoxyarènes, catalysé par le nickel, a été rapporté par le groupe d'Uchiyama en 2012.⁴² Le couplage entre le méthoxyarène **B1.28** et l'aryltriméthylzincate de lithium a pu être catalysé par le système Ni(cod)₂/PCy₃ dans des conditions douces (Schéma 17). Une variété de produits biaryliques a été obtenue ce qui montre une certaine tolérance fonctionnelle.



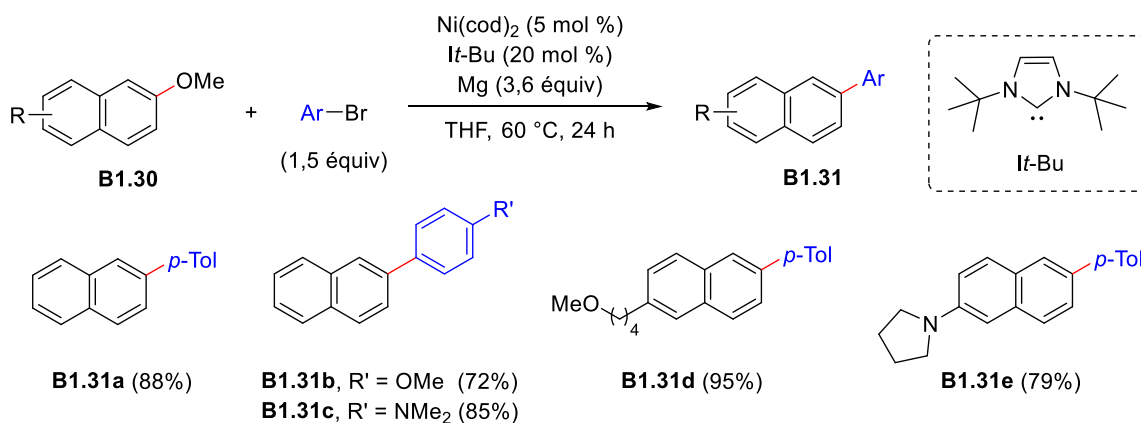
1.2.2.4. Autres couplages

- En présence d'un réducteur (Mg)

Dans la bibliographie, il existe d'autres types de couplages croisés moins classiques d'éthers d'alkyle aromatiques catalysés par le nickel. En 2016, un couplage croisé entre des éthers méthyliques naphthaléniques et des bromures d'aryle catalysé par Ni(cod)₂ en présence d'un ligand NHC et d'un réducteur [Mg(0)] a été publié par le groupe Shi.⁴³ Cette réaction permet de préparer des composés polyaromatiques fonctionnalisés **B1.31** avec différents éthers méthyliques et bromures d'aryle (Schéma 18). Signalons qu'il ne s'agit pas d'un simple couplage croisé de type Kumada-Corriu combiné à la formation d'un intermédiaire organomagnésien. En effet, après une série d'expériences de contrôle, les auteurs proposent deux mécanismes possibles : un cycle classique Ni(0)/Ni(II) impliquant le réactif de Grignard généré *in situ* et un cycle Ni(0)/Ni(II)/Ni(III)/Ni(I) impliquant des radicaux.

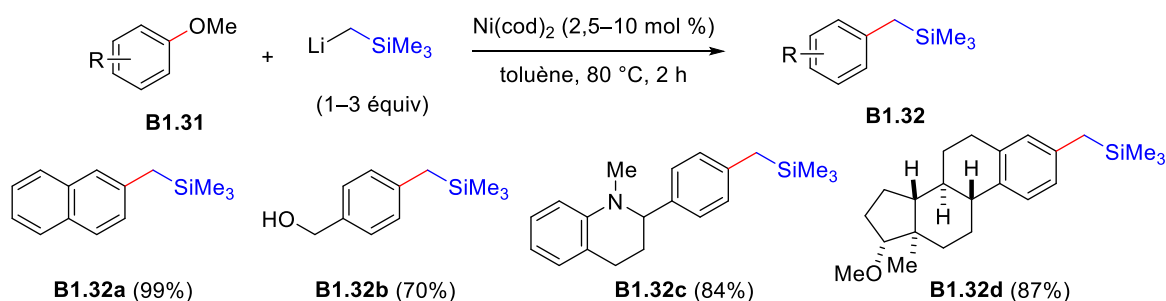
⁴² Wang, C.; Ozaki, T.; Takita, R.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3482–3485.

⁴³ Cao, Z.-C.; Luo, Q.-Y.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5978–5981.



- Organolithien

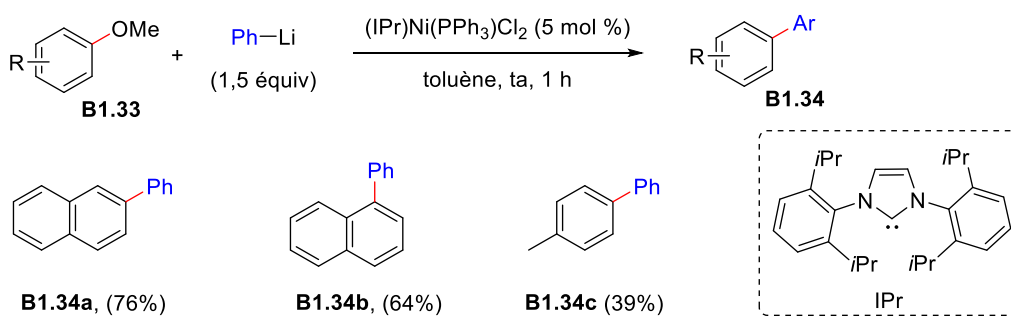
En 2014, l'équipe de Rueping a développé un couplage C(sp²)-C(sp³) d'éthers méthyliques aromatiques avec un alkyllithien catalysé par Ni(cod)₂ et en absence de ligand (Schéma 19).⁴⁴ Ces conditions réactionnelles permettent d'accéder efficacement à des composés fonctionnalisés, en particulier au composé **B1.32d** (87%). Dans ce cas, l'absence de ligand n'empêche pas l'activation de la liaison C(sp²)-O. Bien que des études mécanistiques n'aient pas été réalisées, les auteurs suggèrent que le couplage pourrait mettre en jeu un complexe anionique de Ni(0) provenant de la réaction entre le Ni(cod)₂ et LiCH₂SiMe₃, et que l'addition oxydante serait très efficace à partir de ce complexe.



Par la suite, un autre exemple de couplage a été rapporté par Feringa *et al.* dans lequel le phényle lithium et un catalyseur de nickel(II), coordonné à un ligand NHC, ont été utilisés (Schéma 20).⁴⁵ Les composés biaryliques **B1.34** ont été obtenus dans des conditions douces avec des rendements modérés à bons.

⁴⁴ Leiendecker, M.; Hsiao, C.-C.; Guo, L.; Alandini, N.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12912–12915.

⁴⁵ Heijnen, D.; Gualtierotti, J.-B.; Hornillos, V.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3991–3995.



- Organoaluminique

Après l'utilisation des organolithiens comme partenaires de couplage, le groupe de Rueping a utilisé des composés organoaluminiques, plus précisément des trialkylaluminiums, pour réaliser l'alkylation de méthoxyarènes catalysé par un système Ni(cod)₂/dcype (Schéma 21).⁴⁶ Ces conditions sont compatibles avec la présence de plusieurs hétérocycles azotés, notamment des indoles fonctionnalisés et les produits **B1.36c** et **B1.36e** ont été isolés avec des rendements respectifs de 98% et 91%. De plus, les groupements aliphatiques incorporés peuvent être linéaires (éthyle, *n*-pentyle) ou branchés (*iso*-butyle). Grâce à des études computationnelles, l'organoaluminique jouerait un rôle important dans le mécanisme de la réaction. En effet, Al(Alkyl)₃ est un acide de Lewis, donc en se complexant avec l'oxygène de l'éther méthylique, l'énergie d'activation de l'addition oxydante est diminuée, ce qui faciliterait cette étape et conduirait au complexe **B1.37** (Schéma 21). Il est connu que lorsque le couplage croisé métallico-catalysé est réalisé avec des partenaires organométalliques aliphatiques, possédant des hydrogènes en position β, une β-élimination parasite prend place au niveau du complexe intermédiaire issu de la transmétallation, concurrençant alors la formation du produit de couplage. Cependant, dans le cas du couplage entre **B1.35** et un Al(Alkyl)₃, les calculs montrent que l'étape d'élimination réductrice demanderait moins d'énergie que la réaction de β-élimination. La réaction parasite serait ainsi défavorisée par rapport au couplage.

⁴⁶ Liu, X.; Hsiao, C.-C.; Kalvet, I.; Leiendecker, M.; Guo, L.; Schoenebeck, F.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6093–6098.

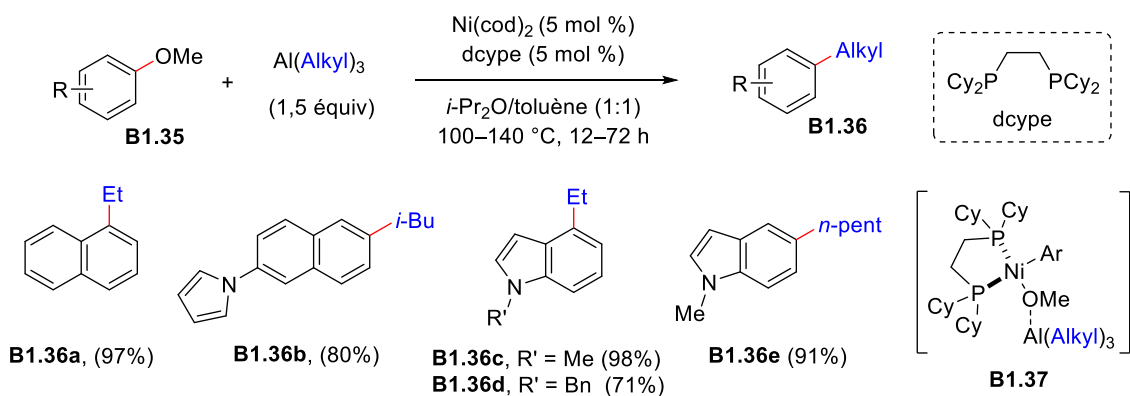


Schéma 21

- Alkylscandium

Très récemment, une réaction de couplage croisé d'éthers de méthyle naphthaléniques avec un alkylscandium, $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3$, catalysé par $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{PCy}_3$ en présence de *tert*-butylate de sodium a été rapportée par le groupe de Li (Schéma 22).⁴⁷ Les conditions d'alkylation ont permis d'obtenir différents composés biaryliques ou polyaromatiques avec de bons rendements. Il faut noter que contrairement aux conditions classiques où le partenaire organométallique est ajouté en quantité stœchiométrique, l'organoscandium est utilisé en quantité «catalytique». En effet, le complexe de nickel(II) obtenu après addition effectue une transmétallation avec $\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3$ et génère le complexe de nickel correspondant ainsi qu'une autre espèce organoscandium $[\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_{m-1}(\text{OMe})_{n+1}]$ capable de participer au cycle catalytique en tant que nucléophile.

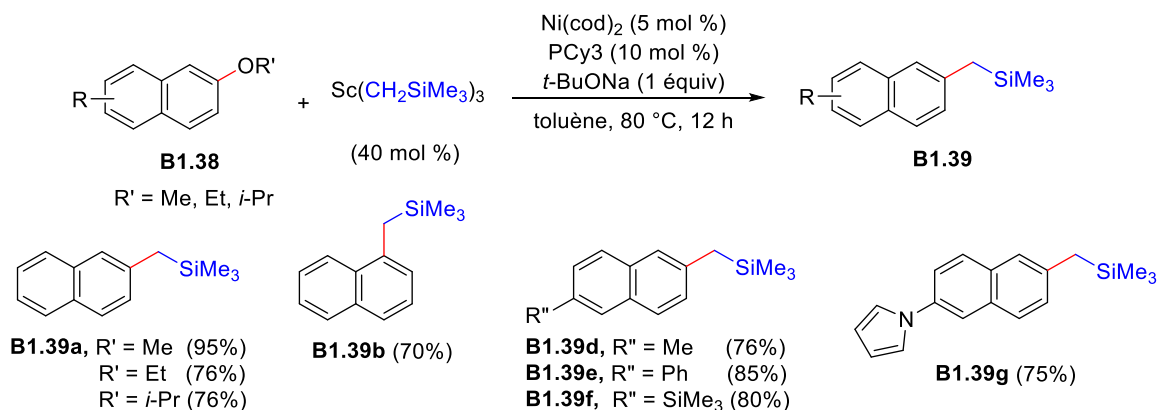


Schéma 22

Les couplages croisés d'éthers d'alkyle aromatiques catalysés au nickel ont largement été étudiés. Cependant, il est intéressant de pouvoir utiliser ces réactions pour fonctionnaliser d'autres éthers d'alkyle vinyliques tels que ceux dérivant des éthers d'énol acycliques ou cycliques, par exemple de type furane.

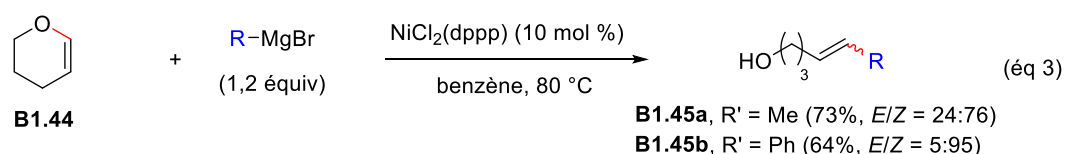
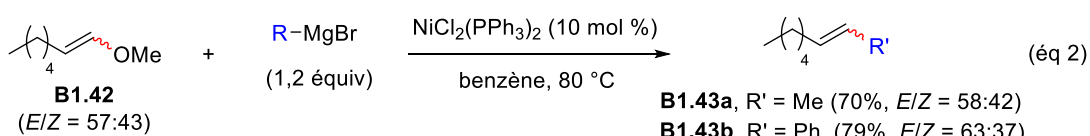
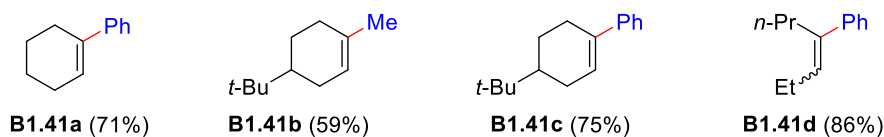
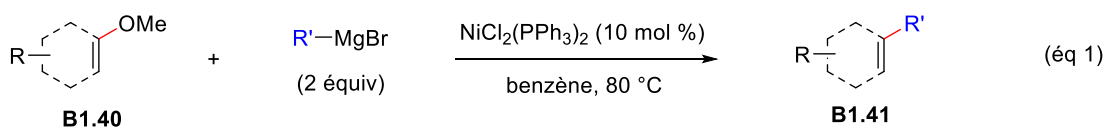
⁴⁷ Yan, X.; Yang, F.; Cai, G.; Meng, Q.; Li, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 624–627.

1.2.3. Activation de liaisons C(sp²)-O d'éthers d'alkyle vinyliques

1.2.3.1. Couplage de Kumada-Corriu

Les premiers exemples de couplage croisé entre des éthers d'alkyle vinyliques et des réactifs de Grignard catalysé au nickel, *via* une activation C(sp²)-O, ont été rapportés par l'équipe de Wenkert au début des années 80.^{28b,33,48} En utilisant NiCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur, il est possible de coupler des éthers d'énol méthyliques cycliques ou linéaires avec le bromure de méthylmagnésium ou le bromure de phénylmagnésium permettant ainsi l'accès à des oléfines substituées **B1.41** avec de bons rendements (Schéma 23, éq 1). Dans ces exemples, la configuration de la double liaison cyclique est fixée, sauf dans le cas de **B1.41d** où le rapport *E/Z* n'a pas été précisé. Les auteurs ont alors étudié le couplage entre **B1.42** sous la forme d'un mélange *E/Z* = 57:43 et un réactif de Grignard (Schéma 23, éq 2). Lorsque le couplage a été réalisé avec du bromure de méthylmagnésium, l'oléfine **B1.43a** attendue a été isolée sous la forme d'un mélange *E/Z* = 58:42 avec un rendement de 70% et le rapport *E/Z* n'est pratiquement pas changé par rapport au rapport *E/Z* du composé de départ. En revanche, avec le bromure de phénylmagnésium, le produit **B1.43b** est formé avec un rendement de 79% mais le rapport *E/Z* = 63:37 est modifié par rapport à celui de **B1.42**. Ces résultats montrent que la réaction a lieu avec rétention de la configuration de la double liaison en favorisant légèrement l'isomère (*E*) qui est l'isomère thermodynamiquement le plus stable. Les auteurs se sont également intéressés au couplage du dihydropyrane **B1.44**, qui est un éther d'énol dont l'atome d'oxygène est inclus dans le cycle, avec le bromure de méthylmagnésium et de phénylmagnésium (Schéma 23, éq 3). Dans les conditions utilisées, le nickel s'insère dans la liaison C(sp²)-O (addition oxydante) entraînant l'ouverture du pyrane. A la fin de la réaction, et après hydrolyse, les produits **B1.45** sont des oléfines linéaires possédant un alcool libre. Le produit **B1.45a** a été obtenu sous la forme d'un mélange *E/Z* = 24:76 avec un rendement de 73% tandis que le produit **B1.45b** a été obtenu sous la forme d'un mélange *E/Z* = 5:95 et avec un rendement de 64%. Dans les deux cas, la configuration (*Z*) de la double liaison du produit de départ a été majoritairement conservée.

⁴⁸ Wenkert, E.; Leftin, M. H.; Michelotti, E. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 101, 617–618.



Sch\u00e9ma 23

En 2011, le groupe de Wang a \u00e9tudi\u00e9 le couplage crois\u00e9 de Kumada-Corriu des \u00e9thers d'\u00e9nol m\u00e9thyliques **B1.46** et \u00e9thyliques **B1.47** avec des aryles Grignard catalys\u00e9 par un complexe de nickel complex\u00e9 au ligand monodentate **L** (Sch\u00e9ma 24).³⁴ La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e en partant de m\u00e9langes *E/Z* des \u00e9thers d'\u00e9nol aliphatiques dont les rapports n'ont pas \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s. Lorsque les \u00e9thers d'\u00e9nol m\u00e9thyliques **B1.46** ont \u00e9t\u00e9 mis en jeu dans la r\u00e9action de couplage, ils ont conduit aux produits **B1.48** de configuration (*E*) exclusivement. Signalons qu'\u00e0 120 \u00b0C, les organomagn\u00e9siens sont capables de s'ajouter sur **B1.46** sans catalyse pour former des ol\u00e9fines de configuration (*E*) selon un m\u00e9canisme de carbom\u00e9tallation/ β -\u00e9limination.⁴⁹ Il faut cependant signaler que les auteurs n'ont pas v\u00e9rifi\u00e9 cette possibilit\u00e9. Les r\u00e9actifs de Grignard substitu\u00e9s par des groupements donneurs en position *para* ont \u00e9t\u00e9 coupl\u00e9s avec **B1.46** conduisant \u00e0 **B1.48a-c** avec d'excellents rendements. Bien qu'il soit st\u00e9riquement encombr\u00e9, le bromure de m\u00e9sitylmagn\u00e9sium a pu \u00eatre coupl\u00e9 \u00e0 **B1.46** pour donner le produit **B1.48d** (91%) et l'ol\u00e9fine trisubstitu\u00e9e **B1.48e** a \u00e9t\u00e9 obtenue avec un excellent rendement (95%). Cependant, le couplage crois\u00e9 du m\u00e9lange *E/Z* de l'\u00e9ther d'\u00e9nol \u00e9thyle **B1.47** a conduit aux produits **B1.49a-c** avec des rendements similaires mais sous la forme d'un m\u00e9lange *E/Z* dont les rapports n'ont pas \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s. Les auteurs n'effectuent aucun commentaire sur la st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action, cependant il se pourrait qu'elle soit influenc\u00e9e par la pr\u00e9sence du substituant ph\u00e9nyle de **B1.46** et m\u00e9thyle de **B1.47**. En partant de ces deux substrats, les rendements en produits sont similaires avec les m\u00eames r\u00e9actifs de Grignard utilis\u00e9s dans les m\u00eames conditions (THF, 50 \u00b0C) ce qui indiquerait que la r\u00e9activit\u00e9 des liaisons C-OMe et C-OEt serait similaire vis-\u00e0-vis de

⁴⁹ a) Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2387–2390. b) Alexakis, A. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 387–392.

l'addition oxydante du nickel. Après les étapes d'addition oxydante et de transmétallation, l'intermédiaire vinyle nickel serait complexé au ligand L, qui possède des substituants aromatiques, et des interactions π pourraient prendre place avec le substituant phényle du partenaire électrophile **B1.46**. Ces interactions favoriseraient alors la conformation du complexe qui donnerait l'isomère (*E*) après élimination réductrice. Ce phénomène ne peut pas se produire avec le substituant méthyle de **B1.47** pour lequel la conformation des intermédiaires issus de (*E*)-**B1.47** et (*Z*)-**B1.47** ne serait pas impactée lors du couplage, et les produits correspondants seraient obtenus sous la forme d'un mélange *E/Z*. Une autre hypothèse possible serait simplement relative à l'encombrement stérique entre les substituants de l'éther d'énol méthylique et le ligand L. Dans le cas de **B1.46**, la gêne stérique favoriserait l'obtention de **B1.48** de configuration (*E*) tandis que dans le cas de **B1.47**, l'obtention des produits **B1.49** sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) pourrait s'expliquer par un encombrement stérique moins important du méthyle face au ligand, et par un degré de liberté plus important dans les intermédiaires réactionnels.

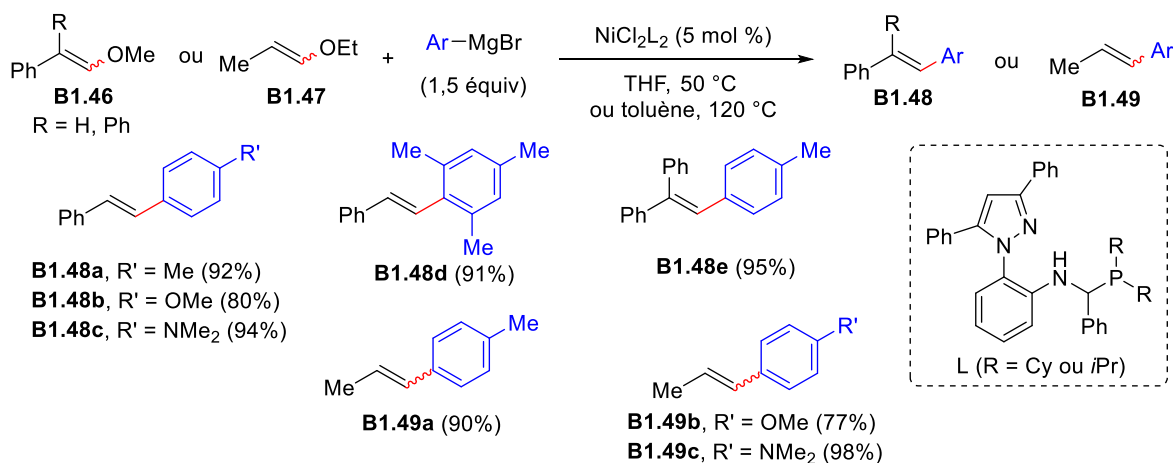


Schéma 24

Très récemment, en étudiant le couplage croisé entre des méthoxyarènes et des iodures d'alkylmagnésium,³⁷ Chatani *et al.* ont appliqué les conditions réactionnelles [Ni(cod)₂ (5 mol %), dcype (5 mol %), toluène, 100 °C] à un exemple d'éther d'énol méthylique **B1.50**. C'est ainsi que le système catalytique utilisé a permis d'obtenir l'oléfine alkylée **B1.51** avec un rendement de 96% (Schéma 25). Rappelons qu'à cette température, l'addition directe du réactif de Grignard sur **B1.50** devrait être facilitée sans l'aide du nickel mais cette possibilité n'a pas été évoquée par les auteurs.

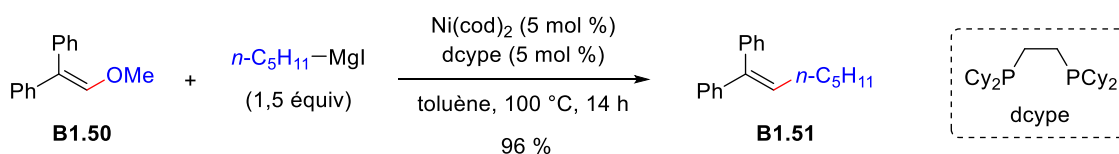


Schéma 25

En s'inspirant des travaux de Wenkert relatifs à l'ouverture de 3,4-dihydropyranes, le groupe de Martin a développé une méthode de couplage de 2,3-dihydrofuranes **B1.52** avec des réactifs de Grignard grâce à un système catalytique Ni(cod)₂/ligand NHC, à basse température (Schéma 26).^{31c} La réaction de 2,3-dihydrofuranes substitués, ou non, avec différents réactifs de Grignard, a permis d'obtenir stéréosélectivement les alcools homoallyliques de configuration (*Z*), **B1.53**. Des rendements excellents ont été obtenus pour les produits issus du couplage avec des bromures d'arylmagnésium enrichis (anisole) ou appauvris en électrons (*para*-trifluorobenzène), notamment substitués par des halogènes comme le fluor qui sont habituellement sensibles à la catalyse au nickel. Quant au bromure de thiénylmagnésium, il a pu être couplé avec un rendement modéré de 58%. Les 2,3-dihydrofuranes substitués par un méthyle en position C2 (R¹), ou un phényle en position C3 (R²), ont donné les produits correspondants avec de bons rendements. Les conditions sont généralement efficaces et permettent d'effectuer un couplage chimiosélectif de 2,3-dihydrofuranes substitués en position C5 (R⁴) par des groupements aromatiques contenant des fonctions réactives vis-à-vis du nickel (tosyle) et vis-à-vis du réactif de Grignard (ester). Concernant le mécanisme de couplage, les auteurs montrent que la présence d'un acide Lewis (l'atome de magnésium de RMgBr) permettrait à l'addition oxydante du nickel de se faire dans la liaison C(sp²)-O du substrat (Schéma 7). Cependant, l'hypothèse d'un passage par un «ate» complexe de Ni(0) [(R-Ni-IPr)MgBr] issu de la réaction du réactif de Grignard sur Ni(0)IPr ne peut être exclue (Schéma 6b).

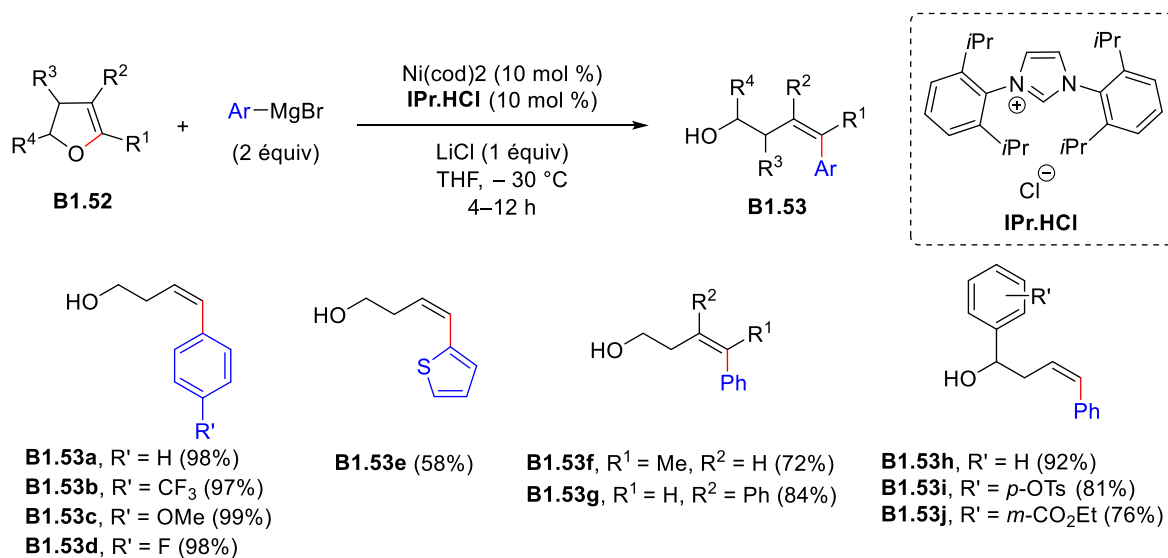


Schéma 26

1.2.3.2. Couplage de Suzuki-Miyaura

L'étude de la réactivité des éthers d'alkyle vinyliques a été poursuivie par le groupe de Chatani avec la mise au point de conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura catalysé par le nickel en utilisant des esters boroniques aromatiques.

En 2009, l'arylation d'éthers d'énol méthyliques utilisant le système catalytique Ni(cod)₂/PCy₃ en présence de fluorure de césium (base) a été rapportée (Schéma 27, éq 1).⁵⁰ Les éthers d'énol substitués **B1.54** ont pu être couplés à des esters boroniques aromatiques, possédant des groupements donneurs ou attracteurs, pour conduire aux produits **B1.55** avec de très bons rendements. Il faut noter que dans le cas de **B1.54a** sous la forme d'un mélange *E/Z* = 50:50, le produit de couplage **B1.55a** a été obtenu avec un rendement de 95%, sous la forme d'un mélange *E/Z* = 70:30. Grâce à des expériences contrôles, les auteurs ont montré qu'une isomérisation partielle de l'isomère (*Z*) en isomère (*E*) avait lieu dans les conditions réactionnelles à haute température. Signalons que, l'éther d'énol méthylique (*E*) a montré une plus faible réactivité et a conduit à une conservation totale de la configuration de la double liaison dans le produit de couplage. Ces observations indiqueraient que la réaction se ferait initialement avec une rétention de la stéréochimie et qu'elle impliquerait une étape d'addition oxydante du nickel dans la liaison C(sp²)-O.

En 2016, le même groupe a utilisé des conditions similaires à celles des arylations de méthoxyarènes pour réaliser l'ouverture de 2,3-dihydropyranes et de 2,3-dihydrofuranes ce qui a permis d'accéder aux composés **B1.57** de configuration (*E*) (Schéma 27, éq 2).⁵¹ Notons que lors du couplage entre **B1.56a** et un ester arylboronique, le rapport *E/Z* du produit **B1.57a** formé évoluait dans le temps en faveur de l'isomère (*E*) (*E/Z* = 45:55 au bout de 15 min, *E/Z* = 100:0 au bout de 12 h). De plus, les auteurs ont observé qu'une isomérisation partielle avait lieu en présence d'une quantité catalytique de ligand ICy.HCl et de *tert*-butylate de sodium sans Ni(cod)₂ et qu'en revanche en présence du Ni(cod)₂ l'isomérisation est totale.

⁵⁰ Shimasaki, T.; Konno, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4890–4892.

⁵¹ Ohtsuki, A.; Sakurai, S.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1277–1279.

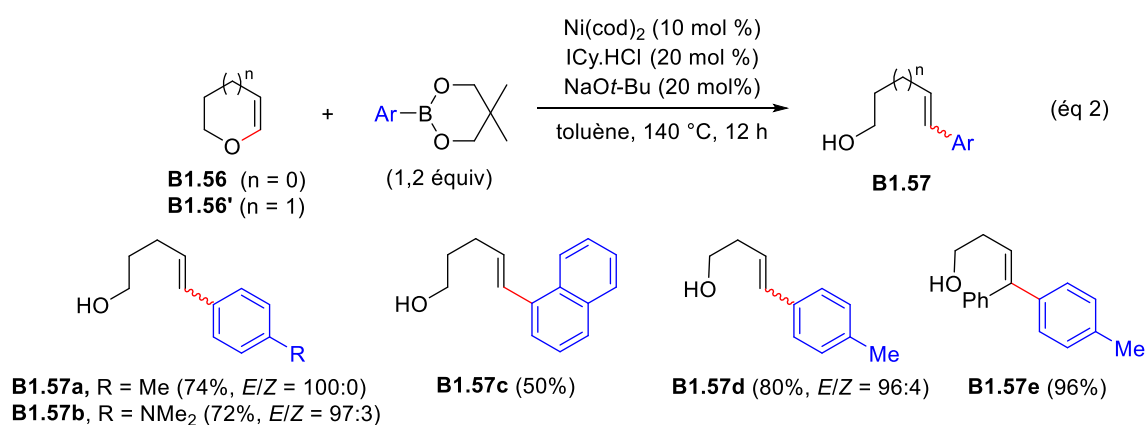
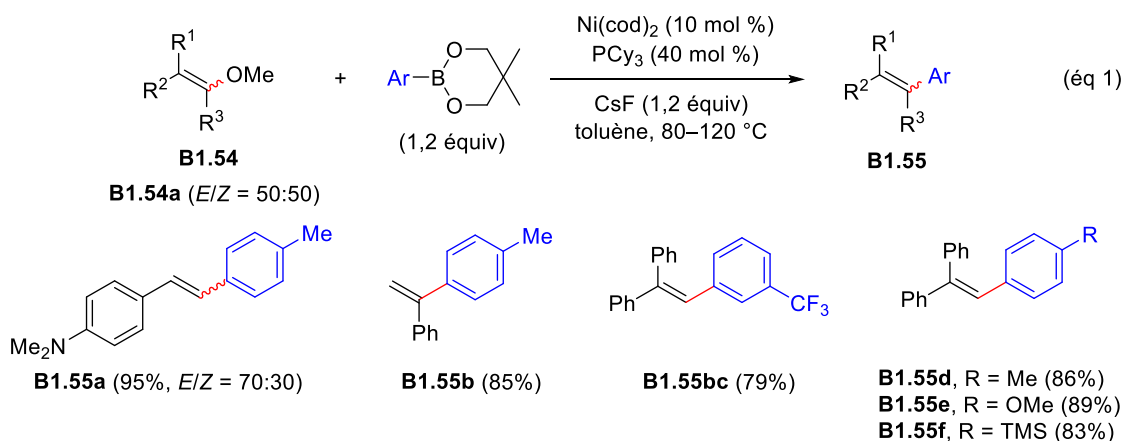


Schéma 27

1.2.3.3. Autre couplage

Récemment, le groupe de Rueping a étudié la réactivité des éthers d'alkyle vinyliques linéaires et cycliques dans un couplage croisé catalysé par Ni(cod)₂ impliquant un partenaire organolithien aliphatique.⁵² Des conditions sans ligand ont permis d'alkyler une variété d'éthers d'énol méthyliques substitués pour donner les allylsilanes **B1.59** avec d'excellents rendements (78–97%) (Schéma 28, éq 1). Cette réaction tolère la présence d'hétérocycles (oxygénés, soufrés et azotés) et elle peut être également réalisée à partir d'un éther d'énol méthylique dont la double liaison est endocyclique. L'ajout d'un ligand de type NHC au milieu réactionnel a permis d'étendre la réaction aux benzofuranes mais, pour ces composés, il est nécessaire de diminuer la température pour contrôler la stéréosélectivité (Schéma 28, éq 2). C'est ainsi que les benzofuranes **B1.60** ont pu être couplés avec le LiCH₂SiMe₃ *via* une ouverture de cycle pour donner les produits **B1.61** de configuration majoritaire (*Z*) avec une très bonne stéréosélectivité.

⁵² Guo, L.; Leindecker, M.; Hsiao, C.-C.; Baumann, C.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1937–1940.

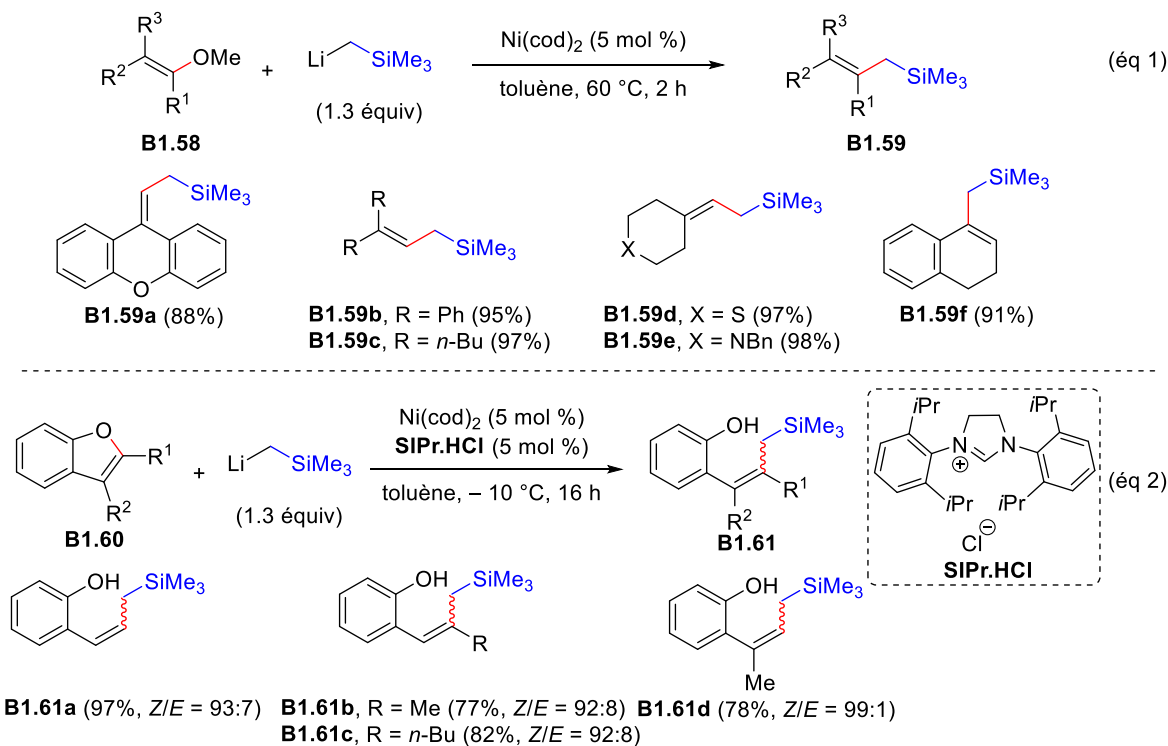
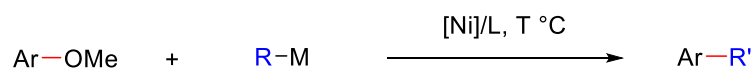


Schéma 28

1.3. Bilan

Le développement de méthodes de couplage croisé entre des éthers d'alkyle aromatiques ou vinyliques, principalement des éthers de méthyle, avec des organométalliques catalysé par le nickel pour former des liaisons C(sp²)-C a connu un essor important depuis le début du 21^e siècle. Les éthers de méthyle aromatiques ont été les plus explorés dans différents couplages croisés tels que le couplage croisés de type Kumada-Corriu, Suzuki-Miyaura, Negishi et d'autres couplages avec des organolithiens, organoaluminiques et organoscandiums (17 références au total) (Tableau 2). Il faut noter que les éthers d'énol méthyliques restent encore à explorer car il n'existe que peu d'exemples rapportés dans la bibliographie (6 références au total) (Tableau 3). La plupart des conditions réactionnelles de couplage croisé, impliquant des éthers d'alkyle aromatiques et vinyliques avec différents partenaires organométalliques, utilise des catalyseurs au nickel instables et onéreux avec parfois des ligands complexes, et/ou des températures réactionnelles élevées (60–140 °C). Cependant, des conditions réactionnelles drastiques sont nécessaires pour activer plus particulièrement les éthers de méthyle qui sont des partenaires oxygénés considérés comme inertes. Dans les exemples rapportés dans la bibliographie, les partenaires organométalliques sont souvent des réactifs de Grignard qui permettent d'activer plusieurs éthers d'alkyle aromatiques et vinyliques même peu réactifs.

Couplage d'aryle éthers



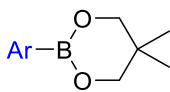
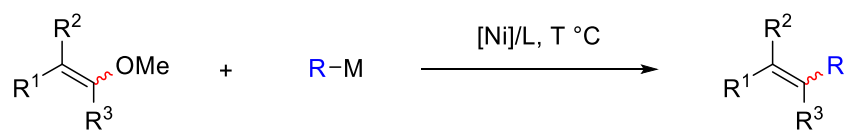
R-M	[Ni]/L, T °C	Références
<p>R'-MgX</p> <p>R' = aryle, alkyle, alcynyle</p> <p>X = Br, I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NiCl₂(PPh₃)₂, 80 °C • NiCl₂(PCy₃)₂, 25–110 °C • NiCl₂L₂, 50 °C ou 120 °C • Ni(OAc)₂/ICy.HCl, ta à 120 °C • Ni(cod)₂/dcype, 80–100 °C • Ni(cod)₂/It-Bu, 60 °C 	<p><i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1979, 101, 2246.</p> <p><i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2004, 43, 2428.</p> <p><i>Chem. Eur. J.</i> 2011, 17, 4972.</p> <p><i>Org. Lett.</i> 2012, 14, 4318.</p> <p><i>Chem. Commun.</i> 2008, 1437.</p> <p><i>Org. Lett.</i> 2015, 17, 4352.</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2016, 138, 6711.</p> <p><i>Org. Lett.</i> 2015, 17, 680.</p> <p><i>Org. Lett.</i> 2016, 18, 5978.</p>
Ar-ZnMe ₃ Li ₂	Ni(cod) ₂ /PCy ₃ , ta	<i>Chem. Eur. J.</i> 2012 , 18, 3482.
	<p>Ni(cod)₂/PCy₃</p> <p>ou Ni(cod)₂/ICy.HCl, 120 °C</p>	<p><i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2008, 47, 4866.</p> <p><i>Org. Lett.</i> 2014, 16, 5572.</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2017, 139, 10347.</p>
<p>R'Li</p> <p>R' = aryle, alkyle</p>	<p>Ni(cod)₂, 80 °C</p> <p>ou (IPr)Ni(PPh₃)Cl₂, ta</p>	<p><i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2014, 53, 12912.</p> <p><i>Chem. Eur. J.</i> 2016, 22, 3991.</p>
Al(Alkyl) ₃	Ni(cod) ₂ /dcype, 100–140 °C	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2016 , 55, 6093.
Sc(CH ₂ SiMe ₃) ₃	Ni(cod) ₂ /PCy ₃ , 80 °C	<i>Org. Lett.</i> 2018 , 20, 624.

Tableau 2

Couplage de vinyle éthers



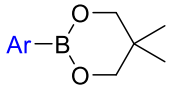
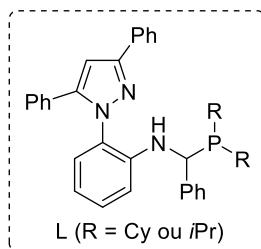
R-M	[Ni]/L, T °C	Références
<p>R'-MgX</p> <p>R' = aryle, alkyle</p> <p>X = Br, I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NiCl₂(PPh₃)₂, 80 °C • NiCl₂L₂, 50 °C ou 120 °C • Ni(cod)₂/dcype, 100 °C 	<p><i>J. Org. Chem.</i> 1984, 49, 4894.</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1979, 101, 2246.</p> <p><i>Chem. Eur. J.</i> 2011, 17, 4972.</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2016, 138, 6711.</p>
	Ni(cod) ₂ /PCy ₃ , 80–120 °C	<i>Org. Lett.</i> 2009 , 11, 4890.
LiCH ₂ SiMe ₃	Ni(cod) ₂ , 60 °C	<i>Chem. Commun.</i> 2015 , 51, 1937.

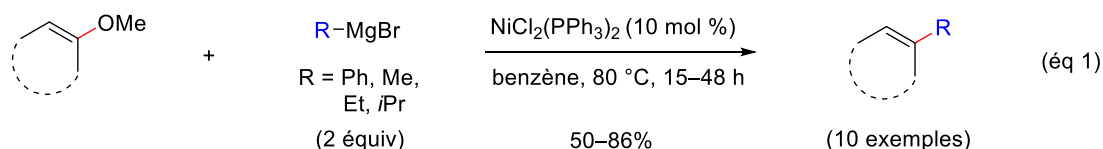
Tableau 3



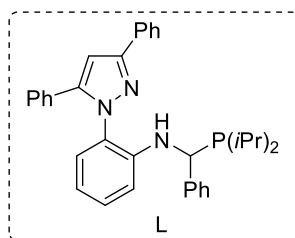
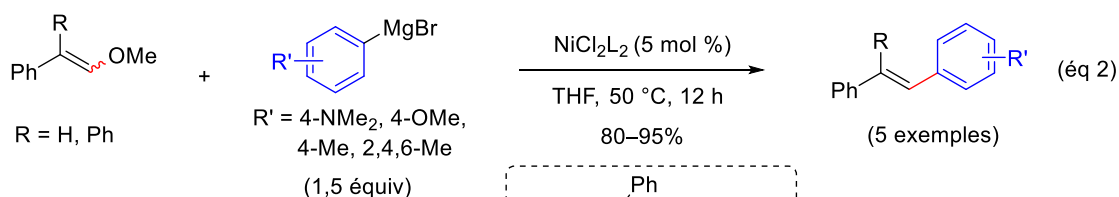
2. Objectifs de l'étude

Dans un contexte de chimie plus soucieuse de l'environnement, les couplages croisés catalysés par le nickel employant des éthers méthyliques ont gagné en importance ces dernières décennies, notamment les couplages de type Kumada-Corriu impliquant des réactifs de Grignard. Contrairement aux éthers de méthyle aromatiques, nous avons vu qu'il n'existait que quelques méthodes de couplage d'éthers d'énol méthyliques catalysées par le nickel. Rappelons que les premiers travaux de Wenkert utilisaient un complexe de nickel simple sans ligand additionnel, mais la réaction se faisait dans des conditions dures (au reflux du benzène), et elle restait limitée aux éthers d'énol méthyliques linéaires et cycliques (Schéma 29, éq 1).^{28b,33} En revanche, des conditions plus douces (THF à 50 °C) ont été mises au point par le groupe de Wang et ont permis de réaliser le couplage entre des éthers d'énol méthyliques, substitués par un ou deux substituants phényle, et des réactifs de Grignard aromatiques. Néanmoins, cette méthode nécessite l'utilisation d'un ligand phosphine monodentate complexe et de haut poids moléculaire (Schéma 29, éq 2).³⁴ Signalons que le groupe de Chatani a très récemment reporté un exemple d'alkylation d'un éther d'énol méthylique dans des conditions dures (toluène à 100 °C) en utilisant un complexe de nickel(0) instable nécessitant des précautions de manipulation (boîte à gants) et un ligand biphosphine additionnel (Schéma 29, éq 3).³⁷

Wenkert *et al.* (1979–1984)



Wang *et al.* (2011)



Chatani *et al.* (2016)

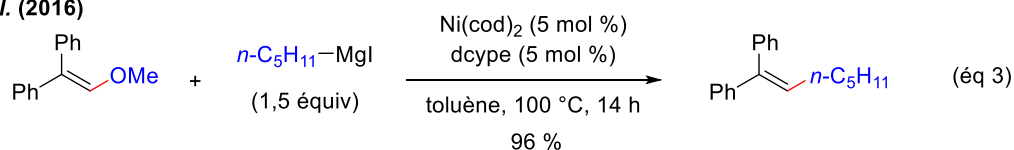


Schéma 29

Notre objectif était de développer un couplage croisé général entre une large gamme d'éthers d'énol méthyliques et des réactifs de Grignard variés tels que des Grignard (hétéro)aromatiques, aliphatiques, vinyliques et acétyléniques (Schéma 30). Afin de trouver des conditions réactionnelles «vertes» et applicables à l'échelle industrielle, nous devons respecter les contraintes suivantes :

- Utiliser un complexe de nickel(II) peu coûteux et stable qui, contrairement au Ni(cod)₂, ne nécessite pas d'atmosphère inerte. L'utilisation d'un réactif de Grignard devrait permettre de réduire le Ni(II) en espèce catalytique active Ni(0) *in situ*.
- Choisir un ligand de faible poids moléculaire, stable et facile d'accès.
- Mettre au point des conditions réactionnelles douces en évitant les hautes températures, ou utilisant une faible charge catalytique, et en privilégiant des solvants peu toxiques et facilement éliminables.

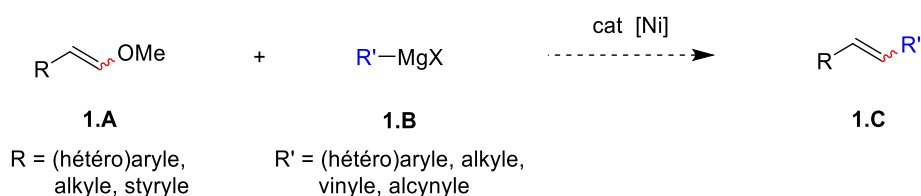


Schéma 30

Ce projet a d'abord été commencé dans le cadre de la thèse de T. Hostier.⁵³ Les molécules que T. Hostier a synthétisé seront signalées par un astérisque (*) et ne seront pas décrites dans la partie expérimentale.

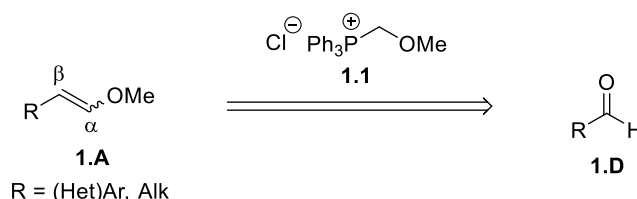
⁵³ Thomas Hostier, «Activation de liaisons C-O catalysée par le nickel et sulfénylation de liaisons C-H», Thèse de doctorat en chimie organique. Soutenue le 02/12/2016 au Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris dans le cadre de École Doctorale Chimie moléculaire de Paris Centre.

3. Résultats et Discussion

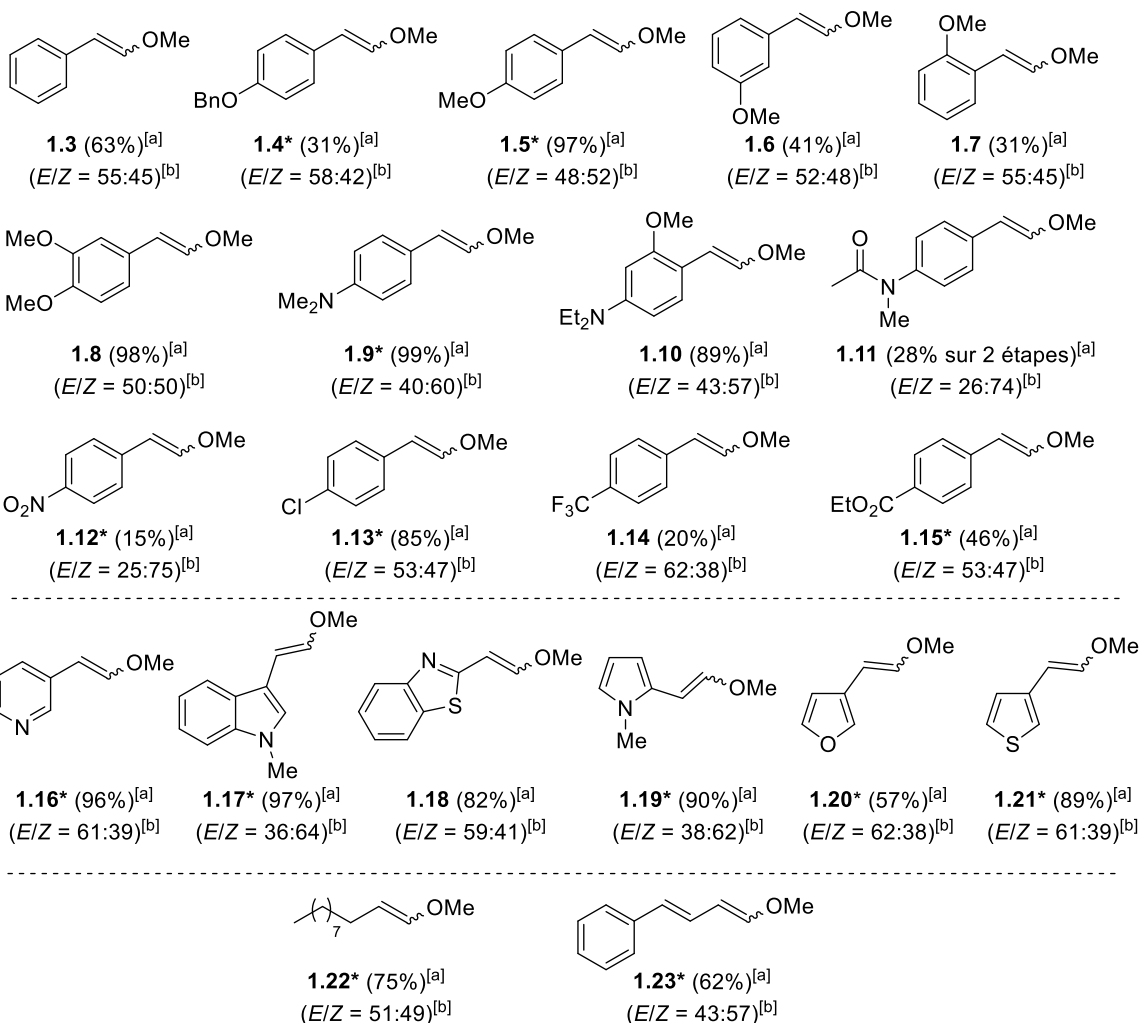
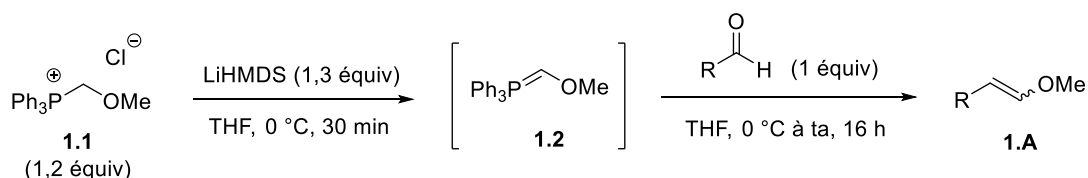
3.1. Synthèse des éthers d'énol méthyliques

3.1.1. Par réaction de Wittig

La synthèse d'éther d'énol méthyliques **1.A** ayant des substituants aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques en position β a été envisagée à partir d'aldéhydes **1.D** en utilisant le phosphonium **1.1** pour réaliser une oléfination de Wittig (Schéma 31).



La réaction de Wittig a été réalisée par traitement du phosphonium **1.1** avec un excès de LiHMDS (1,3 équiv) dans le THF à 0 °C pour donner l'ylure de phosphore **1.2**. Les aldéhydes (1 équiv) ont ensuite été ajoutés à l'ylure de phosphore **1.2** dans le THF à 0 °C pour conduire aux éthers d'énol méthyliques correspondants **1.A** qui ont été obtenus sous la forme d'un mélange des deux isomères (*Z*) et (*E*). Divers éthers d'énol substitués par des aryles, des hétéroaryles, par un groupement alkyle et cinnamyle ont été synthétisés avec des rendements compris entre 15% et 97% (Schéma 32). Les rendements indiqués correspondent à des rendements en produit isolé obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice, et les rapports *E/Z* indiqués ont été déterminés par analyse des spectres ¹H RMN du brut réactionnel. Il faut noter que, dans la majorité des cas, les éthers d'énol méthyliques ont été obtenus sous forme d'un mélange *E/Z* quasi équimolaire. Dans les conditions classiques d'oléfination de Wittig, il est connu que les ylures de phosphore non stabilisés permettent d'obtenir sélectivement une double liaison de configuration (*Z*), et que l'utilisation d'ylures de phosphores stabilisés permet d'obtenir sélectivement les oléfines de configuration (*E*). Dans notre cas, l'ylure de phosphore utilisé **1.2** est qualifié de « semi-stabilisé », ce qui explique l'obtention d'un mélange équimolaire d'isomères (*E*) et (*Z*) (*E/Z* ~ 50:50). Cependant, pour les oléfines formées à partir des aldéhydes substitués par une pyridine (**1.16**), un furane (**1.20**) et un thiophène (**1.21**), un léger enrichissement en isomère (*E*) a été observé avec des rapports *E/Z* de l'ordre de 60:40. Un enrichissement en isomère (*Z*) a été obtenu à partir d'aldéhydes aromatiques substitués par des groupements dialkylamine, amide, nitro ou pyrrole (**1.9–1.12**, **1.17** et **1.19**), dans ces cas les rapports *E/Z* des oléfines formées sont compris entre 40:60 et 25:75.



^[a] Rendement isolé. ^[b] Rapport *E/Z* déterminé par spectroscopie RMN ¹H du produit isolé.

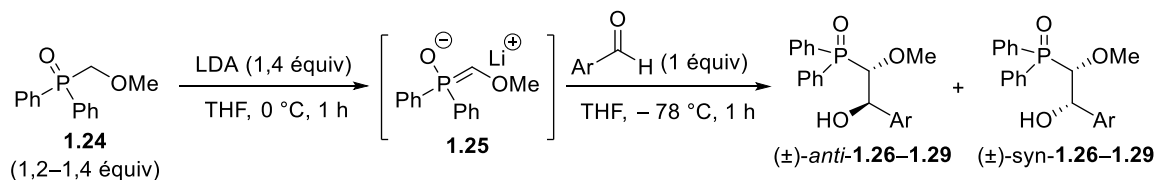
* Synthétisé par T. Hostier

Schéma 32

3.1.2. Synthèse d'éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*)

La synthèse des éthers d'énol méthyliques sous la forme d'un mélange *E/Z*, par réaction de Wittig, est simple, mais l'isolement de l'isomère (*E*) à partir du mélange *E/Z* peut s'avérer très difficile, voire impossible, par chromatographie sur gel de silice. De plus, les conditions classiques d'une réaction de Wittig ne sont pas compatibles avec l'obtention d'éthers d'énol méthyliques uniquement de configuration (*E*) compte tenu des résultats précédents. Cependant, il existe une méthode développée par le groupe de Warren en 1979 qui permet d'accéder aux éthers d'énol méthyliques (*E*) en deux

étapes.⁵⁴ La première étape met en jeu une réaction de type Wittig-Horner à partir de l'oxyde de méthoxyméthyl diphénylphosphine **1.24** qui, après déprotonation par le LDA dans le THF à 0 °C, conduit à l'intermédiaire **1.25**. A basse température, l'intermédiaire **1.25** réagit avec l'aldéhyde pour donner les alcools correspondants **1.26–1.29** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* racémiques. Les rendements indiqués correspondent à des rendements isolés obtenus après purification de chacun des diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice (Tableau 4).



Aldéhyde	(±)- <i>anti</i> - 1.26–1.29 (Rdt %) ^[a]	(±)- <i>syn</i> - 1.26–1.29 (Rdt %) ^[a]
	(±)- <i>anti</i> - 1.26 (27%)	(±)- <i>syn</i> - 1.26 (54%)
	(±)- <i>anti</i> - 1.27 (48%)	(±)- <i>syn</i> - 1.27 (37%)
	(±)- <i>anti</i> - 1.28 (43%)	(±)- <i>syn</i> - 1.28 (40%)
	(±)- <i>anti</i> - 1.29 (53%)	(±)- <i>syn</i> - 1.29 (36%)

^[a] Rendements isolés.

Tableau 4

Après isolement des stéréoisomères (±)-*anti*-**1.26–1.29** à partir du mélange *anti/syn*, ceux-ci ont été traités par l'hydrure de sodium (3–4 équiv) dans le THF à température ambiante pour conduire aux éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*) par élimination d'un phosphinate (Ph₂PO₂). Les produits **1.30–1.33** ont été isolés par chromatographie sur gel de silice avec de très bons rendements et une excellente stéréosélectivité (*E*) (Schéma 33).

⁵⁴ Earnshaw, C.; Wallis, C.J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 3099–3106.

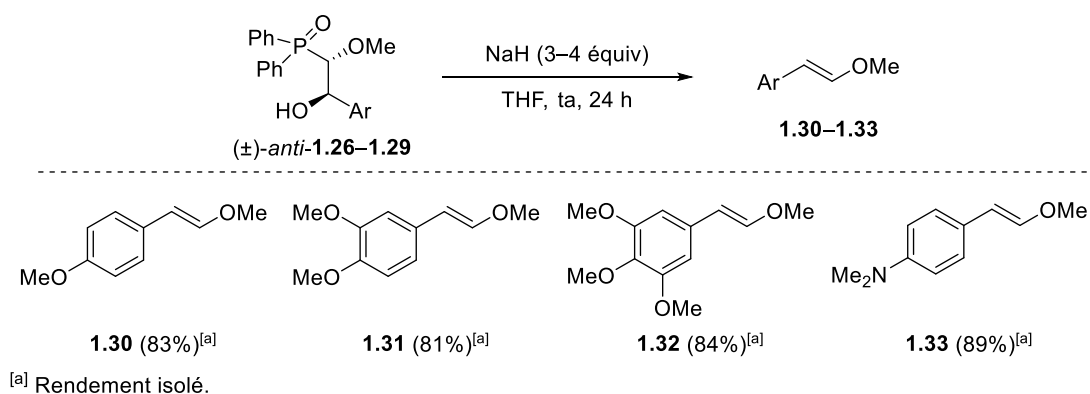
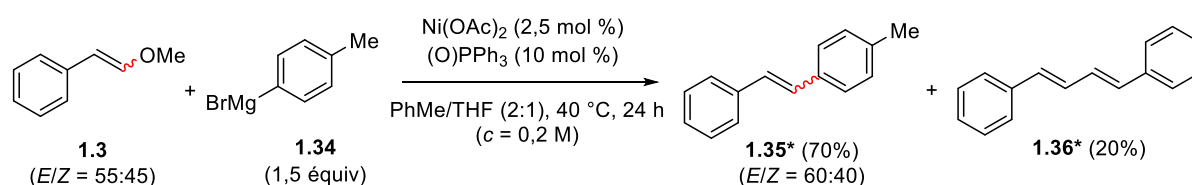


Schéma 33

3.2. Etude du couplage

3.2.1. Faisabilité de la réaction

La mise au point des conditions réactionnelles du couplage croisé entre l'éther d'énol méthylique **1.3** et le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** (1,5 équiv), utilisés comme substrats modèles, a été réalisée par T. Hostier durant sa thèse.⁵³ Les meilleures conditions ont été l'utilisation de Ni(OAc)₂ (2,5 mol %) comme catalyseur dans le toluène à 40 °C et l'oxyde triphénylphosphine comme ligand. Ce ligand s'est révélé être le meilleur ligand par rapport aux phosphines mono- et bidentates et aux amines. Le produit de couplage **1.35** a été isolé avec un rendement de 70% sous la forme d'un mélange *E/Z* = 60:40, après conversion totale du substrat de départ (Schéma 34). Il faut noter que dans ces conditions, le produit d'homocouplage de **1.3**, le diène **1.36**, a été formé avec un rendement de 20%.



* Synthétisé par T. Hostier

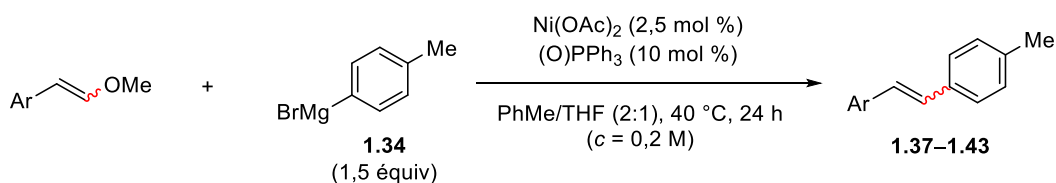
Schéma 34

3.2.2. Etendues et limites du couplage

La généralisation du couplage a été réalisée en utilisant différents éthers d'énol méthyliques et réactifs de Grignard.

3.2.2.1. Les éthers d'énol méthyliques

L'étude du champ d'application des éthers d'énol méthyliques, sous la forme d'un mélange *E/Z*, a été réalisée en utilisant le bromure de *p*-tolylmagnésium dans les conditions optimales mises au point précédemment. Signalons que les produits synthétisés par T. Hostier seront indiqués par des astérisques (Tableau 5). L'utilisation d'éthers d'énol méthyliques substitués par des cycles aromatiques enrichis en électrons **1.4**–**1.10** a permis de donner les produits de couplage correspondants **1.37**–**1.43** avec de bons rendements compris entre 62 et 72%. Lorsque le substrat **1.4** (*E/Z* = 58:42) a été utilisé, le produit **1.37** a été enrichi en isomère (*Z*) (*E/Z* = 39:61) (Tableau 5, entrée 1). En revanche, pour **1.5** (*E/Z* = 48:52), **1.9** (*E/Z* = 40:60) et **1.10** (*E/Z* = 43:57), enrichis en isomère (*Z*), les produits de couplage obtenus respectivement **1.38** (*E/Z* = 56:44), **1.42** (*E/Z* = 52:48) et **1.43** (*E/Z* = 53:47) ont été enrichis en isomère (*E*) et ils ont été isolés avec des rendements compris entre 63% et 71% (Tableau 5, entrées 2, 6 et 7). Le composé **1.6**, dont le noyau aromatique est substitué par un groupement méthoxy en position *mé*ta, a été couplé avec le réactif de Grignard **1.34** pour donner le produit de couplage **1.39** correspondant, avec un rendement de 62% et un rapport *E/Z* = 56:44 similaire à celui de **1.6** (Tableau 5, entrée 3). De manière similaire, à partir du composé **1.7** dont le groupement méthoxy est en position *ortho* sur le cycle aromatique, le produit **1.40** a été isolé avec un rendement de 62% sous la forme d'un mélange *E/Z* = 61:39 enrichi en isomère (*E*) par rapport au substrat **1.7** (Tableau 5, entrée 4). Il a été également possible de réaliser le couplage de l'éther d'énol méthylique **1.8** substitué par un groupement *m,p*-diméthoxyphényle pour former le produit **1.41** avec un rendement de 72% avec un rapport de *E/Z* = 57:43 (Tableau 5, entrée 5). Il faut noter que la liaison Ar-OMe est inerte vis-à-vis du système catalytique utilisé, l'insertion du nickel dans la liaison C(sp²)-OMe vinylique est donc chimiosélective. De plus, dans le cas du couplage des éthers d'énol méthyliques **1.6**, **1.7** et **1.8**, les sous-produits d'homocouplage de ces derniers ont été observés comme dans le cas du substrat modèle **1.3**.



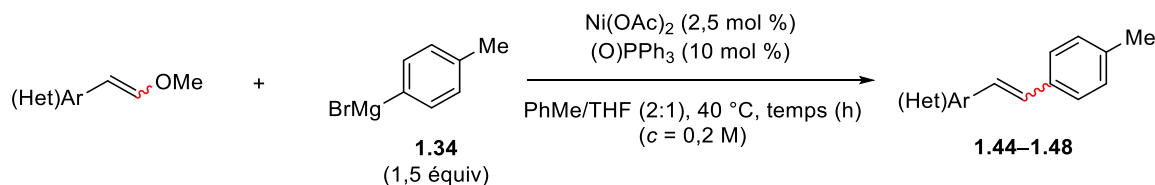
Entrée	Ether d'énol méthylique	Produits 1.37–1.43	Rendement (E/Z) ^[a]
1	<p>1.4* (E/Z = 58:42)</p>	<p>1.37*</p>	69% (39:61)
2	<p>1.5* (E/Z = 48:52)</p>	<p>1.38*</p>	71% (56:44)
3	<p>1.6 (E/Z = 52:48)</p>	<p>1.39</p>	62% (56:44) ^[b]
4	<p>1.7 (E/Z = 55:45)</p>	<p>1.40</p>	62% (61:39) ^[b]
5	<p>1.8 (E/Z = 50:50)</p>	<p>1.41</p>	72% (57:43) ^[b]
6	<p>1.9* (E/Z = 40:60)</p>	<p>1.42*</p>	70% (52:48)
7	<p>1.10 (E/Z = 43:57)</p>	<p>1.43</p>	63% (57:43)

* Synthétisé par T. Hostier. ^[a] Rendement isolé. Rapport E/Z déterminé par spectroscopie RMN ¹H. ^[b] Le produit d'homocouplage du substrat a été observé.

Tableau 5

Des éthers d'énol méthyliques substitués par des hétérocycles ont également été engagés dans le couplage avec le réactif de Grignard **1.34**, mais ils sont moins réactifs que les éthers d'énol méthyliques substitués par des aryles (Tableau 6). Lorsque le couplage a été effectué à partir du composé **1.16** substitué par une pyridine, un temps de réaction plus long a été nécessaire (48 h *versus* 24 h) pour

obtenir le produit de couplage **1.44** (rdt = 51%) (Tableau 6, entrée 1). Le composé **1.17** possédant un indole *N*-protégé a permis d'isoler le produit **1.45** avec un rendement de 64% après 24 h (Tableau 6, entrée 2). Lorsque des hétérocycles à cinq chaînons tels que le pyrrole, le furane et le thiophène, sont présents comme dans le cas des éthers d'énol méthyliques **1.19** à **1.21**, les rendements en produits correspondants **1.46** à **1.48** sont modérés (43–51 %) (Tableau 6, entrées 3–5). De plus, les produits de couplage sont obtenus sous la forme d'un mélange très enrichi en isomère (*E*).

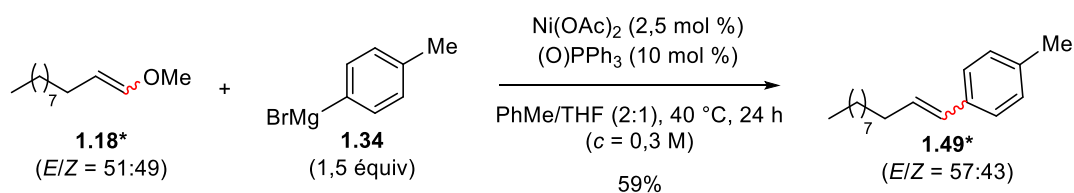


Entrée	Ether d'énol méthylique	Temps (h)	Produits 1.44–1.48	Rendement (<i>E/Z</i>) ^[a]
1	1.16* (<i>E/Z</i> = 61:39)	48	1.44*	51% (75:25)
2	1.17* (<i>E/Z</i> = 36:64)	24	1.45*	64% (71:29)
3	1.19* (<i>E/Z</i> = 38:62)	24	1.46*	51% (45:55)
4	1.20* (<i>E/Z</i> = 62:38)	24	1.47*	43% (89:11) ^[b]
5	1.21* (<i>E/Z</i> = 61:39)	24	1.48*	49% (87:13) ^[b]

* Synthétisé par T. Hostier. ^[a] Rendement isolé. Rapport *E/Z* déterminé par spectroscopie RMN ¹H. ^[b] Rendement déterminé par spectroscopie RMN ¹H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Tableau 6

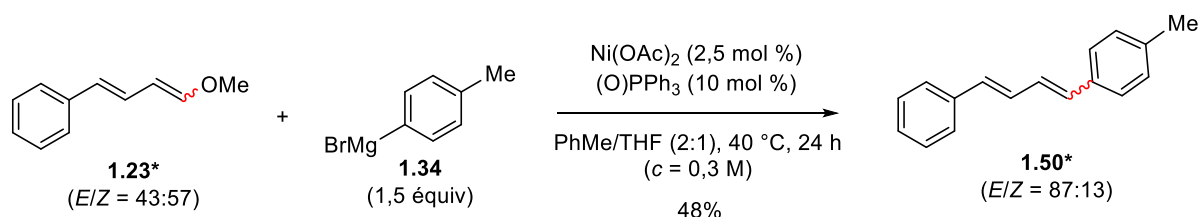
L'éther d'énol méthylique **1.18**, possédant une chaîne alkyle, a pu être couplé avec le réactif de Grignard **1.34** pour donner **1.49** avec un rendement de 59% et un rapport *E/Z* = 57:43 similaire à celui du composé de départ **1.18** (Schéma 35).



* Synthétisé par T. Hostier

Schéma 35

Il a également été possible de coupler l'éther d'énol méthylique diénique **1.23** avec le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** (Schéma 36). Le produit désiré **1.50** a été isolé avec un rendement de 48% et un rapport *E/Z* = 87:13 en faveur de l'isomère (*E*). Le rapport *E/Z* du produit de couplage est supérieur à celui du produit de départ.



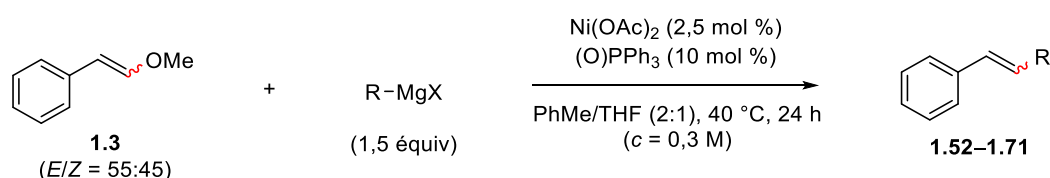
* Synthétisé par T. Hostier

Schéma 36

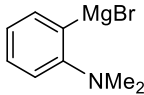
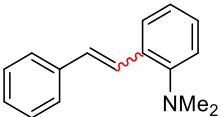
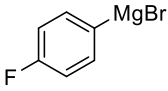
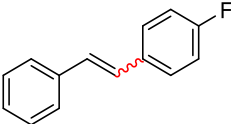
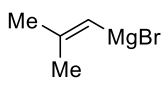
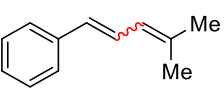
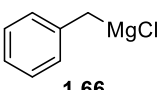
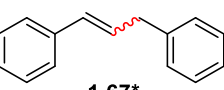
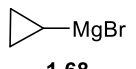
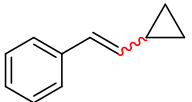
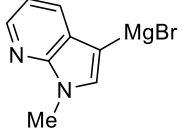
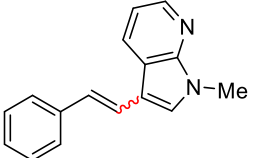
3.2.2.2. Les réactifs de Grignard

L'étude du champ d'application des réactifs de Grignard a été réalisée avec l'éther d'énol méthylique **1.3** dans les conditions de couplage mises au point précédemment (Tableau 7). Bien qu'il soit stériquement encombré, le bromure de mésitylmagnésium **1.51** a permis d'obtenir le produit de couplage **1.52** avec un bon rendement de 81% sous la forme d'un mélange *E/Z* = 63:37 en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 7, entrée 1). Le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium **1.53** a permis d'accéder à **1.54** avec 85% de rendement et un rapport *E/Z* = 59:41 similaire à celui du produit de départ, et le couplage de l'aryle Grignard **1.55**, dont le cycle aromatique est disubstitué par des groupements éthers, a permis d'obtenir le produit désiré **1.56** avec un rendement de 62%, avec un rapport *E/Z* = 72:28 en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 7, entrée 3). Lors du couplage des réactifs de Grignard **1.57** et **1.59**, dont le noyau aromatique est substitué en *mé*ta ou en *ortho* par une *N,N*-diméthylamine, il a été nécessaire d'augmenter la quantité de Grignard (respectivement 2.6 équiv et 2.0 équiv) et de doubler la charge catalytique [Ni(OAc)_2 (5 mol %)/ $(\text{O})\text{PPh}_3$ (20 mol %)]. Dans ces conditions, les produits correspondants **1.58** et **1.60** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 53% et 71% et, dans les deux cas, le rapport *E/Z* = 70:30 en faveur de l'isomère (*E*) a été obtenu (Tableau 7, entrées 4 et 5). Lorsque **1.3** a été couplé avec le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium **1.61**, le produit de couplage désiré **1.62** a été obtenu avec un rendement de 41% après une conversion incomplète du substrat (τ_c = 70%) (Tableau 7, entrée 6). Cependant, des

sous-produits de double couplage **1.63**, issu de l'activation de la liaison C(sp²)-F du produit de couplage **1.62** ont été formés et (*E*)-**1.63** a été isolé avec un rendement de 8%. Signalons que le composé (*Z*)-**1.63** a été détecté sous la forme de traces. En plus des aryles Grignard, le vinyle Grignard *gem*-diméthylé **1.64** a été couplé à **1.3** pour conduire au diène correspondant **1.65** avec un bon rendement (72%) sous la forme d'un mélange *E/Z* enrichi en isomère (*E*) (Tableau 7, entrée 7). Le chlorure de benzylmagnésium **1.66**, qualifié d'alkyle Grignard «activé», car le carbanion possède un caractère «sp²», a permis d'accéder au produit de couplage désiré **1.67** avec un bon rendement (69%) et un rapport *E/Z* = 82:18 en faveur de l'isomère (*E*) (Tableau 7, entrée 8). Un autre alkyle Grignard «activé», le bromure de cyclopropylmagnésium **1.68**, a pu également être couplé au substrat **1.3** pour accéder au produit **1.69** avec un rendement de 62% et le rapport *E/Z* est de 62:38 (Tableau 7, entrée 9). Lorsque le couplage a été réalisé entre **1.3** et le bromure de *N*-méthyl-7-azaindolmagnésium **1.70**, il a été nécessaire d'ajouter plus de Grignard (2,4 équiv) et de doubler la charge catalytique [Ni(OAc)₂ (5 mol %)/(O)PPh₃ (20 mol %)]. Le composé **1.71** a été ainsi obtenu sous la forme d'un isomère majoritaire de configuration (*E*) avec un rendement modéré de 46% (Tableau 7, entrée 10).



Entrée	Réactif de Grignard	Produits 1.52–1.71	Rendement (E/Z) ^[a]
1	 1.51 (0,44 M dans le THF)	 1.52*	81% (63:37)
2	 1.53 (0,37 M dans le THF)	 1.54*	85% (59:41) ^[b]
3	 1.55 (0,33 M dans le THF)	 1.56	62% (72:28)
4	 1.57 (0,31 M dans le THF)	 1.58	53% (70:30) ^[c]

5	 1.59 (0,29 M dans le THF)	 1.60	71% (70:30) ^[c]
6	 1.61 (1 M dans le THF)	 1.62	41% (80:20) ^[d]
7	 1.64 (0,38 M dans le THF)	 1.65*	72% (75:25)
8	 1.66 (1,6 M dans le THF)	 1.67*	69% (82:18)
9	 1.68 (0,58 M dans le THF)	 1.69	62% (62:38)
10	 1.70 (0,30 M dans le THF)	 1.71	46% (99:1) ^[c]

* Synthétisé par T. Hostier. ^[a] Rendement isolé. Rapport *E/Z* déterminé par spectroscopie RMN ¹H. ^[b] Rendement déterminé par spectroscopie RMN ¹H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^[c] Utilisation de 5 mol % de Ni(OAc)₂, de 20 mol % de (O)PPh₃ et de 2.0–2.6 équiv de réactif de Grignard. ^[d] Les sous-produits suivant ont également été obtenus :

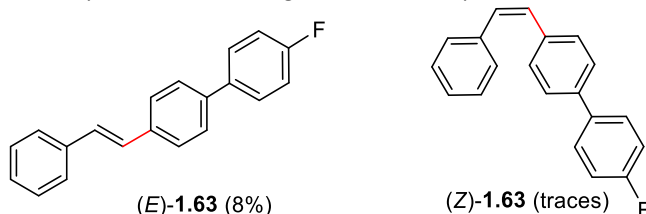


Tableau 7

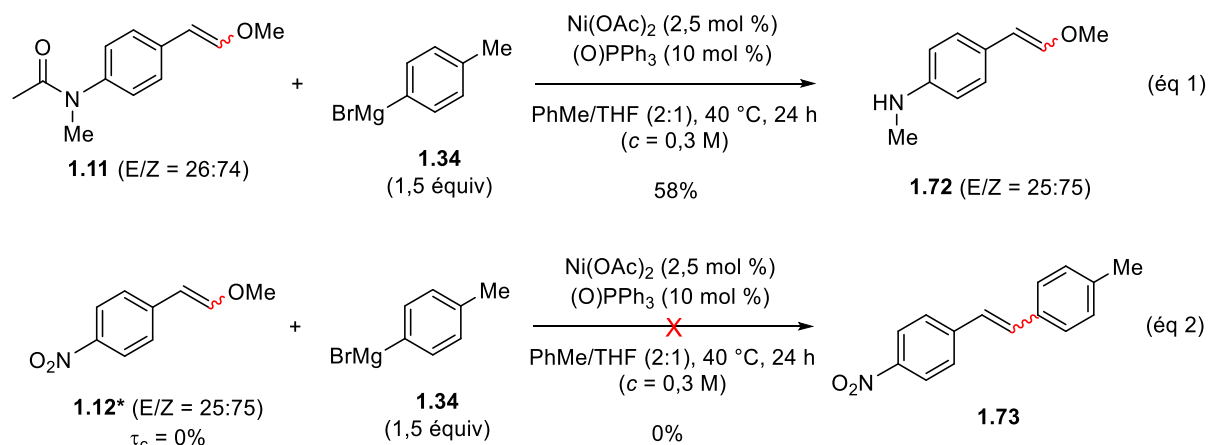
3.2.2.3. Limites du couplage

Lors de la généralisation du couplage, des limites ont cependant été rencontrées et elles concernent aussi bien les éthers d'énol méthyliques que les réactifs de Grignard.

- Ethers d'énol méthyliques

Le non couplage des éthers d'énol méthyliques avec des réactifs de Grignard peut dépendre de plusieurs facteurs : leur nature, leur réactivité vis-à-vis du nickel et leur réactivité vis-à-vis du réactif de Grignard.

Certains substituants sur les éthers d'énol méthylique ne sont pas tolérés. Par exemple, la fonction amide de **1.11** n'est pas tolérée à cause de sa réactivité vis-à-vis du bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34**. Ainsi, le produit de couplage n'a pas été observé et le sous-produit **1.72**, issu d'une déprotection de l'azote par attaque du réactif de Grignard sur la fonction amide, a été formé avec un rendement de 58% (Schéma 37, éq 1). Lorsque le groupement électro-attracteur est un groupement nitro, aucune conversion du substrat **1.12** n'a été observée (Schéma 37, éq 2).



* Synthétisé par T. Hostier.

Schéma 37

Les éthers d'énol méthyliques possédant des halogénures d'aryles, tels que **1.13**, ne sont pas compatibles avec le système catalytique Ni(OAc)₂/(O)PPh₃ car les liaisons C(sp²)-X sont bien plus réactives vis-à-vis du catalyseur au nickel que la liaison C(sp²)-OMe. Le couplage entre **1.13** et le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage désiré, mais des sous-produits correspondants à un bis-couplage, **1.74** et **1.75** (Schéma 38).

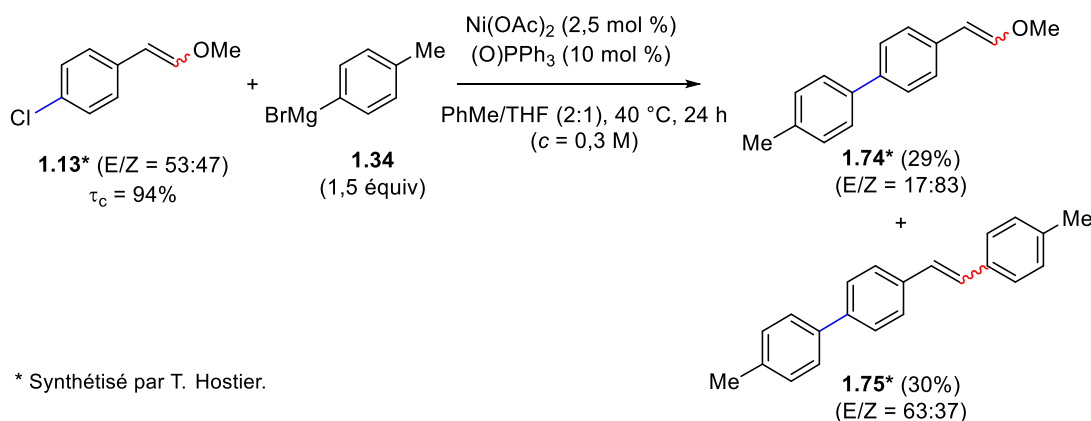


Schéma 38

Lorsqu'un groupement trifluorométhyle est présent sur le cycle aromatique de l'éther d'énol méthylique **1.14** en position *para*, le produit désiré **1.76** n'est formé qu'à l'état de traces (Schéma 39).

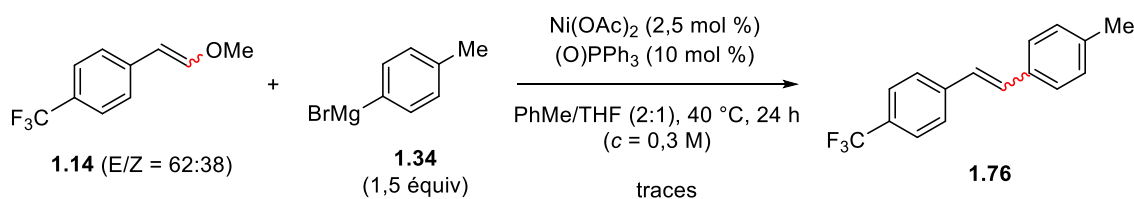
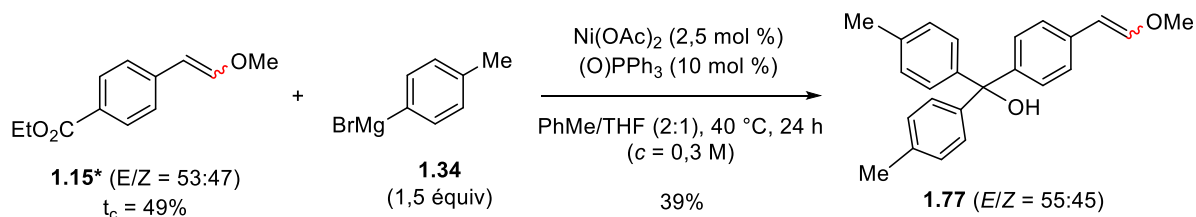


Schéma 39

Signalons que le groupement ester du substrat **1.15** n'a pas résisté à la nucléophilie du réactif de Grignard qui s'est bis-additionné pour générer le sous-produit **1.77** et aucun produit de couplage n'a été obtenu. (Schéma 40).



* Synthétisé par T. Hostier.

Schéma 40

Précédemment, il avait été possible de réaliser le couplage avec des éthers d'énol méthyliques possédant des hétérocycles (pyridine, indole, pyrrole, furane et thiophène), cependant le composé **1.18** substitué par un benzothiazole a montré une sensibilité vis-à-vis du réactif de Grignard **1.34**. Dans les conditions réactionnelles du couplage, le composé **1.78** a été l'unique produit obtenu avec un rendement de 72% (Schéma 41, éq 1). A première vue, nous pouvions penser que le composé **1.78** était issu d'un couplage de **1.18** suivi d'une addition du Grignard **1.34** sur le produit désiré. Afin de conforter notre hypothèse, l'éther d'énol méthylique **1.18** a été mis en présence d'un seul équivalent de bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** dans les conditions catalytiques. Dans ces conditions, le composé **1.78** n'a pas été formé et le produit **1.79** de configuration (*E*) a été obtenu avec un rendement de 48%, ce qui montre que la formation du sous-produit **1.78** est due à un excès de Grignard (Schéma 41, éq 2).

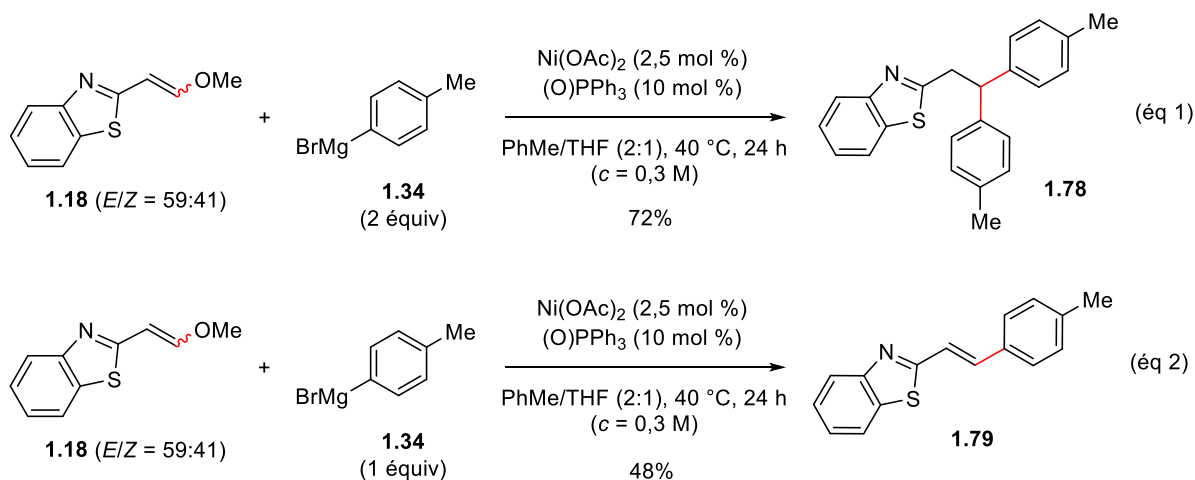


Schéma 41

Afin de comprendre la formation de **1.79** uniquement de configuration (*E*) à partir d'un mélange *E/Z* du substrat de départ, la réaction a été réalisée sans catalyseur au nickel et en présence d'un seul équivalent de réactif de Grignard **1.34** (Schéma 42). En l'absence de nickel, le produit **1.79** a été obtenu avec un rendement de 52%, similaire à celui obtenu en présence de nickel. Ce résultat permet d'affirmer que le produit **1.79** n'est pas formé par couplage au nickel et qu'un autre mécanisme est impliqué dans la formation de ce produit. En effet, grâce à la présence du benzothiazole, le composé **1.18** se comporte comme un «accepteur de Michael» et subit alors une séquence addition/élimination induite par le Grignard **1.34**, ce qui conduit au produit **1.79** sur lequel une addition conjuguée de **1.34** prend place pour générer le composé **1.78** (Schéma 42). En ne mettant en jeu qu'un seul équivalent de **1.34**, seule l'addition/élimination a lieu pour donner **1.75** et, dans ce cas, l'isomère le plus stable est formé, à savoir l'oléfine de configuration (*E*).

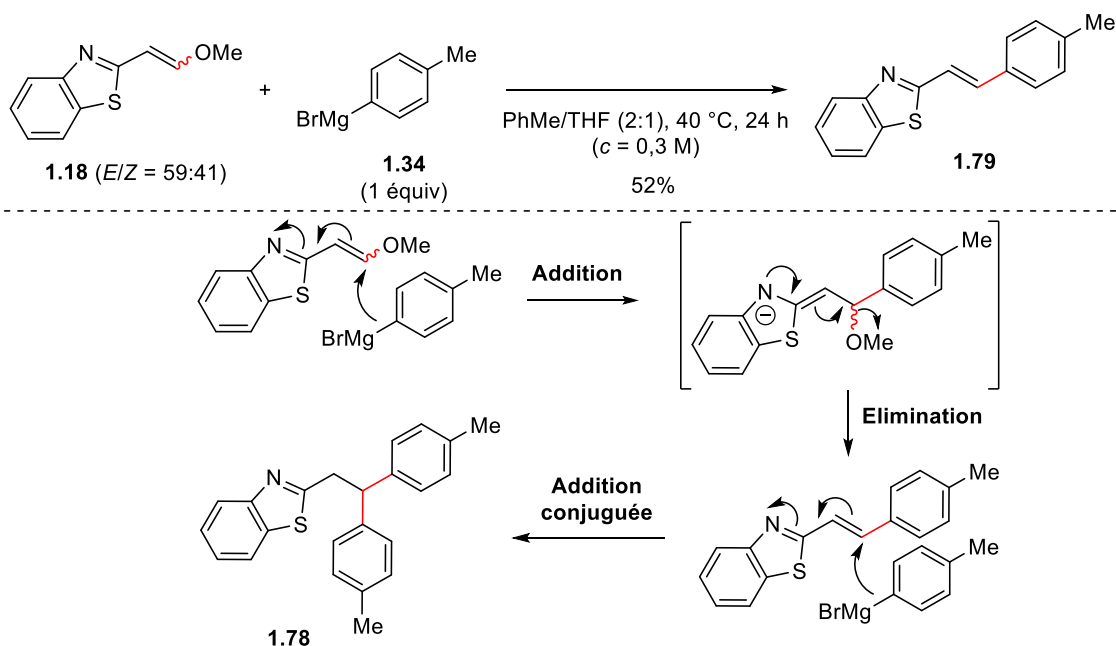


Schéma 42

Afin de vérifier que l'élimination permettait d'accéder à l'isomère (*E*) le plus stable, des expériences en l'absence de catalyseur au nickel ont été effectuées en mettant les deux isomères enrichis en (*E*) et (*Z*) de **1.18** chacun en présence d'un équivalent de Grignard **1.34** (Schéma 43). Lorsque (*E*)-**1.18** a été mis en réaction avec le réactif de Grignard, le composé **1.79** a bien été obtenu avec une configuration (*E*) et avec un rendement de 65% (Schéma 43, éq 1). Lorsque (*Z*)-**1.18** a été placé dans les mêmes conditions, le composé **1.79** de configuration (*E*) a également été obtenu avec un rendement de 72% ce qui démontre que l'isomère (*E*) est l'isomère le plus stable (Schéma 43, éq 2).

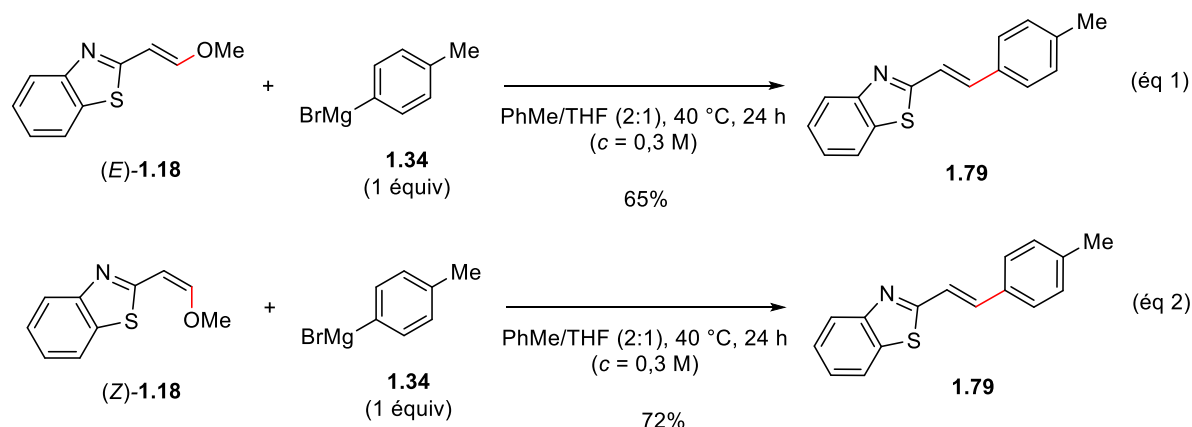


Schéma 43

- Réactifs de Grignard

Concernant les limites d'utilisation des réactifs de Grignard dans le couplage croisé avec des éthers d'énol méthyliques, nous avons constaté que les réactifs de Grignard **1.80** à **1.84** n'étaient pas réactifs (Schéma 44). Lorsque les aryles Grignard **1.80a–c** ont été engagés dans le couplage, aucun produit de couplage n'a été observé et seul **1.80d** a permis d'observer des traces de produit de couplage. La présence du groupement trifluorométhyle en position *para* du cycle aromatique de **1.80a** est néfaste au couplage à cause de son effet électro-attracteur. La présence d'un, ou de deux groupements méthoxy en position *mé*ta du cycle aromatique (**1.80b** et **1.80d**), semble néfaste au couplage, probablement dû à un effet inductif attracteur de ce groupement. De plus, le groupement méthoxy en position *ortho* de **1.80c** pourrait chélater le catalyseur au nickel ce qui serait probablement la raison pour laquelle le couplage n'a pas eu lieu. Lorsque les hétéroaryles Grignard **1.81** ont été utilisés, aucune conversion de l'éther d'énol méthylique de départ n'a été observée et, par conséquent, aucun produit de couplage n'a été obtenu. Il est fort probable que les atomes d'azote et de soufre complexent le catalyseur. La plupart des vinyliques et allyliques Grignard, tels que **1.82a** et **1.82d**, n'a pas permis d'aboutir aux produits de couplage, et seules des traces de produits ont été détectées lorsque **1.82b** et **1.82c** sont impliqués dans le couplage. Les réactifs de Grignard possédant des chaînes aliphatiques **1.83** ne sont pas compatibles avec les conditions de couplage, soit à cause de la formation de sous-produits de β -élimination tel que dans le cas de **1.83a**, soit à cause d'une trop faible réactivité comme dans le cas

du couplage de **1.83b**. Concernant les réactifs de Grignard acétyléniques **1.84**, aucune conversion de l'éther d'énol méthylique de départ n'a été observée, et par conséquent aucun produit de couplage n'est formé.

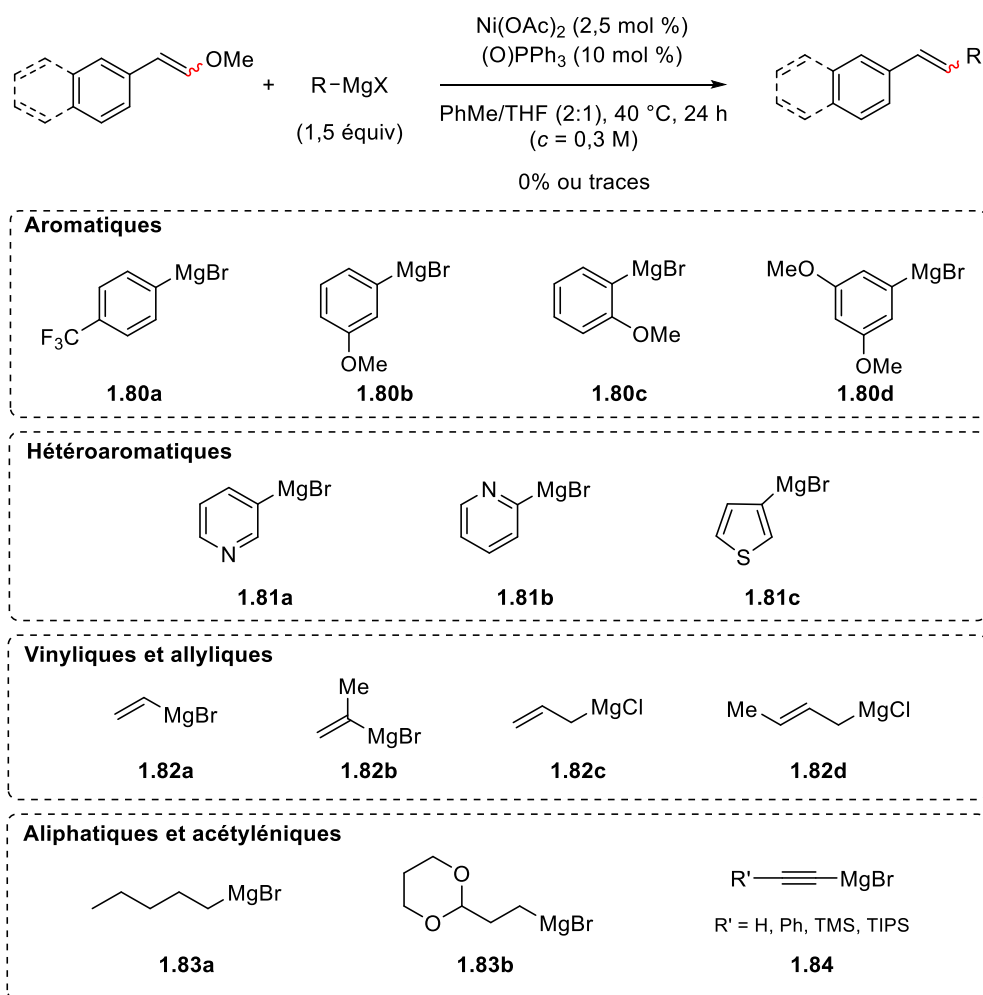


Schéma 44

3.2.3. Etude du couplage avec des éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*)

Précédemment, le couplage entre des éthers d'énol méthyliques sous la forme d'un mélange *E/Z* et des réactifs de Grignard a conduit à des produits sous la forme d'un mélange *E/Z* variable selon les substrats. Nous nous sommes alors intéressés à l'étude du couplage d'éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*) purs.

3.2.3.1. Modification des conditions réactionnelles

L'étude du couplage de l'éther d'énol méthylique **1.30** de configuration (*E*) a été réalisée dans les conditions réactionnelles optimales utilisant 1,5 équivalent de réactifs de Grignard **1.34** et a permis d'obtenir le produit de couplage **1.85** de configuration (*E*) en 24 h, avec un faible rendement de 33%.

Signalons que le sous-produit d'homocouplage **1.86**, provenant de l'éther d'énol méthylique **1.30**, a été observé (Schéma 45, éq 1). Ce résultat est probablement dû à un défaut de Grignard **1.34** dans le milieu réactionnel. En revanche, l'ajout de 3 équiv de réactif de Grignard **1.34** a permis d'optimiser le rendement de **1.85** à 63% et la réaction est terminée au bout de 5 h (Schéma 45, éq 2). Ainsi, le couplage de l'éther d'énol méthylique de configuration (*E*) est stéréospécifique puisque seul le produit de couplage de configuration (*E*) a été obtenu et la configuration a été confirmée en comparant le spectre RMN ¹H de **1.85** avec celui de l'isomère (*E*) de **1.38**.

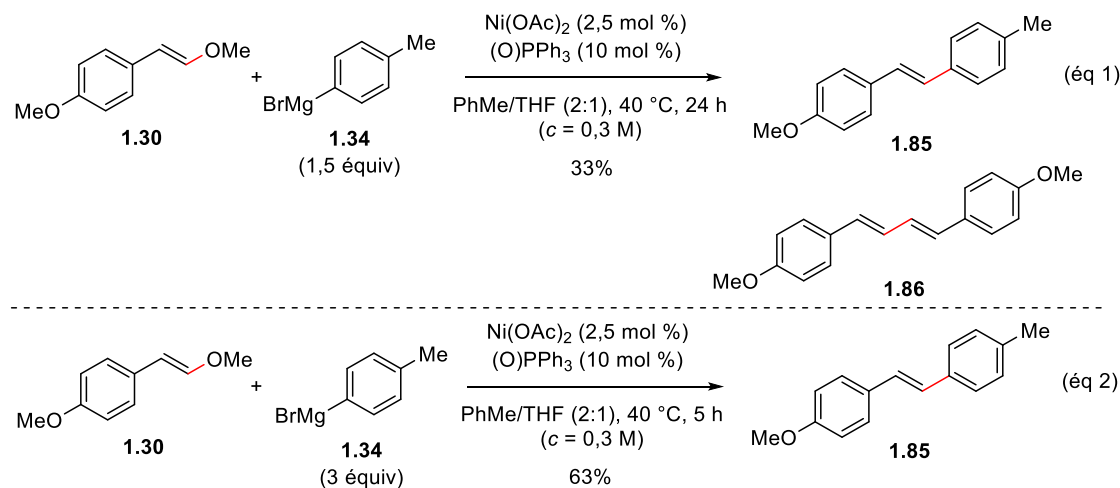
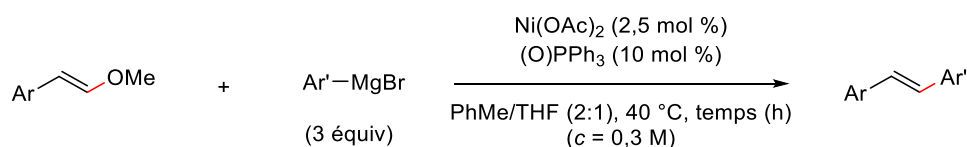
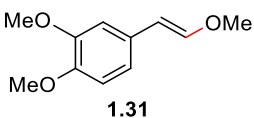
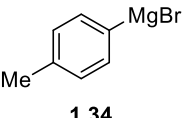
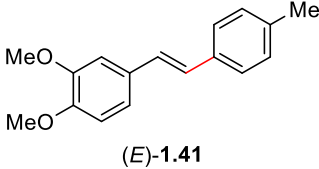
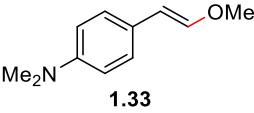
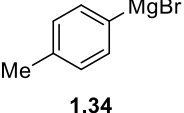
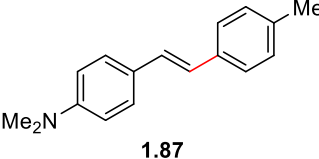
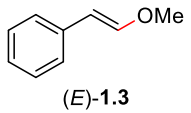
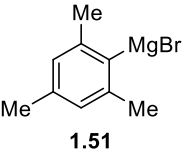
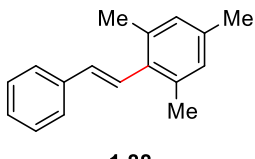
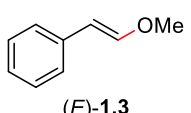
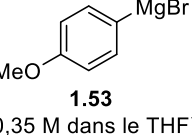
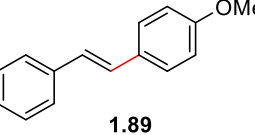
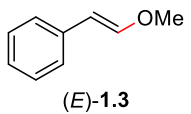
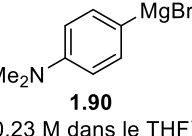
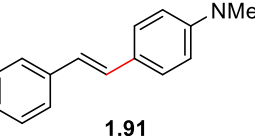


Schéma 45

3.2.3.2. Généralisation de la réaction

Une fois les conditions réactionnelles de couplage optimisées, les éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*) possédant des substituants aromatiques ont été mis en présence de différents aryles Grignard (Tableau 8). Le couplage des substrats **1.31** et **1.33** avec le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** a permis d'obtenir les produits de couplage de configuration (*E*) correspondants (*E*)-**1.41** et **1.87**, respectivement avec des rendements de 64% et 60% après 20 h de réaction, pour **1.31**, et 5 h de réaction pour **1.33** (Tableau 8, entrée 1 et 2). Lorsque le substrat (*E*)-**1.3** a été couplé au bromure de mésitylmagnésium **1.51**, le produit **1.88** a été isolé avec un rendement de 80% après un temps de réaction de 30 h (Tableau 8, entrée 3). Lorsque le réactif de Grignard **1.53** a été mis en présence de **1.3**, le produit attendu **1.89** a été isolé avec un rendement de 57% après 5 h de réaction (Tableau 8, entrée 4). Le couplage utilisant le bromure de 4-*N,N*-diméthylphénylmagnésium **1.90** a conduit au produit **1.91** isolé avec 49% après 24 h de réaction (Tableau 8, entrée 5).



Entrée	Ether d'énol méthtylique	Réactif de Grignard	Temps (h)	Produit attendu	Rdt ^[a]
1	 1.31	 1.34	20	 (E)-1.41	64%
2	 1.33	 1.34	5	 1.87	60%
3	 (E)-1.3	 1.51 (0,71 M dans le THF)	30	 1.88	80%
4	 (E)-1.3	 1.53 (0,35 M dans le THF)	5	 1.89	57%
5	 (E)-1.3	 1.90 (0,23 M dans le THF)	24	 1.91	49%

^[a] Rendement isolé.

Tableau 8

3.3. Synthèse d'un anti tumoral

La synthèse efficace de composés biologiquement actifs en un nombre restreint d'étapes est d'importance pour l'industrie pharmaceutique. Pour notre part, nous nous sommes intéressés au **DMU-212**, un dérivé stilbénique, actif sur le cancer de l'ovaire.⁵⁵ Le **DMU-212** a déjà été synthétisé en utilisant un couplage pallado-catalysé de Heck⁵⁶ (Schéma 46, éq 1), et également grâce à l'utilisation d'une réaction de type Wittig initiées par des nanoparticules de nickel⁵⁷ (Schéma 46, éq 2), ainsi que

⁵⁵ Piotrowska, H.; Myszkowski, K.; Abraszek, J.; Kwiatkowska-Borowczyk, E.; Amarowicz, R; Murias, M.; Wierzchowski, M.; Jodynis-Liebert, J. *Biomed. Pharmacother.* **2014**, *68*, 397–400.

⁵⁶ Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245–2247.

⁵⁷ Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3070–3073.

par une oléfination de Peterson⁵⁸ appliquée à une imine et utilisant des dérivés *gem*-disilylés (Schéma 46, éq 3). Pour chacune de ces trois transformations, soit le catalyseur est très toxique, soit le nombre d'atomes rejetés dans le milieu est important, ce qui est contraire aux principes de «chimie verte».

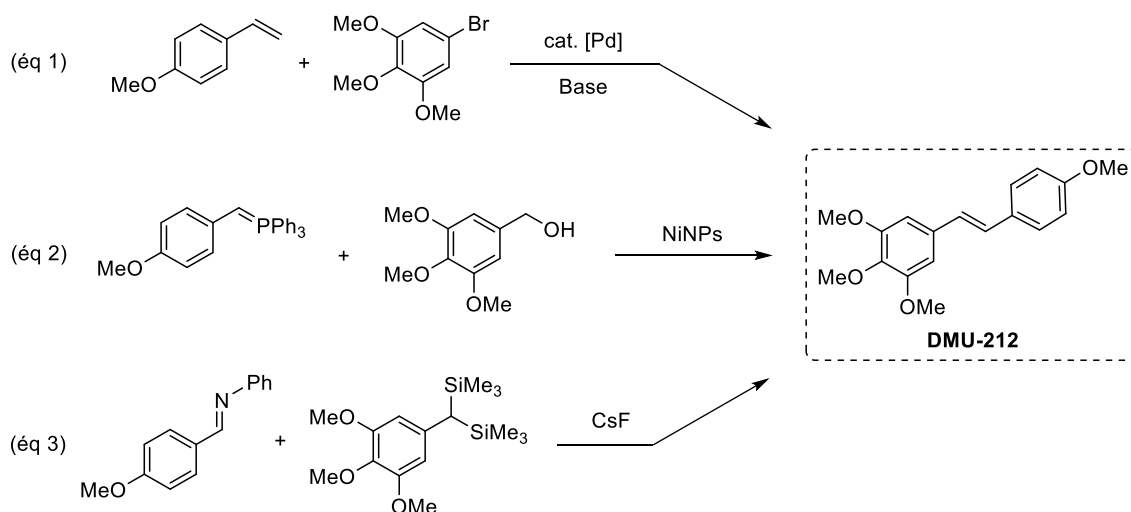


Schéma 46

Afin d'accéder au **DMU-212** dans des conditions respectueuses de l'environnement, la synthèse de ce composé a été envisagée à partir d'un couplage entre un éther d'énol méthylique de configuration (*E*) et un réactif de Grignard catalysé par le nickel. La structure stilbénique du **DMU-212** nous permet d'envisager deux coupures rétrosynthétiques pour le couplage (Schéma 47). La première coupure met en jeu l'éther d'énol méthylique **1.30** de configuration (*E*) et le bromure de 3,4,5-triméthoxyphénylmagnésium **1.92** (Schéma 47, voie a). La seconde coupure fait intervenir l'éther d'énol méthylique **1.32** de configuration (*E*) et le réactif de Grignard **1.53** (Schéma 47, voie b).

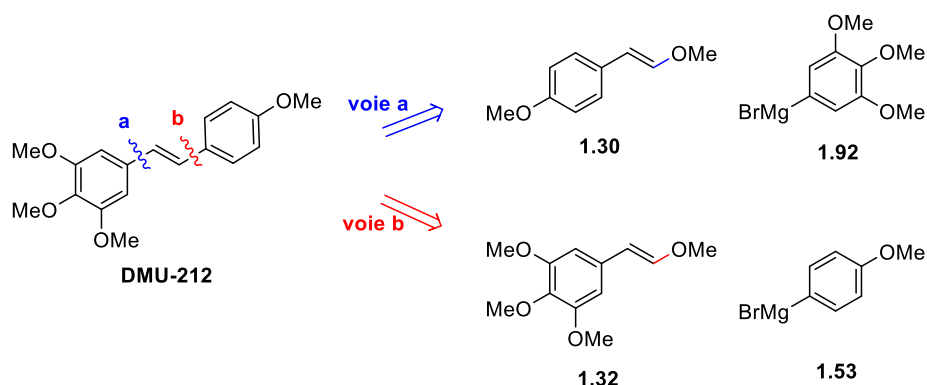
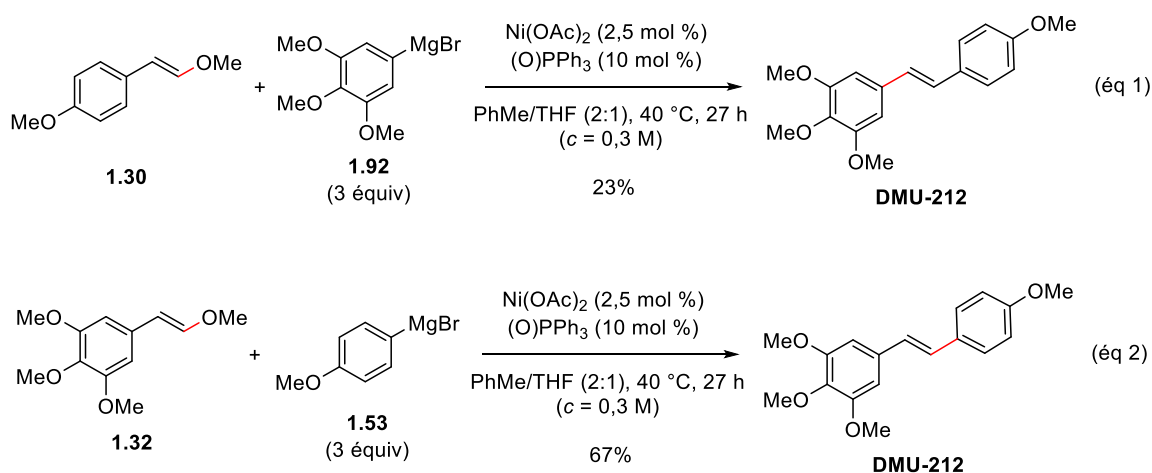


Schéma 47

La synthèse selon la première stratégie de couplage (voie a) entre l'éther d'énol méthylique **1.30** de configuration (*E*) et le réactif de Grignard **1.92** (0.23 M dans le THF) a permis d'obtenir le produit attendu avec un rendement isolé faible de 23% pour une conversion du substrat de départ de 45%

⁵⁸ Das, M.; Manvar, A.; Jacolot, M.; Blangetti, M.; Jones, R.C.; O'Shea, D. F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8737–8740.

(Schéma 48, éq 1). Ce résultat est conforme à nos observations précédentes concernant l'effet néfaste, sur le couplage, des aryles Grignard, possédant un ou deux groupements méthoxy en position *mé*ta. Par conséquent, cette première stratégie n'est pas le bon choix pour réaliser une synthèse efficace du **DMU-212**. Nous nous sommes alors orientés vers la deuxième stratégie (voie b). Le couplage entre le substrat **1.32** et le réactif de Grignard **1.53** a conduit au **DMU-212** avec un bon rendement de 67% pour une conversion totale du substrat de départ **1.32** (Schéma 48, éq 2). Ce résultat est conforme aux résultats précédents (cf couplage entre **1.5–1.8**, **1.30** et **1.31** et le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34** et entre **1.3** et le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium **1.53**).



3.4. Etudes mécanistiques

3.4.1. Mécanisme de la réaction de couplage

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, le mécanisme d'activation de liaisons C(sp²)-OMe par le nickel dans le couplage croisé fait généralement intervenir un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) selon une voie «neutre» ou «anionique» (cf 1.2.1. Mécanisme général d'activation des liaisons C(sp²)-O par le nickel, Schéma 6). Le mécanisme «neutre» se compose de trois étapes élémentaires: 1) addition oxydante de l'espèce catalytique active de Ni(0) dans la liaison C(sp²)-OMe de l'éther d'énol méthylique générant un premier intermédiaire Ni(II), 2) transmétallation avec le réactif de Grignard, 3) élimination réductrice du deuxième intermédiaire de Ni(II) pour former le produit de couplage et régénérer le complexe actif de Ni(0). Le mécanisme par voie «anionique» comprend également trois étapes élémentaires: 1) addition du réactif de Grignard sur l'espèce catalytique active de Ni(0) conduisant à un «ate» complexe Ni(0), 2) addition oxydante de l'espèce nickelate(0) dans la liaison C(sp²)-OMe de l'éther d'énol méthylique, 3) élimination réductrice permettant de former le produit de couplage et de régénérer le complexe actif de Ni(0). Dans ce type de mécanisme, la nature du réactif de Grignard jouerait un rôle important pour le bon déroulement

de la réaction de couplage. Notons que pour les deux mécanismes, le catalyseur Ni(II)(OAc)₂ est réduit *in situ* en Ni(0) par le réactif de Grignard.

Dans la plupart des exemples de couplage croisé d'éther de méthyle catalysés par le nickel, l'oxyde de triphénylphosphine n'est généralement pas utilisé comme ligand monodentate bien qu'il soit connu depuis longtemps pour être un très bon ligand du nickel.⁵⁹ En effet, l'atome d'oxygène de (O)PPh₃ complexe le nickel pour former des complexes de type NiX₂[(O)PPh₃]₂ (X = Cl, Br, I, NO₃) de géométrie tétraédrique. Même si les mécanismes «neutre» ou «anionique», impliquant un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) semblent les plus plausibles, nous ne pouvons pas exclure la présence d'espèces radicalaires et/ou un processus de transfert mono-électronique, car le nickel est connu pour être impliqué dans des couplages croisés faisant intervenir un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III).⁶⁰

3.4.2. Stéréosélectivité de la réaction

Lors de la généralisation du couplage, nous avons pu constater qu'en partant de différents rapports de mélange *E/Z* d'éthers d'énol méthyliques, les produits de couplage sont obtenus sous la forme d'un mélange *E/Z* principalement enrichi en isomère (*E*). Ce qui nous laisse supposer qu'un processus d'isomérisation de la double liaison a lieu en faveur de l'isomère (*E*) lors du couplage et que la réaction n'est pas totalement stéréospécifique. Cette observation pourrait être due:

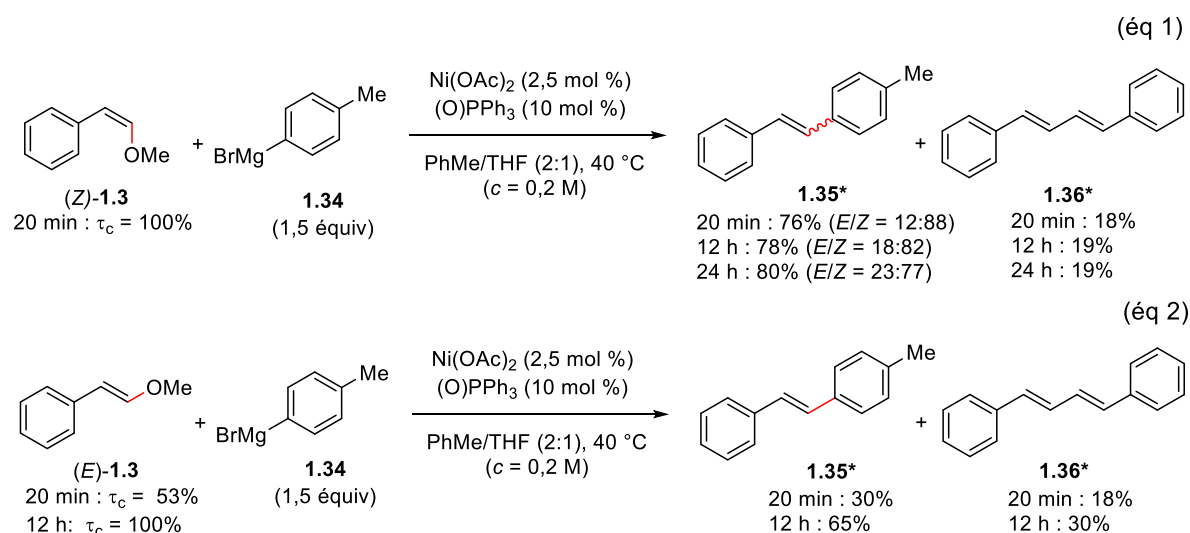
- 1) Soit à une *perte partielle* de la configuration de la double liaison lors du couplage,
- 2) Soit à une *isomérisation progressive* de l'isomère (*Z*) du produit de couplage en isomère (*E*) dans les conditions réactionnelles,
- 3) Soit à une combinaison des deux.

Afin d'étayer ces hypothèses et d'évaluer la vitesse de conversion de chaque isomère, des études cinétiques ont été réalisées à partir du substrat modèle (*E*)-**1.3** pur et (*Z*)-**1.3** pur (Schéma 49). Les conversions, les rendements ainsi que les rapports *E/Z* ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H en utilisant CH₂Br₂ comme étalon interne. Lorsque (*Z*)-**1.3** a été mis en réaction dans les conditions de couplage [Ni(OAc)₂ 2,5 mol %/(O)PPh₃ 10 mol %, toluène/THF, 40 °C] en présence du réactif de Grignard **1.34** (1,5 équiv), la conversion de (*Z*)-**1.3** est complète au bout de 20 min. Après 20 min, le produit **1.35** a été obtenu avec rendement de 76% sous la forme d'un mélange *E/Z* = 12:88 (Schéma 49, éq 1). Au bout de 24 h, le rendement en **1.35** est de 80% et le rapport *E/Z* est de 23:77. Signalons que le sous-produit **1.36** est formé avec un rendement de 18%.

⁵⁹ a) Bannister, E.; Cotton, F. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 456, 2276–2280. b) Goodgame, D. M. L.; Goodgame, M. *Inorg. Chem.* **1965**, 4, 139–143. c) Moreno-Fuquen, R.; Cifuentes, O.; Naranjo, J. V.; Serrato, L. M.; Kennedy, A. R. *Acta Cryst.* **2004**, 60, 1861.

⁶⁰ Li, Z.; Liu, L. *Chin. J. Catal.* **2015**, 36, 3–14.

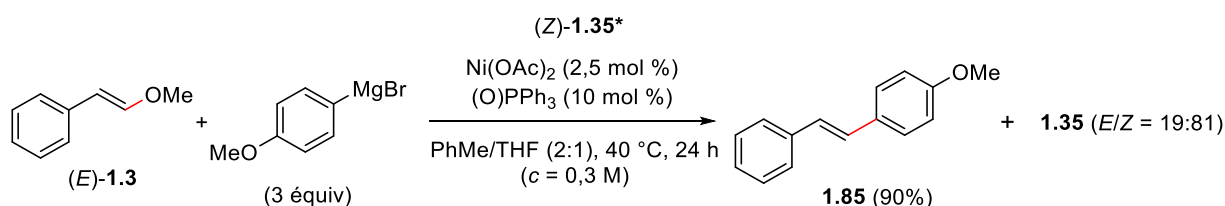
Dans le cas de (*E*)-**1.3**, au bout de 20 min, le taux de conversion (τ_c) de (*E*)-**1.3** n'était que de 53% et le produit de couplage correspondant (*E*)-**1.35** a été obtenu avec un rendement de 30% accompagné du sous-produit **1.36** (13%) (Schéma 49, éq 2). Ces résultats montrent, d'une part, que la vitesse de conversion de (*Z*)-**1.3** est deux fois plus rapide que celle de l'isomère (*E*)-**1.3** et d'autre part, le couplage de (*Z*)-**1.3** implique un processus d'isomérisation puisque le produit de couplage **1.35** a été obtenu sous la forme d'un mélange *E/Z* évoluant en faveur de l'isomère (*E*) au cours du temps. Concernant le sous-produit **1.36** formé, entre 20 min et 12 h de réaction, la quantité de **1.36** formée à partir de (*Z*)-**1.3** n'évolue pratiquement pas alors que la quantité de **1.36** formée à partir de (*E*)-**1.3** augmente parallèlement à la conversion de (*E*)-**1.3** et au produit désiré (*E*)-**1.35**. Cela signifierait que la formation du produit d'homocouplage **1.36** se ferait plus facilement lorsque le couplage est lent.



* Synthétisé par T. Hostier.

Schéma 49

Afin de confirmer l'isomérisation de l'isomère (*Z*) du produit de couplage en isomère (*E*), le produit (*Z*)-**1.35** pur a été traité dans les conditions catalytiques du couplage en présence de (*E*)-**1.3** et le bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium **1.49** (Schéma 50). Le choix des partenaires a été effectué afin de déterminer facilement le rendement et le rapport *E/Z* en analysant le spectre RMN ¹H du brut réactionnel, en utilisant CH₂Br₂ comme étalon interne. A la fin de la réaction, le produit de couplage attendu **1.85** est formé, et les analyses du brut réactionnel montrent que le produit **1.35** est constitué d'un mélange *E/Z* dans un rapport *E/Z* = 19:81. Par conséquent, le produit (*Z*)-**1.35** s'est partiellement isomérisé en (*E*)-**1.35** dans les conditions de couplage. De plus, en comparant les rapports *E/Z* obtenus après 24 h de réaction à partir de (*Z*)-**1.3** (*E/Z* = 23:77) et après l'isomérisation partielle de (*Z*)-**1.35** (*E/Z* = 19:81), nous pouvons affirmer que le processus d'isomérisation des intermédiaires a également lieu durant le couplage.



* Synthétisé par T. Hostier.

Schéma 50

La différence des vitesses de conversion de (E)-1.3 et (Z)-1.3 peut être expliquée en considérant les intermédiaires **1.93** et **1.94**, obtenus après addition oxydante du nickel dans la liaison C(sp²)-OMe de **1.3**, suivie par la transmétallation avec le réactif de Grignard **1.34** (Schéma 51). L'intermédiaire vinyle Ni(II) **1.93** issu de (Z)-1.3 présente un encombrement stérique important par rapport à l'intermédiaire vinyle Ni(II) **1.94** issu de (E)-1.3. Cette contrainte stérique faciliterait alors l'étape d'élimination réductrice et accélérerait ainsi la cinétique globale de la réaction. Néanmoins, cette explication n'est pas généralisable à tous les éthers d'énol méthyliques car les effets stéréoélectroniques pourraient influencer également le cours de la réaction, c'est-à-dire l'étape limitante ou encore la vitesse de conversion.

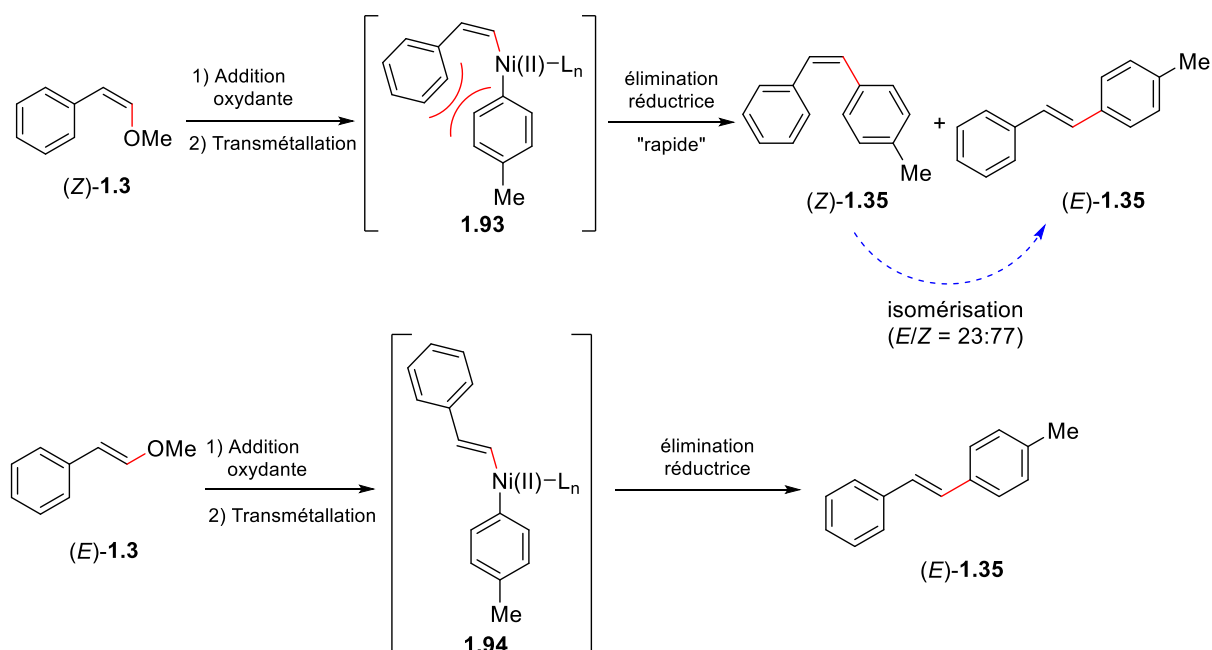


Schéma 51

De plus, en se basant sur les travaux de Huggins et Bergman en 1981,⁶¹ il est possible de proposer un mécanisme d'isomérisation de l'intermédiaire vinyle Ni(II) **1.93** en intermédiaire vinyle Ni(II) **1.94** qui conduirait au produit de couplage de configuration (E) après élimination réductrice (Schéma 52). Grâce à son caractère acide de Lewis, le nickel pourrait permettre une délocalisation des électrons de la

⁶¹ Huggins, J. M.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3002–3011.

double liaison de **1.93** vers le centre métallique pour générer le complexe zwitterionique **1.93'**. Ce complexe pourrait alors s'isomériser par rotation autour de la liaison C-C pour conduire au complexe zwitterionique **1.94'**, qui formerait l'intermédiaire vinyle Ni(II) **1.94**. Sachant que le produit de configuration (*E*) est plus stable que le produit de configuration (*Z*), l'équilibre serait alors partiellement déplacé vers l'obtention de l'espèce **1.94'**.

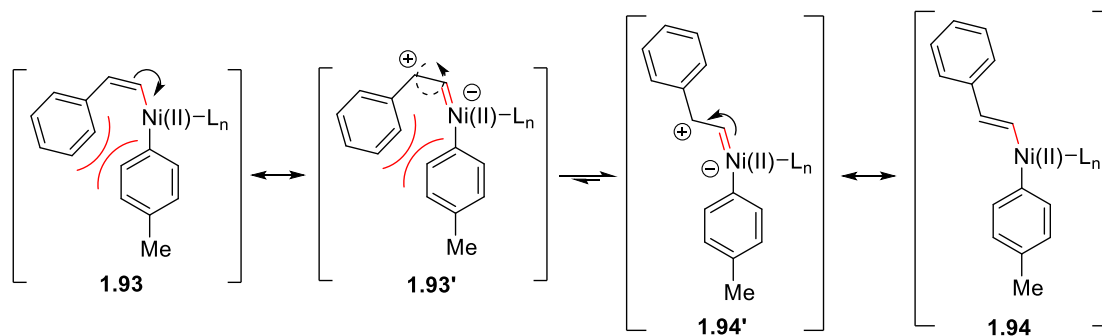


Schéma 52

En ce qui concerne l'isomérisation du produit (*Z*)-**1.35** en (*E*)-**1.35** dans les conditions du couplage, elle pourrait impliquer des complexes de nickel à caractère acide de Lewis présents dans le milieu réactionnel. Nous ne pouvons cependant pas exclure la présence d'espèces radicalaires qui pourraient réagir avec le produit (*Z*). Il faudrait effectuer des études mécanistiques supplémentaires, ainsi que des études computationnelles pour avoir plus d'indications sur le cycle catalytique.

3.4.3. Mécanismes de la réaction d'homocouplage

Au cours de l'étude du couplage, un produit d'homocouplage de l'éther d'énol méthylique est formé en plus ou moins grande quantité selon la nature du substrat. Par exemple, dans le cas du couplage entre le méthoxystyrène **1.3** et le bromure de *p*-tolylmagnésium **1.34**, le produit d'homocouplage **1.36** a été obtenu avec un rendement non négligeable de 20%. Nous avons également constaté que lorsque des éthers d'énol méthyliques comportaient un cycle aromatique enrichi en électrons grâce au(x) groupement(s) méthoxy (**1.6**, **1.7**, **1.8** et **1.30**), les sous-produits d'homocouplage correspondants sont observés. Ces constatations suggèrent que l'intermédiaire vinyle Ni(II) issu de l'addition oxydante dans la liaison C(sp²)-OMe, serait impliqué dans la formation du produit d'homocouplage. De plus, lors de l'étude du couplage entre l'éther d'énol méthylique **1.30** de configuration (*E*) et le réactif de Grignard **1.34**, nous avons montré que le composé d'homocouplage **1.86** était formé lors d'un défaut de réactif de Grignard (Schéma 45). Signalons que le sous-produit **1.36** n'a pas été observé lorsque des réactifs de Grignard différents de **1.34** ont été engagés dans le couplage avec l'éther d'énol méthylique **1.3**. Ces observations suggèrent que la nature du réactif de Grignard **1.34** et/ou la nature de l'intermédiaire vinyle Ni(II) issu de l'addition oxydante interviendrait(ent) lors de la transméallation ou de l'élimination réductrice, et ces étapes seraient alors limitantes dans le cycle catalytique.

Notons que le sous-produit d'homocouplage est le produit de couplage entre deux électrophiles, ce qui semble indiquer le passage par une double addition oxydante du complexe de Ni(0) dans deux liaisons C(sp²)-OMe.

Nous pouvons ainsi proposer un mécanisme où la formation du produit d'homocouplage ferait intervenir un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II)/Ni(IV). Sachant que la vitesse de conversion de l'isomère (Z)-**1.3** est supérieure à celle de l'isomère (E)-**1.3** dans les conditions réactionnelles et que les deux doubles liaisons du produit d'homocouplage sont de configuration (E), deux voies distinctes peuvent être considérées. Ces deux voies impliqueraient des complexes intermédiaires de Ni(II) et de Ni(IV) (Schémas 53 et 54). Notons que ces deux mécanismes impliqueraient une espèce catalytique active Ni(0), **1.G**, générée *in situ* par réduction du catalyseur Ni(OAc)₂.

Lors du mécanisme d'homocouplage à partir de l'éther d'énol méthylique (Z)-**1.F**, l'espèce catalytique active **1.E** effectuerait une addition oxydante dans la liaison C(sp²)-OMe de ce dernier pour conduire au complexe de Ni(II) (Z)-**1.G** qui ensuite, par transmétallation avec le réactif de Grignard, donnerait le complexe (Z)-**1.H** (Schéma 53). Le complexe (Z)-**1.H** s'isomériserait pour conduire au complexe (E)-**1.H** qui réaliserait une addition oxydante dans (Z)-**1.H** pour former le complexe de Ni(IV) **1.I**, qui s'isomériserait à son tour en **1.J** pour conduire au produit d'homocouplage **1.K** après élimination réductrice ainsi qu'au complexe de Ni(II) **1.L**. Ce dernier serait réduit par le réactif de Grignard en Ni(0) **1.E**, en générant le dérivé d'homocouplage (R'-R') de l'organomagnésien. La formation du produit d'homocouplage **1.36** à partir de (Z)-**1.3** observé au bout de 20 min de réaction et l'arrêt de son évolution après conversion totale, pourrait être due à un défaut de (Z)-**1.3** qui, ayant été rapidement converti en produit de couplage, ne permettrait pas au complexe (E)-**1.H** d'effectuer une addition oxydante. Le complexe **1.H** serait probablement l'intermédiaire clé dans ce mécanisme car, plus l'élimination réductrice de l'intermédiaire **1.H** serait rapide pour conduire à (Z)-**1.M**, plus la formation du produit d'homocouplage serait défavorisée.

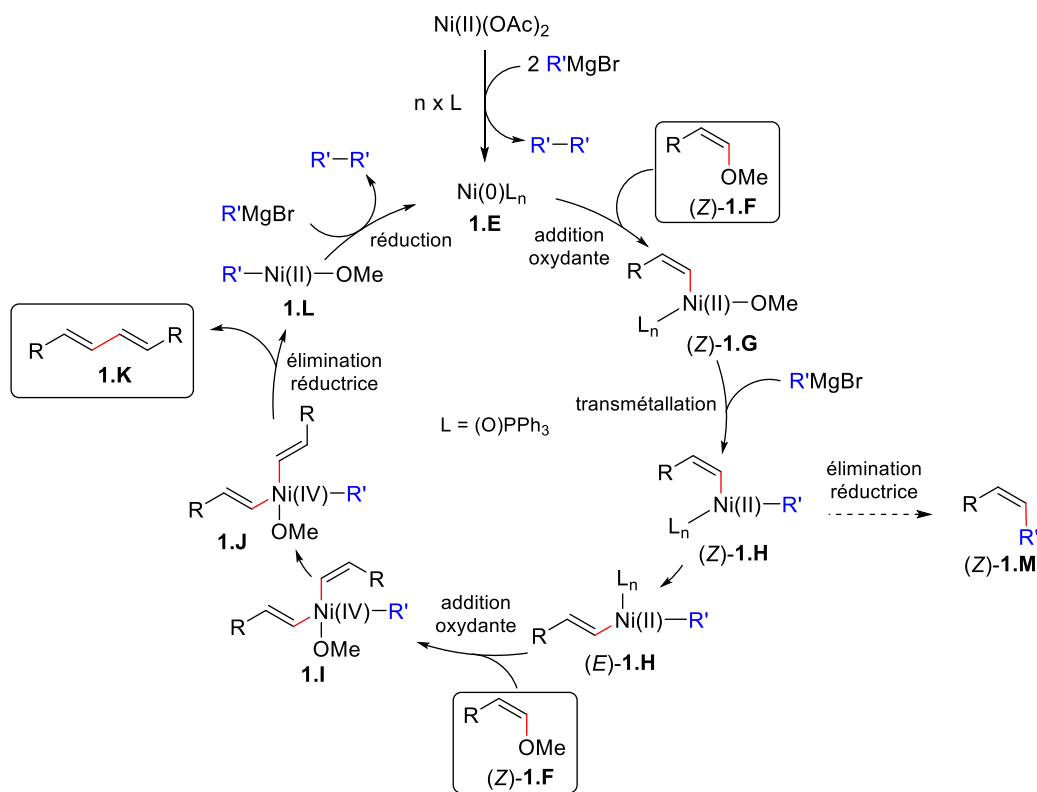


Schéma 53

La formation du produit d'homocouplage **1.K** à partir d'un éther d'énol méthylique de configuration (*E*) implique de considérer sa faible réactivité, comparée à son isomère de configuration (*Z*), et la nécessité d'avoir un plus grand excès de réactif de Grignard dans le milieu réactionnel. En partant d'un éther d'énol méthylique **1.F** (1 équiv) sous la forme d'un mélange *E/Z* = 50:50, soit 0,5 équiv de (*E*)-**1.F** et 0,5 équiv de (*Z*)-**1.F**, les 1,5 équiv de réactif de Grignard introduit correspondent à une quantité trois fois supérieure à celle de chaque isomère de l'éther d'énol méthylique. Sachant que l'isomère (*Z*)-**1.F** est plus réactif, il consommerait d'abord 0,5 équiv de Grignard et ne laisserait qu'un équivalent de Grignard pour réagir avec l'isomère (*E*)-**1.F**, soit une quantité deux fois supérieure à ce dernier. Ainsi, le couplage à partir de l'éther d'énol méthylique (*E*)-**1.F** pur (1 équiv) nécessiterait d'utiliser au moins deux fois plus de réactif de Grignard pour convertir totalement (*E*)-**1.F**. En tenant compte des hypothèses ci-dessus, le mécanisme de la réaction d'homocouplage de l'isomère (*E*)-**1.F** serait différent de celui de l'isomère (*Z*)-**1.F** (Schéma 54). Ce mécanisme impliquerait une addition oxydante de l'espèce catalytique active de Ni(0) **1.E** dans la liaison C(sp²)-OMe de (*E*)-**1.F** pour générer le complexe de Ni(II) (*E*)-**1.G**. Lorsqu'il y a un défaut de Grignard, le complexe (*E*)-**1.G** évoluerait vers une nouvelle addition oxydante dans (*E*)-**1.F** pour former le complexe de Ni(IV) **1.N** qui, par élimination réductrice, générerait le produit d'homocouplage **1.K** et le complexe de Ni(II) **1.O**. Ce complexe Ni(II) **1.O** serait alors réduit par deux équivalents de Grignard pour restituer **1.E**. Dans le cas où ce mécanisme interviendrait, le complexe (*E*)-**1.G** serait probablement l'intermédiaire clé de la réaction d'homocouplage et la transmétallation pourrait être l'étape limitante.

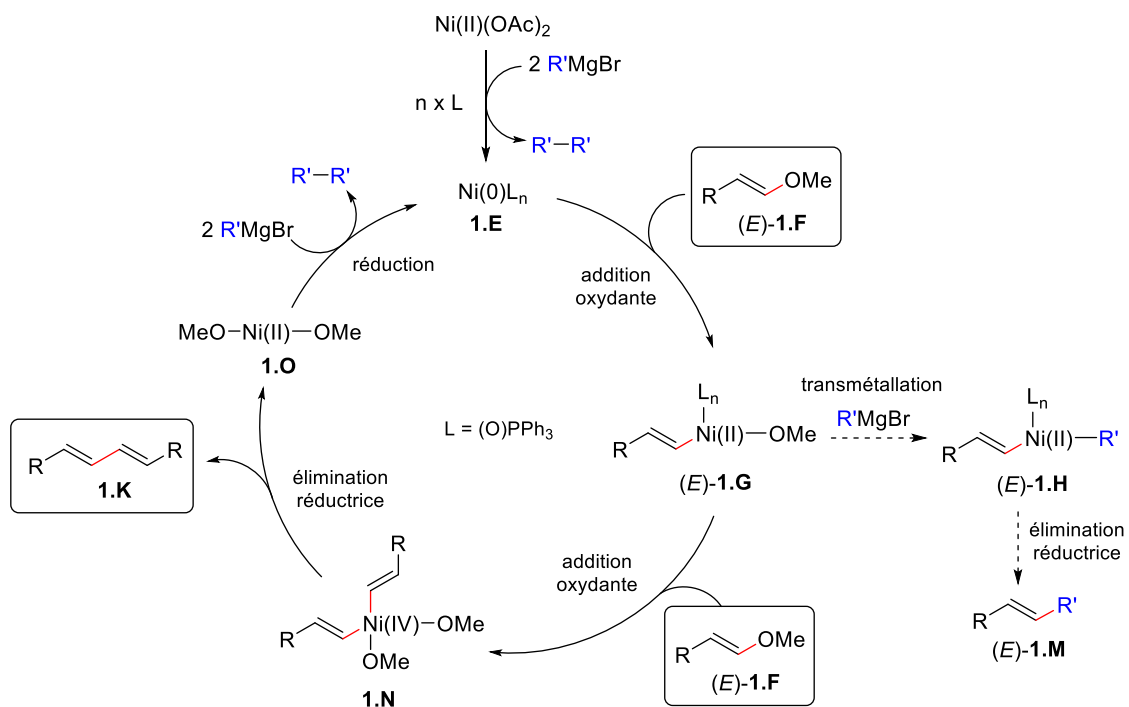


Schéma 54

En partant d'un mélange *E/Z* d'ether d'énol méthylique, la formation du produit d'homocouplage **1.K** selon les deux mécanismes proposés à partir de chaque isomère aurait lieu mais la ou les étape(s) limitante(s) de formation des produits du couplage (*Z*)-**1.M** et (*E*)-**1.M** serai(en)t différente(s) si on partait d'un mélange ou d'un substrat de configuration (*E*) pure.

4. Conclusion

L'étude du couplage entre des éthers d'énol méthyliques et des réactifs de Grignard catalysé par le système $\text{Ni}(\text{OAc})_2/(\text{O})\text{PPh}_3$, *via* une activation de la liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-OMe}$, a permis d'accéder à une variété de dérivés de type stilbéniques avec des rendements modérés à bons. Les conditions du couplage respectent les objectifs fixés de chimie respectueuse de l'environnement car elles impliquent un catalyseur au nickel stable et peu onéreux $[\text{Ni}(\text{OAc})_2]$ un ligand simple et commercial $[(\text{O})\text{PPh}_3]$, des partenaires organomagnésiens facilement accessibles et des conditions douces (toluène/THF à 40°C). Cette méthode de couplage est générale et peut être appliquée à des éthers d'énol méthyliques et des réactifs de Grignard possédant des substituants riches en électrons, en particulier des cycles aromatiques fonctionnalisés. La généralisation a été réalisée, d'une part, sur des éthers d'énol méthyliques sous la forme d'un mélange *E/Z* possédant des substituants aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques et styréniques, d'autre part, sur des réactifs de Grignard (Schéma 55). Ceux-ci sont principalement des aryles Grignard, mais un hétéroaryle Grignard et certains alkyles et vinyles Grignard activés ont pu être également couplés. Néanmoins, des limites de ce couplage ont été constatées avec des éthers d'énol méthyliques et des réactifs de Grignard fonctionnalisés, notamment lorsqu'un groupement trifluorométhyle, carbonyle ou des atomes d'halogène sont présents sur le cycle aromatique ou encore lorsque des substrats possédant certains hétérocycles néfastes au couplage sont utilisés. Les études mécanistiques ont montré que le couplage à partir d'éthers d'énol méthyliques sous la forme d'un mélange *E/Z* n'était pas totalement stéréosélectif et que des phénomènes d'isomérisation partielle avaient lieu et conduiraient au produit de couplage (*E*).

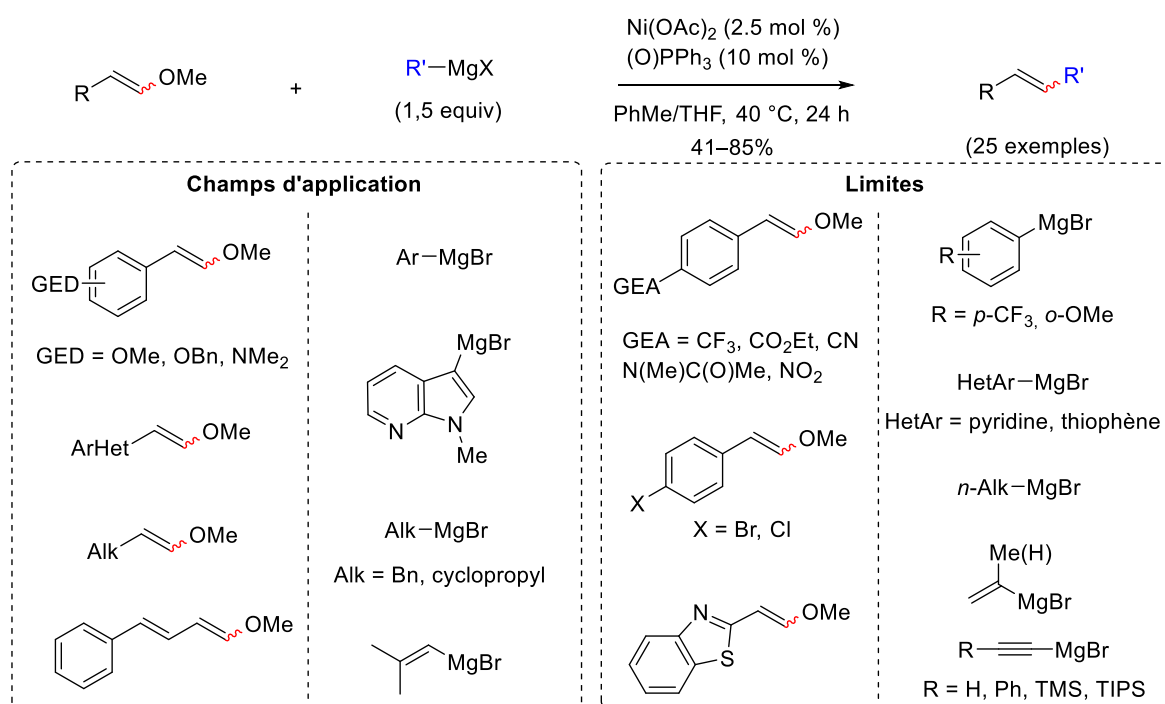


Schéma 55

Par la suite, l'étude du couplage entre des éthers d'énol méthyliques de configuration (*E*) possédant des cycles aromatiques riches en électrons et des aryles Grignard a été réalisée et a nécessité l'optimisation des conditions de couplage en doublant la quantité d'organomagnésien. Ce couplage a pu être appliqué à la synthèse efficace d'un anti tumoral, le **DMU-212** (Figure 4).

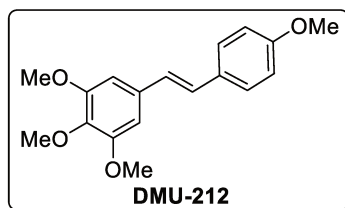


Figure 4

5. Perspectives

Afin d'évaluer le potentiel synthétique du couplage croisé, il serait intéressant d'explorer la possibilité de fonctionnaliser les éthers d'énol méthyliques (Figure 5). Par exemple, la réactivité des éthers d'énol méthyliques β,β' -disubstitués ou encore tri- ou tétrasubstitués pourrait être étudiée. De plus, l'utilisation de substrats de départ fonctionnalisés pour accéder à des synthons à haute valeur ajoutée tels que des aminoalcools, des sucres, des pyrrolidines ou encore des pipéridines serait intéressante du point de vue synthétique.

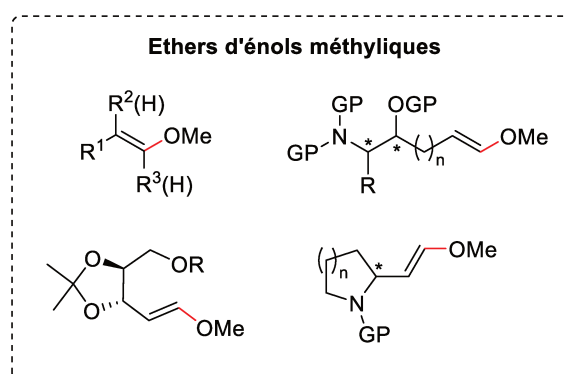


Figure 5

La réaction de couplage dans les conditions douces a été principalement étudiée sur des mélanges *E/Z* d'éthers d'énol méthyliques pour donner les produits sous la forme de mélange *E/Z*. Il serait intéressant de pouvoir optimiser les conditions réactionnelles afin d'obtenir uniquement le produit (*E*) à partir d'un mélange *E/Z*, notamment dans le choix du ligand, tout en utilisant un système catalytique simple. Nous pourrions envisager d'orienter la sélectivité en utilisant des oxydes de phosphines comme ligands possédant des substituants différents plus ou moins encombrants sur l'atome de phosphore, tels que les oxydes de phosphines *P*-chirales.⁶²

⁶² a) Haynes, R. K.; Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, W.-K.; Lam, W.-L.; Li, Z.-Y. ; Yeung, L.-L. P-chiral phosphine oxide ligands for asymmetric catalysis. In *Proceedings of Symposium on Frontiers of Chemistry - in conjunction with the*

Comme les organomagnésiens ne sont pas chimiosélectifs, le couplage pourrait éventuellement être réalisé avec des organozinciques ou des organocuprates, ce qui élargirait le champ d'application puisque ces réactifs organométalliques sont compatibles avec des fonctions sensibles telles que des esters, des nitriles et des amides. De plus, ils sont peu onéreux et faciles d'accès. En revanche, le fait qu'ils soient plus stables que les réactifs de Grignard impliquerait une optimisation des conditions réactionnelles, notamment au niveau de la réduction de l'espèce Ni(II) en espèce Ni(0) et au niveau de la transmétallation.

Second Conference for Worldwide Chinese Young Chemists (CWCYC-2), The Hong-Kong University of Science and Technology, Hong-Kong, 1997; pp 125-126. KHUST Institutional Repository. <http://hdl.handle.net/1783.1/1117> (accessed July 21, 2018). b) Adams, H; Collins, R. C.; Jones, S.; Warner, C. J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6576–6579.

CHAPITRE 1

Partie Expérimentale

1. General information	75
2. Synthesis of alkenyl methyl ethers by Wittig reaction	76
3. Synthesis of (<i>E</i>)-alkenyl methyl ethers	85
a. Synthesis of diphenylphosphine oxide derivatives	85
b. Synthesis of (<i>E</i>)-alkenyl methyl ethers by elimination reaction	92
4. Nickel-catalyzed Kumada-type coupling of alkenyl methyl ethers	95

1. General information

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise specified. Flasks were oven-dried at 120 °C and cooled under argon prior to use. CH₂Cl₂ was distilled over calcium hydride, THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone prior to use. Toluene was pre-dried by passing through a column on alumina, stirred for 24 h on calcium hydride, then fractionally distilled under argon and stored over molecular sieves (4Å) under argon. Toluene was degassed by bubbling with argon for 1 h before each use. The concentration of Grignard reagents was determined by titration with salicylaldehyde phenylhydrazone (Love's reagent) in THF.⁶³ Anhydrous Ni(OAc)₂ was prepared by heating Ni(OAc)₂·4H₂O at 100 °C under vacuum until the color changed from greenish blue (hydrate) to greenish yellow (anhydrous). All other commercially available chemicals were purchased from Aldrich and used directly without purification.

¹H NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS) or residual protonated solvents (TMS: $\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm, CHCl₃: $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, C₆H₆: $\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm). The multiplicity is designated by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet, m = multiplet, br = broad, app = apparent. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

¹³C NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to the solvent as an internal indicator (CDCl₃ δ 77.16 ppm, C₆D₆ δ 128.06 ppm). Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

TLCs were performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (254 nm), and by treatment with a solution of *p*-anisaldehyde/H₂SO₄/AcOH in ethanol followed by heating. Flash column chromatographies were performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

IR-Spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRTF). The samples were prepared as neat films or as fine powders. Only selected absorbances (ν_{max}) are reported, and wave numbers are reported 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 by the Centre Regional de Microanalyse (Sorbonne University, Campus Pierre et Marie Curie, Paris, France). Melting points were determined on a Büchi Melting Point M-560 apparatus with open capillaries. The numbering of atoms used for signals attribution was given arbitrarily.

⁶³ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.

2. Synthesis of alkenyl methyl ethers by Wittig reaction

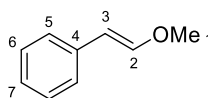
General procedure A

To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (1.2 equiv) in THF ($c = 0.25$ M) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added dropwise a 1.0 M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.3 equiv) in THF. The resulting dark red solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, then a solution of the aldehyde (1 equiv) in THF ($c = 1$ M) was added dropwise at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 15 min. The reaction mixture was allowed to warm to rt. After 16 h, an aqueous saturated solution of NH_4Cl was added and the resulting mixture was stirred for 15 min. Both layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts were washed with H_2O and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of Petroleum ether (PE)/ Et_2O or PE/EtOAc as the eluent to afford the desired product as a mixture of stereoisomers (*E*) and (*Z*).

(2-Methoxyethenyl)benzene (1.3)

Compound **1.3** was synthesized from benzaldehyde (1.02 mL, 10 mmol) according to procedure **A**. Purification by flash column chromatography (PE 100%) afforded **1.3** (842 mg, 6.28 mmol, 63%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.3** and (*Z*)-**1.3** in a ratio $E/Z = 55:45$. The (*E*)- and (*Z*)-isomers were partially separated by column chromatography (PE 100%). The spectral data are given for each isomer (*E*)-**1.3** and (*Z*)-**1.3**.

(*E*)-(2-Methoxyethenyl)benzene [(*E*)-1.3]⁶⁴



Formula: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$

Mw = $134.18\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound (*E*)-**1.3** was isolated as a clear oil.

IR (neat): ν_{max} 3060, 3023, 2955, 2932, 2832, 1639, 1600, 1450, 1330, 1235, 1190, 1149, 1123, 933, 815, 748, 691 cm^{-1} .

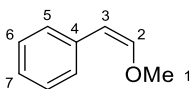
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.28–7.21 (m, 4H, H_5 and H_6), 7.13 (m, 1H, H_7), 7.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_2), 5.81 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_1).

⁶⁴ Cuthbertson, J.; Wilden, J. D. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4385–4392.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.0 (CH, C₂), 136.5 (C, C₄), 128.7 (2 x CH, C₅), 125.8 (CH, C₇), 125.2 (2 x CH, C₆), 105.2 (CH, C₃), 56.6 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 134 (M⁺, 56), 119 (11), 91 (100), 65 (23), 51 (11).

(Z)-(2-Methoxyethenyl)benzene [(Z)-1.3]⁶⁴



Formula: C₉H₁₀O

Mw = 134.18 g.mol⁻¹

Compound (Z)-1.3 was isolated as a clear oil.

IR (neat): ν_{\max} 3029, 2934, 2867, 2828, 1650, 1600, 1492, 1455, 1444, 1301, 1401, 1269, 1203, 1093, 1074, 776, 693 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57–7.55 (m, 2H, H₅), 7.30–7.24 (m, 2H, H₆), 7.13 (m, 1H, H₇), 6.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H₃), 3.77 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.1 (CH, C₂), 136.0 (C, C₄), 128.32 (2 x CH, C₅), 128.30 (2 x CH, C₆), 125.9 (CH, C₇), 105.8 (CH, C₃), 60.8 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 134 (M⁺, 61), 119 (12), 91 (100), 65 (24), 51 (11).

1-Methoxy-3-(2-methoxyethenyl)benzene (1.6)

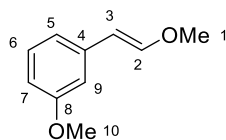
Compound 1.6 was synthesized from *m*-anisaldehyde (0.426 mL, 3.50 mmol) according to procedure A. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 95:5) afforded 1.6 (235 mg, 1.43 mmol, 41%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-1.6 and (*Z*)-1.6 in a ratio *E/Z* = 52:48. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-1.6 and (*Z*)-1.6 is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are separated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 3000, 2936, 2833, 1640, 1598, 1575, 1485, 1454, 1428, 1255, 1218, 1147, 1122, 1096, 1043, 994, 934 cm⁻¹.

HRMS: calcd for C₁₀H₁₃O₂ (M+H)⁺ : 165.0910, found : 165.0909.

(*E*)-1-Methoxy-3-(2-methoxyethenyl)benzene [(*E*)-1.6]



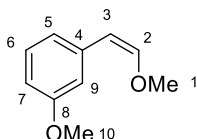
Formula: C₁₀H₁₂O₂ **Mw** = 164.20 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.18 (m, 1H, H₉), 7.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂), 6.84 (m, 1H, H₅), 6.78 (m, 1H, H₆), 6.72 (m, 1H, H₇), 5.80 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₃), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 3.69 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.9 (C, C₈), 149.2 (CH, C₂), 137.9 (C, C₄), 129.6 (CH, C₉), 117.7 (CH, C₅), 111.1 (CH, C₇), 110.8 (CH, C₆), 105.0 (CH, C₃), 56.5 (CH₃, C₁), 55.1 (CH₃, C₁₀).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 164 (M⁺, 100), 121 (65), 91 (51), 77 (21), 65 (11).

(*Z*)-1-Methoxy-3-(2-methoxyethenyl)benzene [(*Z*)-1.6]



Formula: C₁₀H₁₂O₂ **Mw** = 164.20 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.23–7.21 (m, 2H, H₆ and H₅), 7.13 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H₉), 6.72 (m, 2H, H₇), 6.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₃), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 3.79 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.5 (C, C₈), 148.3 (CH, C₂), 137.3 (C, C₄), 129.1 (CH, C₅), 121.0 (CH, C₉), 113.7 (CH, C₆), 111.5 (CH, C₇), 105.6 (CH, C₃), 60.7 (CH₃, C₁), 55.1 (CH₃, C₁₀).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 164 (M⁺, 100), 121 (73), 91 (62), 77 (29), 65 (15).

1-Methoxy-2-(2-methoxyethenyl)benzene (1.7)

Compound **1.7** was synthesized from *o*-anisaldehyde (0.477 mg, 3.50 mmol) according to procedure **A**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 99:1) afforded **1.7** (180 mg, 1.10 mmol, 31%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.7** and (*Z*)-**1.7** in a ratio *E/Z* = 55:45. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.7** and (*Z*)-**1.7** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are not differentiated by GC, the same MS data for both isomers is reported.

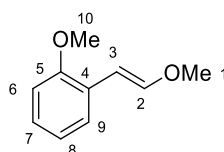
For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 3000, 2933, 2833, 1649, 1637, 1597, 1576, 1488, 1461, 1434, 1269, 1237, 1153, 1116, 1088, 1053, 1028, 980, 936 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 164 (M^+ , 100), 131 (43), 121 (42), 91 (93), 78 (25), 65 (16).

HRMS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ ($M+\text{Na}$)⁺ : 187.0730, found : 187.0731.

(*E*)-1-Methoxy-2-(2-methoxyethenyl)benzene [(*E*)-1.7]

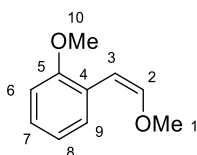


Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ **Mw** = 164.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.28 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_6 or H_9), 7.19–7.14 (m, 2H, H_2 and H_6 or H_9), 6.92 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.86 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H_3), 3.87 (s, 3H, H_{10}), 3.73 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156.0 (C, C_5), 149.7 (CH, C_2), 126.7 (CH, C_6 or C_9), 126.1 (CH, C_6 or C_9), 125.3 (C, C_4), 120.8 (CH, C_7 or C_8), 110.8 (CH, C_7 or C_8), 100.6 (CH, C_3), 56.4 (CH_3 , C_1), 55.4 (CH_3 , C_{10}).

(*Z*)-1-Methoxy-2-(2-methoxyethenyl)benzene [(*Z*)-1.7]



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ **Mw** = 164.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.03 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_6 or H_9), 7.16 (m, 1H, H_6 or H_9), 6.96 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.87 (m, 1H, H_7 or H_8), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_3), 3.85 (s, 3H, H_{10}), 3.78 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 155.7 (C, C_5), 147.9 (CH, C_2), 129.8 (CH, C_6 or C_9), 126.9 (CH, C_6 or C_9), 124.7 (C, C_4), 120.5 (CH, C_7 or C_8), 110.3 (CH, C_7 or C_8), 98.8 (CH, C_3), 60.6 (CH_3 , C_1), 55.6 (CH_3 , C_{10}).

1,2-Dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene (**1.8**)

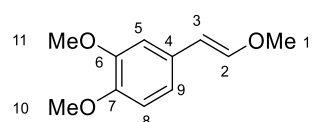
Compound **1.8** was synthesized from veratraldehyde (0.779 mg, 4.64 mmol) according to procedure **A**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 80:20 then 50:50) afforded **1.8** (879 mg, 4.53 mmol, 98%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.8** and (*Z*)-**1.8** in a ratio *E/Z* = 50:50. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.8** and (*Z*)-**1.8** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 2935, 2834, 1643, 1590, 1514, 1463, 1259, 1235, 1155, 1139, 1120, 1026, 912 cm⁻¹.

HRMS: calcd for C₁₁H₁₅O₃ (M+H)⁺ : 195.1016, found : 195.1017.

(*E*)-1,2-Dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene [(*E*)-**1.8**]



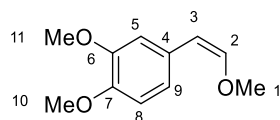
Formula: C₁₁H₁₄O₃ **Mw** = 194.23 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂), 6.76–6.75 (m, 3H, H₅ and H₈ and H₉), 5.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₃), 3.86 (s, 3H, H₁₁), 3.84 (s, 3H, H₁₀), 3.65 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.1 (C, C₇), 147.8 (CH, C₂), 147.4 (C, C₆), 129.4 (C, C₄), 117.6 (CH, C₈), 111.6 (CH, C₅), 111.0 (CH, C₉), 104.9 (CH, C₃), 56.5 (CH₃, C₁), 55.9 (CH₃, C₁₀), 55.7 (CH₃, C₁₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 194 (M⁺, 100), 179 (62), 151 (32), 119 (12), 91 (33), 77 (12), 65 (11).

(*Z*)-1,2-Dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene [(*Z*)-**1.8**]



Formula: C₁₁H₁₄O₃ **Mw** = 194.23 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₅), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H₉), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₈), 6.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₃), 3.87 (s, 3H, H₁₁), 3.84 (s, 3H, H₁₀), 3.74 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.5 (C, C₇), 147.2 (C, C₆), 146.6 (CH, C₂), 129.1 (C, C₄), 120.8 (CH, C₉), 111.6 (CH, C₅), 108.3 (CH, C₈), 105.5 (CH, C₃), 60.6 (CH₃, C₁), 55.83 (CH₃, C₁₀), 55.77 (CH₃, C₁₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 194 (M⁺, 100), 179 (58), 151 (31), 119 (12), 91 (35), 77 (13), 65 (12).

1-(2-Methoxy)-(2-methoxyethenyl)-*N,N*-diethylaniline (1.10)

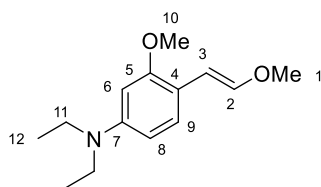
Compound **1.10** was synthesized from 4-(diethylamino)-2-methoxybenzaldehyde (0.518 mg, 2.50 mmol) according to procedure **A**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 then 90:10) afforded **1.10** (523 mg, 2.22 mmol, 89%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.10** and (*Z*)-**1.10** in a ratio *E/Z* = 43:57. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.10** and (*Z*)-**1.10** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 2968, 2931, 2828, 1638, 1609, 1555, 1510, 1450, 1397, 1374, 1355, 1276, 1259, 1219, 1195, 1115, 1090, 1035, 1018, 980, 933 cm⁻¹.

HRMS: calcd for C₁₄H₂₂NO₂ (M+H)⁺ : 236.1645, found : 236.1643.

(*E*)-1-(2-Methoxy)-(2-methoxyethenyl)-*N,N*-diethylaniline [(*E*)-1.10]



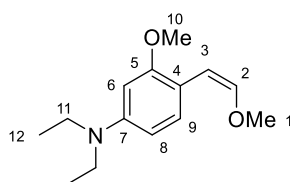
Formula: C₁₄H₂₁NO₂ **Mw** = 235.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₆), 7.01 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂), 6.28 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H₈), 6.24 (dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz, 1H, H₉), 5.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₃), 3.86 (s, 3H, H₁₀), 3.69 (s, 3H, H₁), 3.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₁₁), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.2 (C, C₅), 147.5 (C, C₇), 146.9 (CH, C₂), 127.1 (CH, C₆), 113.0 (C, C₄), 101.0 (CH, C₃), 96.1 (CH, C₉), 95.4 (CH, C₈), 56.3 (CH₃, C₁), 55.4 (CH₃, C₁₀), 44.64 (2 x CH₂, C₁₁), 12.7 (2 x CH₃, C₁₂).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 235 (M⁺, 78), 220 (100), 192 (18), 148 (11), 118 (15), 77 (5).

(Z)-1-(2-Methoxy)-(2-methoxyethenyl)-N,N-diethylaniline [(Z)-1.10]



Formula: C₁₄H₂₁NO₂ **Mw** = 235.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₆), 6.32 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H₈), 6.24 (dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz, 1H, H₉), 6.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₃), 3.84 (s, 3H, H₁₀), 3.73 (s, 3H, H₁), 3.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₁₁), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₂).

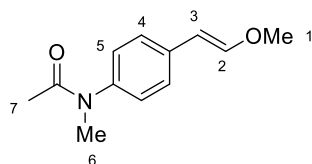
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.0 (C, C₅), 147.4 (C, C₇), 145.0 (CH, C₂), 130.5 (CH, C₆), 112.8 (C, C₄), 104.9 (CH, C₉), 104.6 (CH, C₈), 99.2 (CH, C₃), 60.2 (CH₃, C₁), 55.6 (CH₃, C₁₀), 44.60 (2 x CH₂, C₁₁), 12.8 (2 x CH₃, C₁₂).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 235 (M⁺, 87), 220 (100), 192 (20), 148 (12), 118 (18), 77 (6).

N-(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)acetamide (1.11)

Compound **1.11** was synthesized from 4-acetamidobenzaldehyde (1000 mg, 6.13 mmol) according to procedure **A** and then was *N*-methylated [NaH (1.3 equiv), MeI (1.5 equiv), THF, rt, 24 h]. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 10:90 + Et₃N 0.25% v/v) afforded **11** (209 mg, 1.02 mmol, 28% over 2 steps) as a colorless oil and as a mixture of (*E*)-**1.11** and (*Z*)-**1.11** in a ratio *E/Z* = 26:74. As the two sets of signals in the ¹H spectrum are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.11** and (*Z*)-**1.11** is reported.

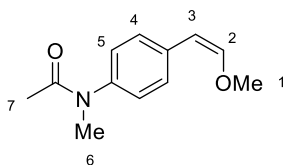
(E)-N-(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)acetamide [(E)-1.11]



Formula: C₁₁H₁₃NO₂ **Mw** = 191.23 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.24–7.26 (m, 2H, H₅), 7.10–7.05 (m, 3H, H₂ or H₃ and H₄), 5.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.71 (s, 3H, H₁), 3.24 (s, 3H, H₆), 1.66 (s, 3H, H₇).

(Z)-N-(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)acetamide [(Z)-1.11]



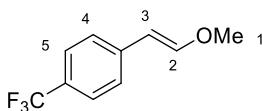
Formula: C₁₁H₁₃NO₂ **Mw** = 191.23 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62–7.58 (m, 2H, H₅), 7.10–7.05 (m, 2H, H₄), 6.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 5.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.81 (s, 3H, H₁), 3.24 (s, 3H, H₆), 1.88 (s, 3H, H₇).

1-(2-Methoxyvinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (1.14)

Compound **1.14** was synthesized from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (888.4 mg, 5.0 mmol) according to procedure **A**. Purification by flash column chromatography (PE 100% then PE/Et₂O = 98:2) afforded **1.14** (202.2 mg, 1.0 mmol, 20%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.14** and (*Z*)-**1.14** in a ratio *E/Z* = 62:38. As the two sets of signals in the ¹H spectrum are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.14** and (*Z*)-**1.14** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

(E)-1-(2-Methoxyvinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene [(E)-1.14]⁶⁵



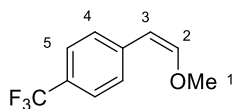
Formula: C₁₀H₉F₃O **Mw** = 202.18 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52–7.48 (m, 2H, H₅), 7.29 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 2H, H₄), 7.13 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 5.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.71 (s, 3H, H₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 202 (M⁺, 93), 187 (9), 159 (100), 119 (14), 109 (46), 63 (10).

⁶⁵ Masataka, K.; Takuya, K.; Fumitoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 32–34.

(Z)-1-(2-Methoxyvinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene [(Z)-1.14]⁶⁵



Formula: C₁₀H₉F₃O **Mw** = 202.18 g.mol⁻¹

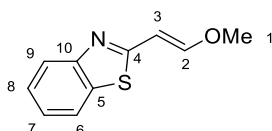
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅), 7.52–7.48 (m, 2H, H₄), 6.23 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 5.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂ or H₃), 3.81 (s, 3H, H₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 202 (M⁺, 100), 187 (8), 183 (7), 159 (95), 119 (12), 109 (37).

2-(2-Methoxyethenyl)-benzo[d]thiazole (1.18)

Compound **1.18** was synthesized from benzothiazole-2-carboxaldehyde (727.9 mg, 4.46 mmol) according to procedure A. Purification by flash column PE/Et₂O = 70:30 then 50:50 afforded **1.18** (700 mg, 3.66 mmol, 82%) as an orange oil as a mixture of (*E*)-**1.18** and (*Z*)-**1.18** in a ratio *E/Z* = 59:41. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.18** and (*Z*)-**1.18** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

(E)-2-(2-Methoxyethenyl)-benzo[d]thiazole [(E)-1.18]



Formula: C₁₀H₉NOS **Mw** = 191,25 g.mol⁻¹

IR (neat): *v*_{max} 3061, 2932, 2836, 1626, 1497, 1435, 1242, 1201, 1087, 933, 900, 756, 727 cm⁻¹.

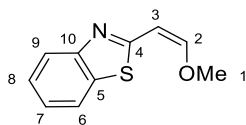
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 0.6 Hz, 1H, H₆), 7.76 (ddd, *J* = 8.0, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H₉), 7.59 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₂), 7.40 (m, 1H, H₇), 7.28 (m, 1H, H₈), 6.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H₃), 3.76 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 165.8 (C, C₄), 156.4 (CH, C₂), 153.7 (C, C₁₀), 133.5 (C, C₅), 126.1 (CH, C₇), 124.5 (CH, C₈), 122.0 (CH, C₆), 121.3 (CH, C₉), 100.7 (CH, C₃), 57.3 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 191 (M⁺, 54), 176 (12), 162 (100), 148 (22), 109 (10), 69 (15).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₀NOS (M+H)⁺ : 192.0478 , found : 192.0479.

(Z)-2-(2-Methoxyethenyl)-benzo[d]thiazole [(Z)-1.18]



Formula: C₁₀H₉NOS **Mw** = 191,25 g.mol⁻¹

IR (neat): ν_{\max} 3061, 2939, 2845, 1641, 1435, 1377, 1267, 1217, 1090, 1066, 759, 730 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (ddd, J = 8.2, 0.7, 1.1 Hz, 1H, H₆), 7.85 (ddd, J = 8.0, 0.7, 1.3 Hz, 1H, H₉), 7.43 (m, 1H, H₇), 7.32 (m, 1H, H₈), 6.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H₂), 6.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H₃), 3.98 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 163.0 (C, C₄), 153.7 (CH, C₂), 152.4 (C, C₁₀), 135.6 (C, C₅), 126.0 (CH, C₇), 124.5 (CH, C₈), 122.4 (CH, C₆), 121.4 (CH, C₉), 102.3 (CH, C₃), 61.7 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 191 (M⁺, 54), 176 (12), 162 (100), 148 (22), 109 (10), 69 (14).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₀NOS (M+H)⁺ : 192.0478 , found : 192.0481.

3. Synthesis of (*E*)-alkenyl methyl ethers

a. Synthesis of diphenylphosphine oxide derivatives

General procedure B

To a solution of methoxymethyldiphenylphosphine oxide (1.2–1.4 equiv) in dry THF (c = 0.14 M) at 0 °C, was added dropwise a 0.66 M solution of LDA (1.4 equiv) in THF and the resulting mixture was stirred for 1h. To the mixture was added dropwise a solution of aldehyde (1 equiv) in THF (c = 1 M) at – 78 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h. The reactional medium was allowed to warm to room temperature and was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl under stirring. Both layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of pent/EtOAc as the eluent to the desired (\pm)-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-2-(aryl)ethyl)diphenylphosphine oxide.⁶⁶

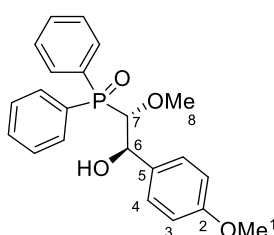
⁶⁶ Earnshaw, C.; Wallis, C.J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 3099–3106.

(2-Hydroxy-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide (1.26)

Compound **1.26** was synthesized from *p*-anisaldehyde (680.7 mg, 5 mmol) according to procedure **B** as a mixture of two diastereoisomers (\pm)-*anti*-**1.26** and (\pm)-*syn*-**1.26** with a ratio *anti*/*syn* = 51:49 in the crude. Purification by flash column chromatography (pent/EtOAc = 50:50 and EtOAc 100%) afforded (\pm)-*anti*-**1.26** (511.1 mg, 1.337 mmol, 27%) as a white solid and (\pm)-*syn*-**1.26** (1.040 g, 2.72 mmol, 54%) as a white solid.

(\pm)-((1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide

[(\pm)-*anti*-**1.26**]⁶⁶



Formula: C₂₂H₂₃O₄P **Mw** = 382.40 g.mol⁻¹

Compound (\pm)-*anti*-**1.26** was isolated as a white solid.

mp = 134–136 °C.

IR (neat) : ν_{\max} 3289, 3059, 2931, 2832, 1611, 1512, 1437, 1303, 1245, 1156, 1094, 1030, 909, 833, 721, 693, 645 cm⁻¹.

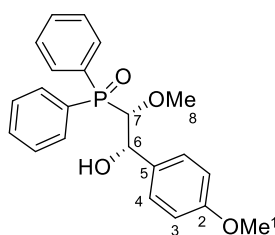
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.10–8.05 (m, 2H, H_{Ph}), 7.88–7.83 (m, 2H, H_{Ph}), 7.46–7.57 (m, 6H, H_{Ph}), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₄), 5.15 (br s, 1H, OH), 4.81 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₆), 3.78 (s, 3H, H₁), 3.76 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H, H₇), 2.64 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.6 (C, C₂), 132.9 (C, d, *J* = 11.9 Hz, C_{Ph}), 132.8 (2 x CH, d, *J* = 8.6 Hz, C_{Ph}), 132.5 (2 x CH, dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, C_{Ph}), 132.3 (C, d, *J* = 6.8 Hz, C_{Ph}), 131.4 (2 x CH, d, *J* = 9.4 Hz, C_{Ph}), 129.1 (C, C₅), 128.8 (2 x CH, d, *J* = 11.7 Hz, C_{Ph}), 128.6 (2 x CH, d, *J* = 11.6 Hz, C_{Ph}), 128.5 (2 x CH, C₃), 113.7 (2 x CH, C₄), 84.2 (CH, d, *J* = 84.9 Hz, C₇), 73.7 (CH, d, *J* = 4.8 Hz, C₆), 61.6 (CH₃, d, *J* = 6.5 Hz, C₈), 55.4 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 383 (M⁺, 0.09), 364 (13), 246 (100), 231 (94), 201 (17), 185 (40), 77 (23).

(±)-((1S,2S)-2-Hydroxy-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-*syn*-1.26]⁶⁶



Formula: C₂₂H₂₃O₄P **Mw** = 382.40 g.mol⁻¹

Compound (±)-*syn*-1.26 was isolated as a white solid.

mp = 142–144 °C.

IR (neat) : ν_{\max} 3195, 3059, 2926, 2824, 1509, 1438, 1302, 1244, 1168, 1099, 1067, 1028, 906, 813, 728, 700, 648 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.85–7.80 (m, 4H, H_{Ph}), 7.56–7.45 (m, 4H, H_{Ph}), 7.41–7.36 (m, 2H, H_{Ph}), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₃), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₄), 5.25 (ddd, J = 8.4, 5.1, 3.2 Hz, 1H, H₆), 4.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H, OH), 4.10 (dd, J = 4.7, 3.0 Hz, 1H, H₇), 3.74 (s, 3H, H₁), 3.05 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.1 (C, C₂), 132.8 (C, d, J = 8.4 Hz, C_{Ph}), 132.5 (C, C_{Ph}), 132.2 (CH, d, J = 2.7 Hz, C_{Ph}), 131.92 (2 x CH, d, J = 9.2 Hz, C_{Ph}), 131.90 (CH, d, J = 3.1 Hz, C_{Ph}), 131.2 (2 x CH, d, J = 9.0 Hz, C_{Ph}), 129.8 (C, C₅), 128.8 (2 x CH, d, J = 11.4 Hz, C_{Ph}), 128.3 (2 x CH, d, J = 11.9 Hz, C_{Ph}), 127.6 (2 x CH, C₃), 113.6 (2 x CH, C₄), 85.0 (CH, d, J = 85.1 Hz, C₇), 71.5 (CH, d, J = 2.6 Hz, C₆), 61.9 (CH₃, d, J = 6.3 Hz, C₈), 55.3 (CH₃, C₁).

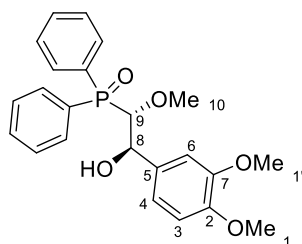
MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 382 (M⁺, 0), 364 (22), 246 (100), 231 (96), 201 (26), 185 (42), 77 (30).

(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide (1.27)

Compound **1.27** was synthesized from veratraldehyde (581.6 mg, 3.5 mmol) according to procedure **B** as a mixture of two diastereoisomers (±)-*anti*-1.27 and (±)-*syn*-1.27 with a ratio *anti/syn* = 57:43 in the crude. Purification by flash column chromatography (pent/EtOAc = 50:50 and EtOAc 100%) afforded (±)-*anti*-1.27 (697.5 mg, 1.691 mmol, 48%) as a sticky oil and (±)-*syn*-1.27 (539.6 mg, 1308 mmol, 37%) as a yellow solid. The signals of the two diastereoisomers data were not clearly detectable in GC.

(±)-((1S,2R)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-*anti*-1.27]



Formula: C₂₃H₂₅O₅P **Mw** = 412.42 g.mol⁻¹

Compound (±)-*anti*-1.27 was isolated as a sticky oil.

IR (neat) : ν_{\max} 3282, 3059, 2933, 2832, 1592, 1515, 1438, 1260, 1234, 1155, 1095, 1027, 910, 807, 722, 694, 645 cm⁻¹.

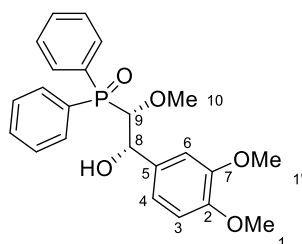
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06–8.01 (m, 2H, H_{ph}), 7.85–7.80 (m, 2H, H_{ph}), 7.59–7.43 (m, 6H, H_{ph}), 7.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₆), 6.88 (m, 1H, H₄), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃), 5.25 (br s, 1H, OH), 4.79 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₈), 3.83 (s, 3H, H₁), 3.81 (s, 3H, H_{1'}), 3.78 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H, H₉), 2.66 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.83 (C, C₂), 148.79 (C, C₇), 133.3 (C, d, *J* = 11.6 Hz, C_{ph}), 132.5 (2 x CH, d, *J* = 8.6 Hz, C_{ph}), 132.3 (2 x CH, dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, C_{ph}), 132.2 (C, C_{ph}), 131.2 (2 x CH, d, *J* = 9.4 Hz, C_{ph}), 129.0 (C, C₅), 128.7 (2 x CH, d, *J* = 11.7 Hz, C_{ph}), 128.5 (2 x CH, d, *J* = 11.6 Hz, C_{ph}), 119.9 (CH, C₄), 110.6 (CH, C₃), 109.9 (CH, C₆), 84.9 (CH, d, *J* = 84.9 Hz, C₉), 73.7 (CH, d, *J* = 4.8 Hz, C₈), 61.5 (CH₃, d, *J* = 6.5 Hz, C₁₀), 55.9 (CH₃, C₁), 55.8 (CH₃, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₅O₅PNa (M+Na)⁺ : 435.1332, found : 435.1331.

(±)-((1S,2S)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-*syn*-1.27]



Formula: C₂₃H₂₅O₅P **Mw** = 412.42 g.mol⁻¹

Compound (±)-*syn*-1.27 was isolated as a yellow solid.

mp = 157–159 °C.

IR (neat) : ν_{\max} 3280, 3057, 2926, 2832, 1592, 1514, 1484, 1438, 1262, 1233, 1156, 1139, 1116, 1096, 1027, 911, 806, 726, 695, 645 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82–7.75 (m, 6H, H_{Ph}), 7.54–7.42 (m, 6H, H_{Ph}), 7.33–7.26 (m, 2H, H_{Ph}), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_6), 6.84 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, H_4), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_3), 5.22 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H_8), 4.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, OH), 4.08 (dd, $J = 4.8, 3.2$ Hz, 1H, H_4), 3.78 (s, 3H, H_1), 3.78 (s, 3H, H_1'), 3.05 (s, 3H, H_{10}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 148.7 (C, C_2), 148.4 (C, C_7), 133.3 (C, d, $J = 8.2$ Hz, C_{Ph}), 132.4 (C, C_{Ph}), 131.9 (2 x CH, d, $J = 9.2$ Hz, C_{Ph}), 131.6 (2 x CH, d, $J = 9.4$ Hz, C_{Ph}), 131.1 (2 x CH, d, $J = 9.2$ Hz, C_{Ph}), 128.9 (2 x CH, d, $J = 11.5$ Hz, C_{Ph}), 128.6 (C, C_5), 128.3 (2 x CH, d, $J = 12.0$ Hz, C_{Ph}), 118.6 (CH, C_4), 110.8 (CH, C_3), 109.8 (CH, C_6), 84.9 (CH, d, $J = 85.1$ Hz, C_9), 71.6 (CH, d, $J = 2.4$ Hz, C_8), 61.9 (CH_3 , d, $J = 6.4$ Hz, C_{10}), 55.95 (CH_3 , C_1), 55.93 (CH_3 , C_1').

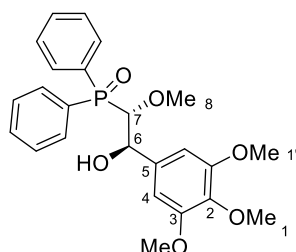
HRMS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{PNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 435.1332, found : 435.1339.

(2-Hydroxy-1-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide (1.28)

Compound **1.28** was synthesized from 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (700 mg, 2.843 mmol) according to procedure **B** as a mixture of two diastereoisomers (\pm)-*anti*-**1.28** and (\pm)-*syn*-**1.28** with a ratio *anti/syn* = 52:48 in the crude. Purification by flash column chromatography (pent/EtOAc = 20:80 and EtOAc 100%) afforded (\pm)-*anti*-**1.28** (541.1 mg, 1.223 mmol, 43%) as a white solid and (\pm)-*syn*-**1.28** (498.9 mg, 1.128 mmol, 40%) as a sticky white foam. The signals of the two diastereoisomers data were not clearly detectable in GC.

(\pm)-((1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide

[(\pm)-*anti*-1.28]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{P}$ Mw = 442.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound (\pm)-*anti*-**1.28** was isolated as a white solid.

mp = 142–144 °C.

IR (neat) : ν_{\max} 3280, 3060, 2939, 2832, 1593, 1507, 1423, 1328, 1235, 1159, 1123, 1099, 1009, 913, 726, 697 cm^{-1} .

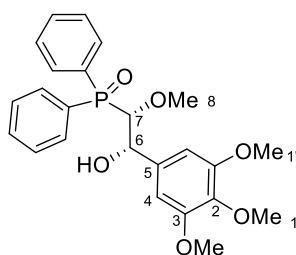
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08–8.03 (m, 2H, H_{ph}), 7.88–7.82 (m, 2H, H_{ph}), 7.64–7.46 (m, 6H, H_{ph}), 7.00 (s, 2H, H_4), 5.27 (br s, 1H, OH), 4.79 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_6), 3.83 (s, 6H, $H_{1'}$), 3.78 (m, 1H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_1), 2.74 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.2 (3 x C, C_3 and C_2), 137.9 (C, C_{ph}), 136.6 (C, d, $J = 11.5$ Hz, C_{ph}), 132.7 (2 x CH, d, $J = 8.7$ Hz, C_{ph}), 132.6 (2 x CH, dd, $J = 4.6, 2.9$ Hz, C_{ph}), 131.3 (2 x CH, d, $J = 9.4$ Hz, C_{ph}), 129.0 (C, C_5), 128.8 (2 x CH, d, $J = 11.8$ Hz, C_{ph}), 128.7 (2 x CH, d, $J = 11.6$ Hz, C_{ph}), 104.4 (2 x CH, C_4), 84.1 (CH, d, $J = 84.9$ Hz, C_7), 74.3 (CH, d, $J = 4.8$ Hz, C_6), 61.7 (CH_3 , d, $J = 6.4$ Hz, C_8), 61.0 (CH_3 , C_1), 56.3 (2 x CH_3 , $C_{1'}$).

HRMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{PNa}$ ($M + \text{Na}$)⁺ :465.1437, found : 465.1459.

(±)-((1S,2S)-2-Hydroxy-1-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-syn-1.28]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{P}$ **Mw** = 442.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound (±)-syn-1.28 was isolated as a sticky white foam.

IR (neat) : ν_{\max} 3266, 3058, 2938, 2830, 1592, 1506, 1438, 1328, 1233, 1169, 1122, 1097, 1041, 912, 723, 696 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82–7.77 (m, 4H, H_{ph}), 7.49–7.44 (m, 4H, H_{ph}), 7.39–7.34 (m, 2H, H_{ph}), 6.61 (s, 2H, H_4), 5.24 (m, 1H, H_6), 4.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH), 4.15 (dd, $J = 5.3, 3.4$ Hz, 1H, H_7), 3.78 (s, 6H, $H_{1'}$), 3.75 (s, 3H, H_1), 3.15 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.0 (3 x C, C_3 and C_2), 137.2 (C, C_5), 136.4 (C, C_{ph}), 132.6 (C, C_{ph}), 131.8 (2 x CH, d, $J = 9.3$ Hz, C_{ph}), 131.6 (2 x CH, d, $J = 9.6$ Hz, C_{ph}), 131.0 (2 x CH, d, $J = 9.2$ Hz, C_{ph}), 128.9 (2 x CH, d, $J = 11.5$ Hz, C_{ph}), 128.2 (2 x CH, d, $J = 12.0$ Hz, C_{ph}), 103.6 (2 x CH, C_4), 84.7 (CH, d, $J = 85.4$ Hz, C_7), 71.7 (CH, d, $J = 2.6$ Hz, C_6), 61.7 (CH_3 , d, $J = 6.7$ Hz, C_8), 60.9 (CH_3 , C_1), 56.2 (2 x CH_3 , $C_{1'}$).

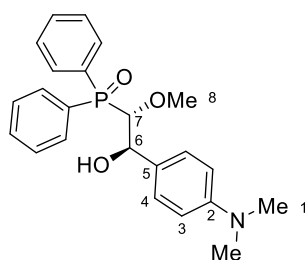
HRMS: calcd for C₂₄H₂₇O₆PNa (M+ Na)⁺: 465.1437, found : 465.1442.

((1S,2R)-2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide (1.29)

Compound **1.29** was synthesized from 4-dimethylaminobenzaldehyde (522.2 mg, 3.5 mmol) according to procedure **B** as a mixture of two diastereoisomers (±)-*anti*-**1.29** and (±)-*syn*-**1.29** with a ratio *anti*/*syn* = 57:43 in the crude. Purification by flash column chromatography (pent/EtOAc = 20:80 and EtOAc 100%) afforded (±)-*anti*-**1.29** (731.1 mg, 1.849 mmol, 53%) as a yellow solid and (±)-*syn*-**1.29** (493.8 mg, 1.249 mmol, 36%) as a sticky foam. The signals of the two diastereoisomers data were not clearly detectable in GC.

(±)-((1S,2R)-2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-*anti*-1.29]



Formula: C₂₃H₂₆NO₃P **Mw** = 395.44 g.mol⁻¹

Compound (±)-*anti*-**1.29** was isolated as a yellow solid.

mp = 138–140 °C.

IR (neat) : ν_{\max} 3301, 3057, 2933, 2828, 1613, 1522, 1437, 1344, 1184, 1156, 1115, 1095, 910, 821, 722, 694, 645 cm⁻¹.

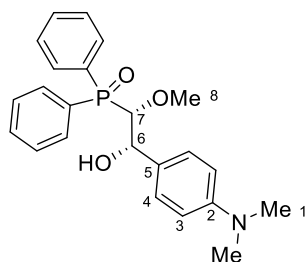
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.10–8.05 (m, 2H, H_{Ph}), 7.89–7.84 (m, 2H, H_{Ph}), 7.62–7.45 (m, 6H, H_{Ph}), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₃), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 5.03 (br s, 1H, OH), 4.77 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₆), 3.78 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H, H₇), 2.92 (s, 6H, H₁), 2.67 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.7 (C, C₂), 132.8 (2 x CH, *d*, *J* = 8.6 Hz, C_{Ph}), 132.5 (C, C_{Ph}), 132.4 (2 x CH, *dd*, *J* = 75, 2.8 Hz, C_{Ph}), 131.6 (C, C_{Ph}), 131.4 (2 x CH, *d*, *J* = 9.4 Hz, C_{Ph}), 129.3 (C, C₅), 128.8 (2 x CH, *d*, *J* = 11.7 Hz, C_{Ph}), 128.6 (2 x CH, *d*, *J* = 11.5 Hz, C_{Ph}), 128.2 (2 x CH, C₃), 112.4 (2 x CH, C₄), 84.2 (CH, *d*, *J* = 84.6 Hz, C₇), 73.8 (CH, *d*, *J* = 4.7 Hz, C₆), 61.6 (CH₃, *d*, *J* = 6.7 Hz, C₈), 40.7 (2 x CH₃, C₁).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₆NO₃PNa (M+Na)⁺ : 418.1543, found : 418.1564.

(±)-((1S,2S)-2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide

[(±)-*syn*-1.29]



Formula: C₂₃H₂₆NO₃P **Mw** = 395.44 g.mol⁻¹

Compound (±)-*syn*-1.29 was isolated as a sticky foam.

IR (neat) : ν_{\max} 3304, 3057, 2926, 2828, 1614, 1522, 1438, 1346, 1163, 1116, 1096, 1067, 1029, 947, 815, 723, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88–7.80 (m, 4H, H_{Ph}), 7.52–7.44 (m, 4H, H_{Ph}), 7.42–7.37 (m, 2H, H_{Ph}), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₃), 6.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₄), 5.22 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H, H₆), 4.09 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 1H, H₇), 3.89 (br s, OH), 3.05 (s, 3H, H₈), 2.88 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.3 (C, C₂), 132.7 (C, C_{Ph}), 132.1 (CH, d, J = 2.7 Hz, C_{Ph}), 132.0 (2 x CH, d, J = 9.2 Hz, C_{Ph}), 131.9 (CH, d, J = 2.9 Hz, C_{Ph}), 131.3 (2 x CH, d, J = 8.9 Hz, C_{Ph}), 131.1 (C, C_{Ph}), 130.1 (C, C₅), 128.8 (2 x CH, d, J = 11.4 Hz, C_{Ph}), 128.3 (2 x CH, d, J = 11.7 Hz, C_{Ph}), 127.2 (2 x CH, C₃), 112.4 (2 x CH, C₄), 85.2 (CH, d, J = 84.8 Hz, C₇), 71.7 (CH, d, J = 2.7 Hz, C₆), 62.0 (CH₃, d, J = 6.0 Hz, C₈), 40.8 (2 x CH₃, C₁).

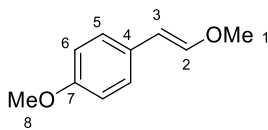
HRMS: calcd for C₂₃H₂₆NO₃PNa (M+Na)⁺ : 418.1543, found : 418.1550.

b. Synthesis of (*E*)-alkenyl methyl ethers by elimination reaction

General procedure C

The (*E*)-alkenyl methyl ethers were prepared according to described procedure.⁶⁶ To a solution of (±)-((1S,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-2-(aryl)ethyl)diphenylphosphine oxide compounds (±)-*anti*-1.26–1.29 (1 equiv) in dry THF (c = 0.05 M), NaH (3–4 equiv) was added at room temperature and the resulting mixture was stirred for 24 h. The precipitate was filtered and washed with Et₂O. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of PE/Et₂O as the eluent to afford the desired (*E*)-alkenyl methyl ethers.

(E)-1-Methoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene (1.30)⁶⁷



Formula: C₁₀H₁₂O₂ **Mw** = 164.20 g.mol⁻¹

Compound **1.30** was synthesized from (±)-((1S,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)diphenylphosphine oxide (±)-*anti*-**1.26** (490.5 mg, 1.283 mmol) according to procedure **C**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 and PE/Et₂O = 90:10) afforded **1.30** (175.1 mg, 1.066 mmol, 83%) as an orange oil.

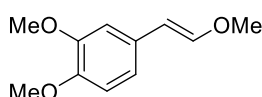
IR (neat): ν_{\max} 2929, 2839, 1681, 1600, 1510, 1423, 1249, 1167, 1118, 1027, 910, 832, 723, 695 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.17–7.13 (m, 2H, H₅), 6.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₂), 6.83–6.79 (m, 2H, H₆), 5.77 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₃), 3.78 (s, 3H, H₈), 3.65 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.0 (C, C₇), 147.6 (CH, C₂), 129.0 (C, C₄), 126.3 (2 x CH, C₅), 114.2 (2 x CH, C₆), 104.7 (CH, C₃), 56.6 (CH₃, C₁), 55.3 (CH₃, C₈).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 224 (M⁺, 100), 209 (30), 181 (13), 166 (24), 165 (29), 89 (10).

(E)-1,2-Dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene (1.31)⁶⁷

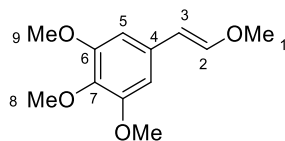


Formula: C₁₁H₁₄O₃ **Mw** = 194.23 g.mol⁻¹

Compound **1.31** was synthesized from (±)-((1S,2R)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-methoxyethyl)diphenylphosphine oxide (±)-*anti*-**1.27** (583.6 mg, 1.415 mmol) according to procedure **C**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 90:10) afforded **1.31** (223.1 mg, 1.149 mmol, 81%) as a sticky oil. Compound **1.31** was already described from the *E/Z* mixture obtained according to procedure **A** (see above).

⁶⁷ Ermolat'ev, D. S.; Bariwal, J. B.; Steenackers, H. P. L.; De Keersmaecker, S. C. J.; Van der Eycken, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9465–9468.

(E)-1,2,3-Trimethoxy-5-(2-methoxyethenyl)benzene (1.32)⁶⁸



Formula: C₁₂H₁₆O₄ **Mw** = 224.26 g.mol⁻¹

Compound **1.32** was synthesized from (±)-((1S,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl)diphenylphosphine oxide (±)-*anti*-**1.28** (317.6 mg, 0.7178 mmol) according to procedure **C**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 80:20) afforded **1.32** (135 mg, 0.602 mmol, 84%) as an oil.

IR (neat): ν_{max} 2936, 2834, 1641, 1578, 1508, 1452, 1415, 1326, 1213, 1120, 1006, 933, 840, 706 cm⁻¹.

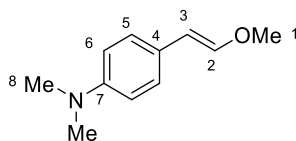
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.98 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₂), 6.44 (s, 2H, H₅), 5.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₃), 3.86 (s, 6H, H₉), 3.82 (s, 3H, H₈), 3.68 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.5 (C, C₆), 148.8 (CH, C₂), 136.5 (C, C₇), 132.3 (C, C₄), 105.3 (CH, C₃), 102.4 (2 x CH, C₅), 61.1 (CH₃, C₈), 56.7 (CH₃, C₁), 56.2 (2 x CH₃, C₉).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 224 (M⁺, 96), 209 (100), 181 (18), 166 (10), 151 (17), 121 (14), 95 (11).

HRMS: calcd for C₁₂H₁₆O₄Na (M+Na)⁺ : 247.0941, found : 247.0967.

(E)-4-(2-Methoxyethenyl)-*N,N*-dimethylaniline (1.33)⁶⁴



Formula: C₁₁H₁₅NO **Mw** = 177.24 g.mol⁻¹

Compound **1.33** was synthesized from (±)-((1S,2R)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-hydroxy-1-methoxy-ethyl)diphenylphosphine oxide (±)-*anti*-**1.29** (574.2 mg, 1.452 mmol) according to

⁶⁸ Gemma, S.; Brogi, S.; Patil, P. R.; Giovani, S.; Lamponi, S.; Cappelli, A.; Novellino, E.; Brown, A.; Higgins, M.K.; Mustafa, K.; Szeszak, T.; Craig, A. G.; Campiani, G.; Butini, S.; Brindisi, M. *RSC Advances* **2014**, *4*, 4969–4781.

procedure **C**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 80:20) afforded **1.33** (230.1 mg, 1.298 mmol, 89%) as a clear oil.

IR (neat): ν_{\max} 3033, 2333, 2892, 2830, 2798, 1640, 1613, 1520, 1347, 1241, 1198, 1151, 1117, 934, 817 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.15–7.11 (m, 2H, H₅), 6.90 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H₂), 6.70–6.67 (m, 2H, H₆), 5.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H₃), 3.66 (s, 3H, H₁), 2.93 (s, 6H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.2 (C, C₇), 146.6 (CH, C₂), 126.1 (2 x CH, C₅), 125.0 (C, C₄), 113.3 (2 x CH, C₆), 105.2 (CH, C₃), 55.6 (CH₃, C₁), 40.9 (2 x CH₃, C₈).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 177 (M⁺, 100), 162 (71), 134 (79), 118 (20), 91 (13), 77 (6).

4. Nickel-catalyzed Kumada-type coupling of alkenyl methyl ethers

General procedure D

A 10 mL oven-dried pressure vial, equipped with a rubber septum, was charged with alkenyl methyl ether (1 equiv). The vial was put under vacuum and backfilled with argon (3 times), then nickel(II) acetate (0.025 equiv) and triphenylphosphine oxide (0.1 equiv) were added. The vial was put under vacuum and backfilled with argon (3 times), and toluene was added with a syringe to have a concentration of 0.3 M in alkenyl methyl ether. The Grignard reagent (1.5 equiv) was then added dropwise with a syringe at rt over 5 min and the vial was sealed with a Teflon cap. After 24 h at 40 °C, the reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and diluted with EtOAc. Both layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic extracts were washed with H₂O and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of PE (or pentane)/Et₂O (or EtOAc) as the eluent, to afford the desired product. All the yields indicated in this section are isolated yields, unless otherwise specified.

General procedure E

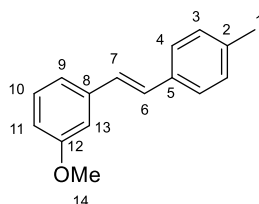
A 10 mL oven-dried pressure vial, equipped with a rubber septum, was charged with pure (*E*)-alkenyl methyl ether (1 equiv). The vial was put under vacuum and backfilled with argon (3 times), then nickel(II) acetate (0.025 equiv) and triphenylphosphine oxide (0.1 equiv) were added. The vial was put under vacuum and backfilled with argon (3 times), and toluene was added with a syringe to have a concentration of 0.3 M in (*E*)-alkenyl methyl ether. The Grignard reagent (3 equiv) was then added

dropwise with a syringe at rt over 5 min, the vial was sealed with a Teflon cap. After 5 h to 27 h at 40 °C, the reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and diluted with Et₂O. Both layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 times). The combined organic extracts were washed with H₂O and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, using a mixture of PE (or pentane)/Et₂O as the eluent, to afford the desired product. All yields indicated in this section are isolated yields, unless otherwise specified.

1-Methoxy-3-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene (**1.39**)

Compound **1.39** was synthesized from 1-methoxy-3-(2-methoxyethenyl)benzene **1.6** (164.2 mg, 1.0 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (2.174 mL, 1.5 mmol, 0.69 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 and 90:10) afforded **1.39** (139.5 mg, 0.6219 mmol, 62%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.39** and (*Z*)-**1.39** in a ratio *E/Z* = 56:44. The (*E*)- and (*Z*)-isomers were separated by preparative TLC (PE/Et₂O = 95:5). The spectral data are given for each stereoisomer (*E*)-**1.39** and (*Z*)-**1.39**.

(*E*)-1-Methoxy-3-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(*E*)-**1.39**]⁶⁹



Formula: C₁₆H₁₆O **Mw** = 224.30 g.mol⁻¹

Compound (*E*)-**1.39** was isolated as a white solid.

mp = 75–77 °C.

IR (neat): ν_{\max} 3000, 2919, 2800, 1601, 1577, 1485, 1434, 1269, 1256, 1151, 1051, 972, 853, 808, 771, 687 cm⁻¹.

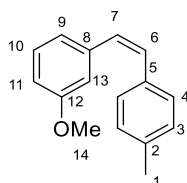
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃ or H₄), 7.26 (m, 1H, H₁₀), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₃ or H₄), 7.11–7.00 (m, 4H, H₆ and H₇ and H₉ and H₁₃), 6.80 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.84 (s, 3H, H₁₄), 2.35 (s, 3H, H₁).

⁶⁹ Srinivas, P.; Srinivas, K.; Likhar, P.R.; Sridhar, B; Mohan, K.V.; Bhargava, S.; Kantam, M.L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 795–801.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.0 (C, C₁₂), 139.1 (C, C₅), 137.7 (C, C₂), 134.6 (C, C₈), 129.7 (CH, C₁₀), 129.5 (2 x CH, C₃ or C₄), 129.1 (CH, C₆ or C₇), 127.7 (CH, C₆ or C₇), 126.6 (2 x CH, C₃ or C₄), 119.3 (CH, C₁₃), 113.2 (CH, C₁₁), 111.7 (CH, C₉), 55.4 (CH₃, C₁₄), 21.4 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 224 (M⁺, 100), 209 (49), 194 (28), 178 (27), 165 (32), 111 (12), 89 (11).

(Z)-1-Methoxy-3-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(Z)-1.39]⁶⁹



Formula: C₁₆H₁₆O

MW = 224.30 g.mol⁻¹

Compound (Z)-**1.39** was isolated as a clear oil.

IR (neat): ν_{\max} 3008, 2921, 2833, 1596, 1577, 1488, 1433, 1259, 1238, 1175, 1133, 1043, 869, 821, 773, 694 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.19–7.14 (m, 3H, H₃ or H₄ and H₁₀), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H₃ or H₄), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 6.83 (s, 1H, H₁₃), 6.76 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H, H₁₁), 6.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H₆ or H₇), 3.69 (s, 3H, H₁₄), 2.32 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.5 (C, C₁₂), 139.0 (C, C₅), 137.0 (C, C₂), 134.4 (C, C₈), 130.6 (CH, C₆ or C₇), 129.6 (CH, C₆ or C₇), 129.3 (CH, C₁₀), 129.01 (2 x CH, C₃ or C₄), 128.96 (2 x CH, C₃ or C₄), 121.6 (CH, C₁₃), 113.9 (CH, C₉), 113.2 (CH, C₁₁), 55.2 (CH₃, C₁₄), 21.4 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 224 (M⁺, 100), 209 (46), 194 (25), 178 (25), 165 (27), 111 (13), 89 (10).

1-Methoxy-2-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene (1.40)

Compound **1.40** was synthesized from 1-methoxy-2-(2-methoxyethenyl)benzene **1.7** (150.6 mg, 0.9172 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (1.994 mL, 1.376 mmol, 0.69 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 then 99:1) afforded **1.40** (127.8 mg, 0.5696 mmol, 62%) as an oil and as a mixture of (*E*)-**1.40** and (*Z*)-**1.40** in a ratio *E/Z* = 61:39. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent

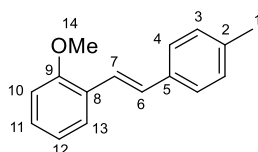
description for (*E*)-**1.40** and (*Z*)-**1.40** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 3019, 2919, 2835, 1596, 1577, 1511, 1486, 1462, 1436, 1290, 1242, 1176, 1161, 1106, 1049, 1028, 970 cm^{-1} .

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 247.1093 , found : 247.1092.

(*E*)-1-Methoxy-2-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(*E*)-1.40**]⁶⁹**



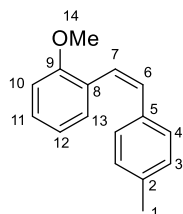
Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$ **Mw** = 224.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{10} or H_{13}), 7.46–7.41 (m, 3H, H_6 or H_7 and H_3 or H_4), 7.20 (m, 1H, H_{10a} or H_{13a}), 7.15–7.11 (m, 2H, H_3 or H_4), 7.08 (d, $J_{AB} = 16.5$ Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.95 (m, 1H, H_{11} or H_{12}), 6.89 (m, 1H, H_{11} or H_{12}), 3.86 (s, 3H, H_{14}), 2.34 (s, 3H, H_1).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.9 (C, C_9), 137.3 (C, C_5), 135.3 (C, C_2), 129.4 (2 x CH, C_3 or C_4), 129.2 (CH, C_6 or C_7), 128.55 (CH, C_{10} or C_{13}), 126.7 (C, C_8), 126.6 (2 x CH, C_3 or C_4), 126.4 (CH, C_{10} or C_{13}), 122.6 (CH, C_6 or C_7), 120.9 (CH, C_{11} or C_{12}), 111.0 (CH, C_{11} or C_{12}), 55.61 (CH_3 , C_{14}), 21.4 (CH_3 , C_1).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 224 (M^{++} , 100), 181 (11), 165 (27), 118 (38), 111 (11), 91 (20), 89 (12).

(*Z*)-1-Methoxy-2-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(*Z*)-1.40**]**



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$ **Mw** = 224.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.24–7.17 (m, 2H, H_{11} and H_{12}), 7.15–7.11 (m, 2H, H_3 or H_4), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_3 or H_4), 6.86 (m, 1H, H_{10} or H_{13}), 6.75 (td_{app}, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H, H_{10} or H_{13}), 6.63 (d, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.58 (d, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 1H, H_6 or H_7), 3.81 (s, 3H, H_{14}), 2.27 (s, 3H, H_1).

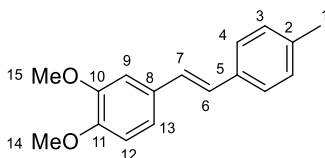
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.5 (C, C₁₂), 136.8 (C, C₅), 134.5 (C, C₂), 130.3 (CH, C₆ or C₇), 130.2 (CH, C₁₁ or C₁₂), 128.89 (2 x CH, C₃ or C₄), 128.87 (2 x CH, C₃ or C₄), 128.59 (CH, C₁₁ or C₁₂), 126.5 (C, C₈), 125.1 (CH, C₆ or C₇), 120.3 (CH, C₁₀ or C₁₃), 110.8 (CH, C₁₀ or C₁₃), 55.57 (CH₃, C₁₄), 21.3 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 224 (M⁺, 100), 181 (11), 165 (31), 118 (41), 111 (10), 91 (22), 89 (13).

1,2-Dimethoxy-4-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene (**1.41**)

Compound **1.41** was synthesized from 1,2-dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene **1.8** (194.2 mg, 1.0 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (2.174 mL, 1.5 mmol, 0.69 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 99:1 and 95:5) afforded **1.41** (183.6 mg, 0.7219 mmol, 72%) as a white solid and as a mixture of (*E*)-**1.41** and (*Z*)-**1.41** in a ratio *E/Z* = 57:43. The (*E*)- and (*Z*)-isomers were separated by preparative TLC (PE/Et₂O = 95:5). The spectral data are given for each isomer (*E*)-**1.41** and (*Z*)-**1.41**.

(*E*)-1,2-Dimethoxy-4-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(*E*)-**1.41**]⁷⁰



Formula: C₁₇H₁₈O₂ **Mw** = 254.32 g.mol⁻¹

Compound (*E*)-**1.41** was isolated as a white solid.

mp = 116–118 °C.

IR (neat): ν_{\max} 3004, 2918, 2845, 1582, 1514, 1465, 1444, 1250, 1229, 1139, 1027, 962, 847, 814, 765, 618 cm⁻¹.

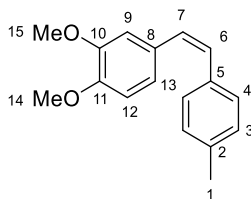
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₉), 7.06–7.00 (m, 2H, H₆ and H₁₃), 6.95 (d, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₇), 6.86 (d, *J*_{AB} = 8.3 Hz, 1H, H₁₂), 3.95 (s, 3H, H₁₄ or H₁₅), 3.90 (s, 3H, H₁₄ or H₁₅), 2.36 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.2 (C, C₁₀), 148.9 (C, C₁₁), 137.3 (C, C₅), 134.9 (C, C₈), 130.8 (C, C₂), 129.5 (2 x CH, C₄), 127.6 (CH, C₇), 126.9 (CH, C₆), 126.3 (2 x CH, C₃), 119.8 (CH, C₁₃), 111.3 (CH, C₁₂), 108.8 (CH, C₉), 56.1 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 56.0 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 21.4 (CH₃, C₁).

⁷⁰ Velder, J.; Ritter, S.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Synthesis* **2006**, 273–278.

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 254 (M^{+} , 100), 240 (35), 179 (12), 165 (11), 152 (9), 126 (10), 119 (12).

(Z)-1,2-Dimethoxy-4-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene [(Z)-1.41]



Formula: $C_{17}H_{18}O_2$ **Mw** = 254.32 $g \cdot mol^{-1}$

Compound (Z)-**1.41** was isolated as a pale yellow oil.

IR (neat): ν_{max} 3003, 2919, 2835, 1580, 1514, 1463, 1419, 1258, 1236, 1173, 1134, 1027, 872, 812, 765, 621 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_3), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_4), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_9), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{12}), 6.53 (d, J_{AB} = 12.3 Hz, 1H, H_6), 6.49 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_7), 3.87 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 3.64 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 2.36 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148.4 (C, C_{10}), 148.2 (C, C_{11}), 136.8 (C, C_5), 134.7 (C, C_8), 130.2 (C, C_2), 129.4 (C, C_7), 129.0 (C, C_6), 128.9 (2 x CH, C_4), 128.8 (2 x CH, C_3), 121.8 (CH, C_{13}), 111.8 (CH, C_{12}), 110.9 (CH, C_9), 55.8 (CH_3 , C_{14} or C_{15}), 55.6 (CH_3 , C_{14} or C_{15}), 21.3 (CH_3 , C_1).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 254 (M^{+} , 100), 239 (39), 179 (15), 165 (14), 152 (12), 126 (10), 119 (13).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}O_2Na$ ($M+Na$) $^+$: 277.1199, found : 277.1199.

3-Methoxy-4-(2-tolylethenyl)-*N,N*-diethylaniline (1.43)

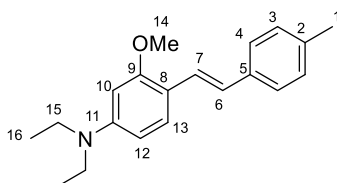
Compound **1.43** was synthesized from 1-(2-methoxy)-(2-methoxyethenyl)-*N,N*-diethylaniline **1.10** (236 mg, 1.003 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (2.174 mL, 1.50 mmol, 0.69 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 and 95:5) afforded **1.43** (188.1 mg, 0.6367 mmol, 63%) as a yellow oil and as a mixture of (*E*)-**1.43** and (*Z*)-**1.43** in a ratio *E/Z* = 57:43. As the two sets of signals in the 1H and ^{13}C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.43** and (*Z*)-**1.43** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 2971, 2929, 1606, 1520, 1454, 1400, 1377, 1358, 1279, 1226, 1115, 1078, 1034, 968 cm^{-1} .

HRMS: calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 296.2009, found : 296.2008.

(*E*)-3-Methoxy-4-(2-tolylolethynyl)-*N,N*-diethylaniline [(*E*)-1.43]



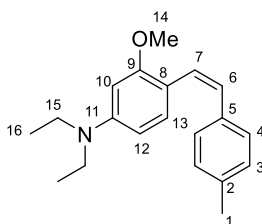
Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ **Mw** = 295.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{13}), 7.39–7.32 (m, 3H, H_6 or H_7 and H_3 or H_4), 7.11–7.09 (m, 2H, H_3 or H_4), 6.89 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.29 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_{12}), 6.18–6.16 (m, 1H, H_{10}), 3.84 (s, 3H, H_{14}), 3.33 (dq, J = 14.1, 7.1 Hz, 4H, H_{15}), 2.31 (s, 3H, H_1), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{16}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 158.3 (2 x C, C_9 and C_{11}), 148.7 (C, C_8), 136.1 (C, C_5), 135.5 (C, C_2), 129.3 (2 x CH, C_3 or C_4), 128.76 (2 x CH, C_3 or C_4), 127.4 (CH, C_{13}), 124.3 (CH, C_6 or C_7), 122.8 (CH, C_6 or C_7), 104.8 (CH, C_{12}), 95.2 (CH, C_{10}), 55.6 (CH_3 , C_{14}), 44.6 (2 x CH_2 , C_{15}), 21.28 (CH_3 , C_1), 12.8 (2 x CH_3 , C_{16}).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 295 ($\text{M}^{+\bullet}$, 84), 280 (100), 251 (22), 208 (13), 165 (7), 148 (12), 118 (9).

(*Z*)-3-Methoxy-4-(2-tolylolethynyl)-*N,N*-diethylaniline [(*Z*)-1.43]



Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ **Mw** = 295.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_3 or H_4), 7.10 (m, 1H, H_{13}), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_3 or H_4), 6.58 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.38 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.17 (m, 1H, H_{10}), 6.07 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.33 (dq, J = 14.1, 7.1 Hz, 4H, H_{15}), 2.28 (s, 3H, H_1), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{16}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.6 (2 x C, C₉ and C₁₁), 148.6 (C, C₈), 136.2 (C, C₅), 135.7 (C, C₂), 130.6 (CH, C₁₃), 128.78 (2 x CH, C₃ or C₄), 126.8 (CH, C₆ or C₇), 126.0 (2 x CH, C₃ or C₄), 124.8 (CH, C₆ or C₇), 103.9 (CH, C₁₂), 94.9 (CH, C₁₀), 55.5 (CH₃, C₁₄), 44.5 (2 x CH₂, C₁₅), 21.33 (CH₃, C₁), 12.8 (2 x CH₃, C₁₆).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 295 (M⁺, 79), 280 (100), 251 (23), 208 (14), 165 (9), 148 (7), 118 (9).

1,2-(2,3-Dihydro-1,4-dioxane)-(4-phenylethenyl)benzene (1.56)

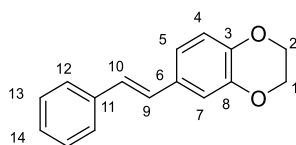
Compound **1.56** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine magnesium bromide **1.55** (4.545 mL, 1.5 mmol, 0.33 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (Pent/Et₂O = 100:0 then 98:2) afforded **1.56** (148.3 mg, 0.6225 mmol, 62%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.56** and (*Z*)-**1.56** in a ratio *E/Z* = 72:28, contaminated with 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxine (15% w/w). As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.56** and (*Z*)-**1.56** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 3025, 2929, 2873, 1581, 1506, 1457, 1448, 1429, 1289, 1248, 1204, 1155, 1067, 1050, 960, 921 cm⁻¹.

HRMS: calcd for C₁₆H₁₅O₂ (M+H)⁺ : 239.1067, found : 239.1065.

(*E*)-1,2-(2,3-Dihydro-1,4-dioxane)-4-(2-phenylethenyl)benzene [(*E*)-1.56]



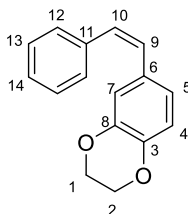
Formula: C₁₆H₁₄O₂ **MW** = 238.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.46–7.44 (m, 2H, H₁₂ or H₁₃), 7.33–7.16 (m, 3H, H₁₂ or H₁₃ and H₁₄), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₇), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H₅), 6.98 (d, J_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₉ or H₁₀), 6.92 (d, J_{AB} = 16.4 Hz, 1H, H₉ or H₁₀), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₄), 4.21 (s, 4H, H₁ and H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 143.7 (C₃ or C₈), 143.5 (C₃ or C₈), 137.6 (C, C₁₁), 131.2 (C, C₆), 128.7 (2 x CH, C₁₂ and C₁₃), 128.2 (CH, C₉ or C₁₀), 127.4 (CH, C₁₄), 127.2 (CH, C₉ or C₁₀), 126.4 (2 x CH, C₁₂ and C₁₃), 120.1 (CH, C₅), 117.5 (CH, C₇), 115.1 (CH, C_{4a}), 64.5 (CH₂, C₁ or C₂), 64.4 (CH₂, C₁ or C₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 238 (M^{+} , 100), 181 (20), 165 (11), 153 (33), 128 (15), 76 (15), 51 (9).

(Z)-1,2-(2,3-Dihydro-1,4-dioxane)-4-(2-phenylethenyl)benzene [(Z)-1.56]



Formula: $C_{16}H_{14}O_2$ **MW** = 238.28 $g \cdot mol^{-1}$

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.33–7.16 (m, 5H, H_{12} and H_{13} and H_{14}), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_7), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_4), 6.49 (d, J_{AB} = 12.3 Hz, 1H, H_9 or H_{10}), 6.44 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_9 or H_{10}), 4.19–4.14 (m, 4H, H_1 and H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.2(C, C_3 or C_8), 142.9(C, C_3 or C_8), 137.5(C, C_{11}), 130.7 (C, C_6), 129.7 (CH, C_9 or C_{10}), 129.3 (CH, C_9 or C_{10}), 128.9 (2 x CH, C_{12} or C_{13}), 128.3 (2 x CH, C_{12} or C_{13}), 127.1 (CH, C_{14}), 122.4 (CH, C_4), 117.7 (CH, C_7), 117.0 (CH, C_5), 64.46 (CH_2 , C_1 or C_2), 64.3 (CH_2 , C_1 or C_2).

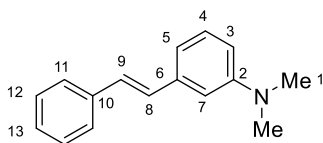
MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 238 (M^{+} , 100), 181 (23), 165 (11), 153 (36), 128 (16), 76 (14), 51 (9).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{14}O_2H$ ($M+H$) $^{+}$: 239.1067, found : 239.1065.

***N,N*-Dimethyl-3-(2-phenylethenyl)aniline (1.58)**

Compound **1.58** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 3-dimethylaniline magnesium bromide **1.57** (8.44 mL, 2.616 mmol, 0.31 M in THF) according to procedure **D**. For the synthesis of this compound, $Ni(OAc)_2$ (8.839 mg, 0.05 mmol) and triphenylphosphine oxide (56.79 mg, 0.2 mmol) were needed. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 then 95:5) afforded **1.58** (0.53 mmol, 53%) as a yellow oil and as a mixture of (*E*)-**1.58** and (*Z*)-**1.58** in a ratio *E/Z* = 70:30, contaminated with dimethylaniline (12% w/w). The (*E*)- and (*Z*)-isomers were separated by preparative TLC plate (PE/Et₂O = 95:5). The spectral data are given for each stereoisomer (*E*)-**1.58** and (*Z*)-**1.58**.

(E)-N,N-Dimethyl-3-(2-phenylethenyl)aniline ((E)-1.58)



Formula: C₁₆H₁₇N **Mw** = 223.31 g.mol⁻¹

Compound (E)-1.58 was isolated as a yellow oil.

IR (neat): ν_{\max} 3055, 3025, 2919, 1596, 1575, 1498, 1447, 1354, 1232, 1176, 1156, 996, 961 cm⁻¹.

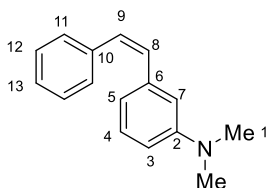
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.52 (t_{app}, J = 7.6 Hz, 2H, H₁₁ or H₁₂ and H₁₄), 7.25–7.22 (m, 2H, H₃ or H₅ and H₁₃), 7.10 (s, 2H, H₈ and H₉), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₃ or H₅), 6.86 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H, H₄), 3.00 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 151.1 (C, C₂), 138.2 (C, C₆ or C₁₀), 137.7 (C, C₆ or C₁₀), 129.8 (CH, C₈ or C₉), 129.5 (CH, C₃ or C₅ or C₁₃), 128.8 (2 x CH, C₁₁ or C₁₂), 128.4 (CH, C₈ or C₉), 127.6 (CH, C₃ or C₅ or C₁₃), 126.6 (2 x CH, C₁₁ or C₁₂), 115.2 (CH, C₃ or C₅ or C₁₃), 112.4 (CH, C₄), 111.0 (CH, C₇), 40.9 (2 x CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 223 (M⁺, 100), 207 (14), 178 (22), 165 (8), 111 (13), 104 (11), 89 (8).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₈N (M+H)⁺ : 224.1434, found : 224.1421.

(Z)-N,N-Dimethyl-3-(2-phenylethenyl)aniline [(Z)-1.58]



Formula: C₁₆H₁₇N **Mw** = 223.31 g.mol⁻¹

Compound (Z)-1.58 was isolated as a yellow oil.

IR (neat): ν_{\max} 3055, 3008, 2920, 2850, 2801, 1597, 1573, 1493, 1444, 1434, 1349, 1230, 1177, 1130, 1061, 997 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30–7.27 (m, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.24–7.19 (m, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.16 (m, 1H, H₃ or H₅), 7.10 (t_{app}, J = 7.9 Hz, 1H, H₃ or H₅), 6.64–6.63 (m, 2H, H₁₃ and H₇), 6.60 (m, 1H, H₄), 6.57 (s, 2H), 2.79 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.6 (C, C₂), 137.9 (C, C₆ or C₁₀), 137.8 (C, C₆ or C₁₀), 131.3 (CH, C₈ or C₉), 129.9 (CH, C₈ or C₉), 129.1 (2 x CH, C₁₁ or C₁₂), 129.0 (CH, C₃ or C₅), 128.3 (2 x CH, C₁₁ or C₁₂), 127.0 (CH, C₃ or C₅), 117.8 (CH, C₇ or C₁₃), 113.3 (CH, C₄), 111.9 (CH, C₇ or C₁₃), 40.6 (2 x CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 223 (M⁺, 100), 207 (15), 178 (22), 165 (8), 111 (12), 104 (9), 89 (8).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₈N (M+H)⁺ : 224.1434, found : 224.1428.

***N,N*-Dimethyl-2-(2-phenylethenyl)aniline (1.60)**

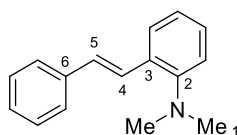
Compound **1.60** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 2-dimethylaniline magnesium bromide **1.59** (6.90 mL, 2.0 mmol, 0.29 M in THF) according to procedure **D**. For the synthesis of this compound, Ni(OAc)₂ (8.8 mg, 0.0498 mmol) and triphenylphosphine oxide (8.8 mg, 0.0498 mmol) were needed. Purification by flash column chromatography (PE 100% then PE/Et₂O = 99:1) afforded **1.60** (157.7 mg, 0.706 mmol, 71%) as a pale yellow oil and as a mixture of (*E*)-**1.60** and (*Z*)-**1.60** in a ratio *E/Z* = 70:30, contaminated with dimethylaniline (25% w/w). As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.60** and (*Z*)-**1.60** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): *ν*_{max} 3024, 2939, 2860, 2828, 2780, 1594, 1484, 1451, 1431, 1317, 1188, 1155, 1144, 1096, 1049, 974, 947 cm⁻¹.

HRMS: calcd for C₁₆H₁₈N (M+H)⁺ : 224.1434, found : 224.1434.

(*E*)-*N,N*-Dimethyl-2-(2-phenylethenyl)aniline [(*E*)-1.60]



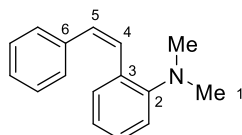
Formula: C₁₆H₁₇N **Mw** = 223.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.59–7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H₄ or H₅), 7.37–7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05–7.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₄ or H₅), 2.75 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 152.2 (C, C₂), 138.3 (C, C₃), 131.5 (C, C₆), 130.6 (CH, H_{Ar}), 128.8 (2 x CH, H_{Ar}), 128.33 (CH, H_{Ar}), 128.14 (CH, H_{Ar}), 126.95 (CH, H₄ or H₅), 126.9 (CH, H_{Ar}), 126.6 (2 x CH, H_{Ar}), 122.5 (CH, H₄ or H₅), 118.2 (CH, H_{Ar}), 44.8 (2 x CH₃, H₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 223 (M⁺, 100), 208 (10), 144 (15), 132 (85), 117 (37), 91 (66), 77 (10).

(Z)-N,N-Dimethyl-2-(2-phenylethenyl)aniline [(Z)-1.60]



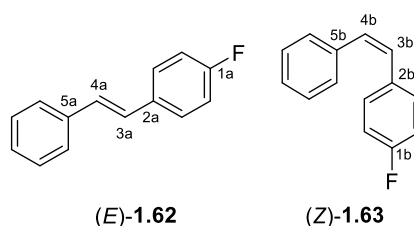
Formula: C₁₆H₁₇N **Mw** = 223.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 6.76 (td_{app}, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₄ or H₅), 6.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₄ or H₅), 2.82 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 152.2 (C, C₂), 137.4 (C, C₃), 130.7 (C, C₆), 129.8 (CH, C₄ or C₅), 128.9 (2 x CH, H_{Ar}), 128.26 (2 x CH, H_{Ar}), 128.08 (CH, H₄ or H₅), 127.4 (2 x CH, H_{Ar}), 127.00 (CH, H_{Ar}), 121.3 (CH, H_{Ar}), 117.4 (CH, H_{Ar}), 44.3 (2 x CH₃, H₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 223 (M⁺, 100), 208 (12), 144 (15), 132 (89), 117 (40), 91 (74), 77 (12).

1-fluoro-4-styrylbenzene (1.62)⁷¹



Formula: C₁₄H₁₁F **Mw** = 198.24 g.mol⁻¹

Compound **1.62** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 4-fluorophenylmagnesium bromide **1.61** (1.5 mL, 1.5 mmol, 1 M in THF) according to procedure **D** Purification by flash column chromatography (pent 100% then pent/Et₂O 90:10) afforded **1.62** (80.6

⁷¹a) Lakshminarayana, B.; Mahendar, L.; Ghosal, P.; Sreedhar, B.; Satyanarayana, G.; Subrahmanyam, Ch. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1646–1654. b) Das, M.; O'Shea, D. F. *Org Lett.* **2016**, *18*, 336–339.

mg, 0.41 mmol, 41%) as a white solid and as a mixture of (*E*)-**1.62** and (*Z*)-**1.62** in a ratio *E/Z* = 80:20. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are not clearly differentiated, the description for (*E*)-**1.62** and (*Z*)-**1.62** is reported from the mixture. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 1595, 1509, 1449, 1298, 1235, 1158, 1097, 965, 907, 823, 731, 708, 691 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49–7.43 (m, 0.8 x 4H + 0.2 x 2H, H_{Ar}), 7.36–7.32 (m, 0.8 x 1H, 0.2 x 2H, H_{Ar}), 7.26–7.16 (m, 0.8 x 2H + 0.2 x 1H, H_{Ar}), 7.11–7.00 (m, 0.8 x 4H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 0.8 x 1H, H_{4a} or H_{5a}), 6.99 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.8 x 1H, H_{4a} or H_{5a}), 6.91–6.86 (m, 0.2 x 2H, H_{Ar}), 6.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.2 x 1H, H_{4b} or H_{5b}), 6.52 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.2 x 1H, H_{4b} or H_{5b}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.5 (d, *J* = 247.0 Hz, C, C_{1a}), 161.9 (d, *J* = 246.7 Hz, C, C_{1b}), 137.3 (C, C_{5a}), 137.2 (C, C_{5b}), 133.7 (d, *J* = 3.3 Hz, C, C_{2a}), 133.3 (d, *J* = 3.4 Hz, C, C_{2b}), 130.7 (d, *J* = 7.9 Hz, CH, C_{3b} or C_{4b}), 130.4 (CH, C_{3b} or C_{4b}), 129.2 (2 x CH, C_{Ar b}), 129.0 (2 x CH, C_{Ar b}), 128.8 (2 x CH, C_{Ar a}), 128.6 (d, *J* = 2.4 Hz, CH, C_{3a} or C_{4a}), 128.4 (CH, C_{Ar b}), 128.1 (d, *J* = 8.0 Hz, CH, C_{3a} or C_{4a}), 127.8 (CH, C_{Ar a}), 127.6 (CH, C_{Ar a}), 127.3 (CH, C_{Ar b}), 126.6 (2x CH, C_{Ar a}), 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, 2 x CH, C_{Ar a}), 115.3 (d, *J* = 21.4 Hz, 2 x CH, C_{Ar b}).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 114.25 (F, C_{1a}), - 114.70 (F, C_{1b}).

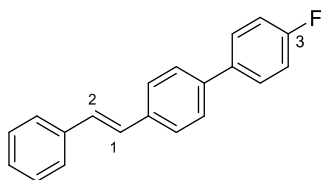
For (*E*)-**1.62**:

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 198 (M⁺, 100), 196 (41), 183 (38), 177 (29), 98 (21), 85 (13).

For (*Z*)-**1.62**:

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 198 (M⁺, 100), 196 (43), 183 (38), 177 (30), 98 (18), 85 (12).

(*E*)-4-Fluoro-4'-styryl-1,1'-biphenyl [(*E*)-**1.63**]



Formula: C₂₀H₁₅F

Mw = 274.34 g.mol⁻¹

Compound (*E*)-**1.63** was obtained as a by-product from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 4-fluorophenylmagnesium bromide **1.61** (1.5 mL, 1.5 mmol, 1 M in THF) according to

procedure **D**. Purification by flash column chromatography (pent 100% then pent/Et₂O 90:10) afforded (*E*)-**1.63** (23 mg, 0.084 mmol, 8 %) as a yellow paste.

IR (neat): ν_{\max} 2925, 2855, 1735, 1600, 1498, 1397, 1246, 1113, 968, 907, 814, 730 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.60–7.53 (m, 8H, H_{Ar} and H₁ or H₂), 7.37 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.15–7.11 (m, 3H, H_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁ or H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.6 (d, *J* = 246.6 Hz, C, C₃), 161.6 (C, C_{Ar}), 139.5 (C, C_{Ar}), 136.9 (C, C_{Ar}), 136.5 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, C_{Ar}), 128.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 115.9 (CH), 115.7 (CH).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 115.59 (F, C₃).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 274 (M⁺, 100), 259 (15), 253 (13), 178 (13), 165 (17), 126 (13).

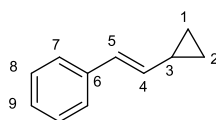
(2-Cyclopropylethenyl)benzene (**1.69**)

Compound **1.69** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and cyclopropylmagnesium bromide **1.68** (2.586 mL, 1.5 mmol, 0.58 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (pent 100%) afforded **1.69** (88.9 mg, 0.62 mmol, 62%) as a clear oil and as a mixture of (*E*)-**1.69** and (*Z*)-**1.69** in a ratio *E/Z* = 62:38. As the two sets of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra are differentiated, an independent description for (*E*)-**1.69** and (*Z*)-**1.69** is reported. Both *E*- and *Z*-isomers are differentiated by GC, MS data for both isomers are reported.

For both (*E*)- and (*Z*)-isomers:

IR (neat): ν_{\max} 3081, 3005, 1650, 1600, 1491, 1448, 1072, 1047, 1019, 954, 937 cm⁻¹.

(*E*)-(2-Cyclopropylethenyl)benzene [(*E*)-**1.69**]⁷²



Formula: C₁₅H₁₄

Mw = 144.21 g.mol⁻¹

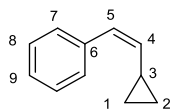
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44–7.41 (m, 2H, H₇ and H₁₁), 7.35–7.13 (m, 3H, H₈ and H₉), 6.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₅), 5.72 (dd, *J* = 15.8, 8.9 Hz, 1H, H₄), 1.56 (m, 1H, H₃), 0.84–0.78 (m, 2H, H₂), 0.52–0.44 (m, 2H, H₁).

⁷² Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3713–3719.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.9 (C, C₆), 135.0 (CH, C₄), 128.6 (2 x CH, C₇), 127.53 (CH, C₅), 126.7 (CH, C₉), 125.7 (2 x CH, C₈), 14.7 (CH, C₃), 7.4 (2 x CH₂, C₁ and C₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 144 (M⁺, 57), 129 (100), 115 (33), 91 (13), 71 (11), 66 (11), 51 (10).

(Z)-(2-Cyclopropylethenyl)benzene [(Z)-1.69]⁷³



Formula: C₁₅H₁₄

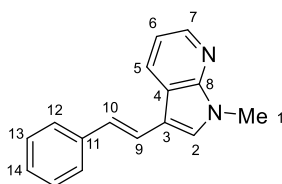
Mw = 144.21 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.13 (m, 5H, H₇ and H₈ and H₉), 6.34 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H₅), 5.06 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H, H₄), 1.88 (m, 1H, H₃), 0.84–0.78 (m, 2H, H₂), 0.52–0.44 (m, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.1 (C, C₆), 136.9 (CH, C₄), 128.3 (2 x CH, C₇ and C₁₁), 128.3 (2 x CH, C₈ and C₁₀), 127.50 (CH, C₅), 126.5 (CH, C₉), 11.2 (CH, C₃), 8.2 (2 x CH₂, C₂ and C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 144 (M⁺, 45), 129 (100), 115 (34), 91 (13), 71 (9), 66 (11), 51 (11).

N-Methyl-3-(2-phenylethenyl)-7-azaindole (1.71)



Formula: C₁₆H₁₄N₂

Mw = 234.30 g.mol⁻¹

Compound **1.71** was synthesized from (2-methoxyethenyl)benzene **1.3** (134.2 mg, 1.0 mmol) and 3-(*N*-methyl-7-azaindole)magnesium bromide **1.70** (8.0 mL, 2.4 mmol, 0.3 M in THF) according to procedure **C**. For the synthesis of this compound, Ni(OAc)₂ (8.84 mg, 0.0475 mmol) and triphenylphosphine oxide (56.79 mg, 0.2 mmol) were needed to afford **1.71** as a mixture of (*E*)-**1.71** and (*Z*)-**1.71** in a ratio *E/Z* = 99:1 obtained by analyzing the ¹H NMR spectrum of the crude. Purification by flash column chromatography (pent/Et₂O = 98:2 then 70:30) afforded (*E*)-**1.71** (108 mg, 0.461 mmol, 46%) as a yellow solid.

⁷³ Nishibayashi, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Synlett* **2014**, 1287–1290.

mp = 111–113 °C.

IR (neat): ν_{\max} 3032, 2919, 1636, 1593, 1567, 1530, 1495, 1486, 1458, 1442, 1407, 1350, 1296, 1185, 1150, 1072, 1028, 952, 908 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.37 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H, H_7), 8.24 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H_5), 7.49 (d_{app}, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{13}), 7.36–7.30 (m, 3H, H_{12} and H_{14}), 7.24–7.19 (m, 2H, H_9 or H_{10} and H_2), 7.14 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, H_6), 7.05 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_9 or H_{10}), 3.87 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 148.7 (C, C_8), 143.6 (CH, C_7), 138.3 (C, C_3), 128.8 (2 x CH, C_{12}), 128.6 (CH, C_5), 128.5 (CH, C_{14}), 126.9 (CH, C_2), 125.9 (2 x CH, C_{13}), 125.7 (CH, C_9 or C_{10}), 121.4 (CH, C_9 or C_{10}), 118.5 (C, C_4), 116.2 (CH, C_6), 112.6 (C, C_{11}), 31.4 (CH_3 , C_1).

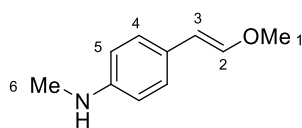
MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 234 ($\text{M}^{+\bullet}$, 100), 233 (63), 231 (9), 218 (30), 190 (5), 131 (9), 117 (10), 116 (10), 109 (12).

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 235.1230, found : 235.1231.

***N*-4-(2-Methoxyvinyl)phenylacetamide (1.72)**

Compound **1.72** was synthesized from *N*-4-(2-methoxyvinyl)phenylacetamide **1.11** (177.7 mg, 0.71 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (1.36 mL, 1.05 mmol, 0.78 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (pent/Et₂O = 70:30) afforded **1.72** (67.2 mg, 0.412 mmol, 58%) as a mixture of (*E*)-**1.72** and (*Z*)-**1.72** in a ratio *E/Z* = 25:75.

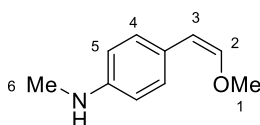
(*E*)-*N*-4-(2-Methoxyvinyl)phenylacetamide [(*E*)-1.72]



Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ **Mw** = 191.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.08–7.06 (m, 2H, H_5), 6.88 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 6.57–6.53 (m, 2H, H_4), 5.76 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 3.64 (s, 3H, H_1), 2.81 (s, 3H, H_6).

(*Z*)-*N*-4-(2-Methoxyvinyl)phenylacetamide [(*Z*)-1.72]



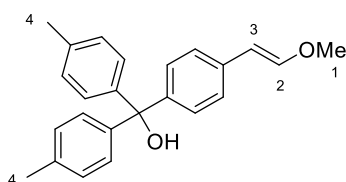
Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ **Mw** = 191.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.44–7.41 (m, 2H, H_5), 6.57–6.53 (m, 2H, H_4), 5.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 5.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 3.72 (s, 3H, H_1), 2.82 (s, 3H, H_6).

(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)di-*p*-tolylmethanol (**1.77**)

Compound **1.77** was synthesized from ethyl 4-(2-methoxyvinyl)benzoate **1.15*** (93 mg, 0.45 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (0.68 mL, 0.68 mmol, 1.0 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (pent/EtOAc = 70:30 + Et_3N 0.25% v/v) afforded **1.72** (61 mg, 0.18 mmol, 39%) as a mixture of (*E*)-**1.77** and (*Z*)-**1.77** in a ratio *E/Z* = 55:45.

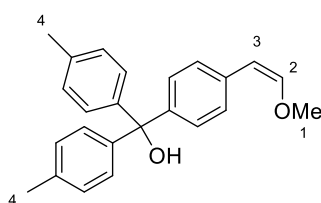
(*E*)-(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)di-*p*-tolylmethanol [(*E*)-**1.77**]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2$ **Mw** = 344.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.18–7.06 (m, 12H, H_{Ar}), 7.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 5.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 3.64 (s, 3H, H_1), 2.32 (s, 6H, H_4).

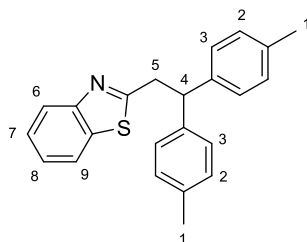
(*Z*)-(4-(2-Methoxyvinyl)phenyl)di-*p*-tolylmethanol [(*Z*)-**1.77**]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2$ **Mw** = 344.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50–7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18–7.06 (m, 10H, H_{Ar}), 6.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 5.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_2 or H_3), 3.73 (s, 3H, H_1), 2.31 (s, 6H, H_4).

2-(2,2-Di-*p*-tolylethyl)benzo[*d*]thiazole (1.78)



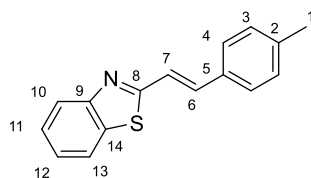
Formula: C₂₃H₂₁NS **Mw** = 343.49 g.mol⁻¹

Compound **1.78** was synthesized from 2-(2-methoxyethenyl)-benzo[*d*]thiazole **1.18** (177 mg, 0.93 mmol) and 2.0 equivalents of *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (2.01 mL, 1.39 mmol, 0.69 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (pent 100% then pent/Et₂O = 95:5) afforded **1.78** (228.2 mg, 0.66 mmol, 72%) as a golden oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (ddd, *J* = 8.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H₆ or H₉), 7.70 (ddd, *J* = 8.0, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H₆ or H₉), 7.38 (m, 1H, H₇ or H₈), 7.26 (m, 1H, H₇ or H₈), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H₃), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H₂), 4.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 3.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 2.25 (s, 6H, H₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 343 (M⁺, 27), 237 (8), 195 (100), 180 (19), 165 (26), 115 (2).

(*E*)-2-(2-Phenylethenyl)benzo[*d*]thiazole (1.79)⁷⁴



Formula: C₁₆H₁₃NS **Mw** = 251.34 g.mol⁻¹

Compound **1.79** was synthesized from 2-(2-methoxyethenyl)-benzo[*d*]thiazole **1.18** (55.6 mg, 0.29 mmol) using 1 equiv of *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (0.39 mL, 0.29 mmol, 0.74 M in THF) according to procedure **D**. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 and 90:10) afforded **1.79** (124.6 mg, 0.4957 mmol, 48%) as a white solid.

mp = 137–139 °C.

IR (neat): ν_{\max} 3059, 2908, 1626, 1518, 1479, 1432, 1315, 1237, 1191, 1121, 954, 937, 799, 756 cm⁻¹.

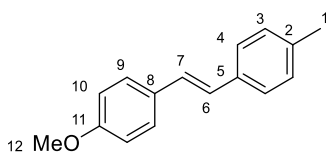
⁷⁴ Rajaguru, K.; Mariappan, A.; Manjusri, R.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 86832–86839.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.99 (ddd, $J = 8.2, 1.2, 0.6$ Hz, 1H, H₁₀ or H₁₃), 7.85 (ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, H₁₀ or H₁₃), 7.53–7.45 (m, 4H, H₃ or H₄ and H₆ or H₇ and H₁₁ or H₁₂), 7.39–7.35 (m, 2H, H₆ or H₇ and H₁₁ or H₁₂), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₃ or H₄), 2.39 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.4 (C, C₁₄), 154.0 (C, C₉), 139.9 (C, C₈), 137.9 (CH, C₆ or C₇), 134.4 (C, C₅), 132.8 (C, C₂), 129.8 (2 x CH, C₃ or C₄), 127.5 (2 x CH, C₃ or C₄), 126.4 (CH, C₁₁ or C₁₂), 125.4 (CH, C₁₁ or C₁₂), 123.0 (CH, C₁₀ or C₁₃), 121.6 (CH, C₁₀ or C₁₃), 121.3 (CH, C₆ or C₇), 21.6 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 251 (M⁺, 38), 250 (100), 236 (6), 125 (13), 112 (5), 69 (4).

(*E*)-1-Methoxy-4-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]benzene (1.85)⁷⁵



Formula: C₁₆H₁₆O

Mw = 224.30 g.mol⁻¹

Compound **1.85** was synthesized from (*E*)-1-methoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene **1.30** (156.2 mg, 0.951 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (3.57 mL, 2.856 mmol, 0.80 M in THF) according to procedure E. Purification by flash column chromatography (pent 100%) afforded **1.85** (134 mg, 0.5974 mmol, 63%) as a white solid.

mp = 161–164 °C.

IR (neat): ν_{\max} 2990, 2903, 1578, 1517, 1253, 1178, 1036, 970, 907, 830, 731 cm⁻¹.

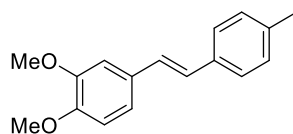
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.41 (m, 2H, H₉), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₄), 7.17–7.14 (m, 2H, H₃), 7.02 (d, $J_{AB} = 16.7$ Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.94 (d, $J_{AB} = 16.3$ Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.90–6.87 (m, 2H, H₁₀), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.3 (C, C₁₁), 137.2 (C, C₂), 135.0 (C, C₅), 130.5 (C, C₈), 129.5 (2 x CH, C₃), 127.7 (2 x CH, C₉), 127.4 (CH, C₆ or C₇), 126.7 (CH, C₆ or C₇), 126.3 (2 x CH, C₄), 114.3 (2 x CH, C₁₀), 55.5 (CH₃, C₁₂), 21.4 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 224 (M⁺, 100), 209 (30), 181 (13), 166 (24), 165 (29), 89 (10).

⁷⁵ Puthiaraj, P.; Pitchumani, K. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4223–4233.

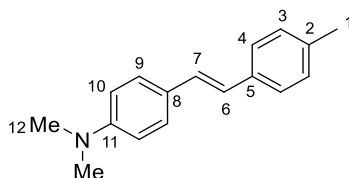
(E)-1,2-Dimethoxy-4-(2-phenylethenyl)benzene [(E)-1.41]



Formula: C₁₇H₁₈O₂ **Mw** = 254.32 g.mol⁻¹

Compound (E)-**1.41** was synthesized from (E)-1,2-dimethoxy-4-(2-methoxyethenyl)benzene **1.31** (187.5 mg, 0.965 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (3.62 mL, 2.896 mmol, 0.80 M in THF) according to procedure E. Purification by flash column chromatography (pent/Et₂O = 95:5) afforded (E)-**1.41** (157.7 mg, 0.6201 mmol, 64%) as a white solid. Compound (E)-**1.41** was already described from the *E/Z* mixture obtained according to procedure D (see above).

(E)-N,N-Dimethyl-4-[2-(4-methylphenyl)ethenyl]aniline (1.87)⁵⁰



Formula: C₁₇H₁₉N **MW** = 237.34 g.mol⁻¹

Compound **1.87** was synthesized (E)-4-(2-methoxyethenyl)-N,N-dimethylaniline **1.33** (177.2 mg, 1.0 mmol) and *p*-tolylmagnesium bromide **1.34** (3.75 mL, 3.0 mmol, 0.80 M in THF) according to procedure E. Purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 90:10) afforded **1.87** (134 mg, 0.597 mmol, 60%) as a pale green solid.

mp = 167–169 °C.

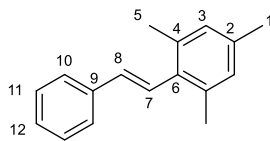
IR (neat): ν_{\max} 2974, 2903, 1605, 1523, 1447, 1412, 1360, 1225, 1185, 1166, 1066, 967, 949 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.37 (m, 4H, H₄ and H₉), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₃), 7.01 (d, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.90 (d, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 2.98 (s, 6H, H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.1 (C, C₁₁), 136.6 (C, C₅), 135.5 (C, C₂), 130.0 (C, C₈), 129.4 (CH, C₆ or C₇), 128.0 (2 x CH, C₃), 127.6 (2 x CH, C₄ or C₉), 126.1 (2 x CH, C₄ or C₉), 124.6 (CH, C₆ or C₇), 112.7 (2 x CH, C₁₀), 40.7 (2 x CH₃, C₁₂), 21.3 (CH₃, C_{1a}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 237 (M⁺, 100), 221 (13), 192 (4), 178 (14), 165 (4), 118 (16), 111 (6).

(E)-1,3,5-Trimethyl-2-(2-phenylethenyl)benzene (1.88)⁷⁶



Formula: C₁₇H₁₈

Mw = 222.32 g.mol⁻¹

Compound **1.88** was synthesized from (*E*)-(2-methoxyethenyl)benzene (*E*)-**1.3** (134.7 mg, 0.9838 mmol, 98%) and (2,4,6-trimethylphenyl)magnesium bromide **1.51** (4.16 mL, 2.954 mmol, 0.71 M in THF) according to procedure **E**. Purification by flash column chromatography (pent 100%) afforded **1.88** (173.9 mg, 0.7822 mmol, 80%) as a beige solid.

mp = 51–53 °C.

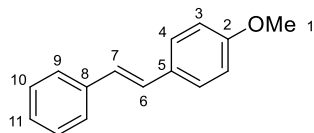
IR (neat): ν_{\max} 3025, 2947, 2917, 2859, 1639, 1613, 1450, 1378, 1075, 1017, 971 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₀), 7.34 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.24 (t_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.09 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₇), 6.89 (s, 2H, H₃), 6.57 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₈), 2.33 (s, 6H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.9 (C, C₉), 136.4 (C, C₂), 136.3 (2 x C, C₄), 134.1 (C, C₆), 133.8 (CH, C₈), 128.9 (2 x CH, C₁₁), 128.8 (2 x CH, C₃), 127.6 (CH, C₇), 127.1 (CH, C₁₂), 126.4 (2 x CH, C₁₀), 21.13 (2 x CH₃, C₅), 21.10 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 222 (M⁺, 98), 208 (18), 207 (100), 206 (12), 193 (14), 192 (75), 191 (18), 129 (26), 128 (14), 115 (27), 96 (13), 91 (14), 89 (15).

(E)-1-Methoxy-4-(2-phenylethenyl)benzene (1.89)⁷⁷



Formula: C₁₅H₁₄O

Mw = 210.27 g.mol⁻¹

Compound **1.89** was synthesized from (*E*)-(2-methoxyethenyl)benzene (*E*)-**1.3** (138.3 mg, 1.0 mmol, 97%) and 4-methoxyphenylmagnesium bromide **1.53** (8.57 mL, 3 mmol, 0.35 M in THF) according to

⁷⁶ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.

⁷⁷ Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Gao, X.-W.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1800–1803.

procedure E. Purification by flash column chromatography (PE 100%) afforded **1.89** (120.7 mg, 0.574 mmol, 57%) as a white solid.

mp = 131–133 °C.

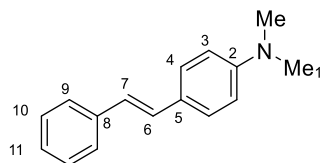
IR (solid state): ν_{\max} 2962, 2934, 2837, 1603, 1513, 1465, 1447, 1297, 1266, 1252, 1180, 1112, 1031, 967 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50–7.43 (m, 4H, H_4 and H_9), 7.36–7.32 (m, 2H, H_{10}), 7.23 (m, 1H, H_{11}), 7.06 (d, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.97 (d, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.91–6.88 (m, 2H, H_3), 3.82 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.5 (C, C_2), 137.8 (C, C_8), 130.3 (C, C_5), 128.8 (2 x CH, C_{10}), 128.4 (CH, C_6 or C_7), 127.9 (2 x CH, C_4), 127.3 (CH, C_{11}), 126.8 (CH, C_6 or C_7), 126.4 (2 x CH, C_9), 114.3 (2 x CH, C_3), 55.5 (CH_3 , C_1).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 210 (M^{+} , 100), 209 (16), 195 (18), 179 (15), 167 (26), 165 (29), 152 (21), 89 (11).

(*E*)-*N,N*-Dimethyl-4-(2-phenylethenyl)benzene (1.91**)⁷⁸**



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$

Mw = 223,32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound **1.91** was synthesized from (*E*)-(2-methoxyethenyl)benzene (*E*-**1.3**) (113.2 mg, 0.844 mmol) and 4-*N,N*-dimethylphenylmagnesium bromide **1.90** (11 mL, 2.53 mmol, 0.23 M in THF) according to procedure E. Purification by column chromatography (pent 100%) afforded **1.91** (93.18 mg, 0.417 mmol, 49%) as a white solid contaminated with dimethylaniline (67% w/w). Compound **1.91** was partially isolated by column chromatography (PE 100%) as a pure compound as a white solid.

mp = 146–148 °C.

IR (neat): ν_{\max} 2884, 2801, 1606, 1592, 1522, 1446, 1354, 1223, 1190, 1166, 1063, 963, 908 cm^{-1} .

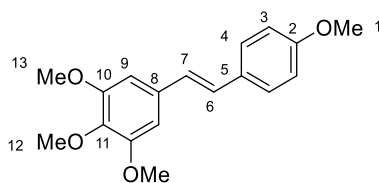
⁷⁸ Tanaka, S.; Mori, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1167–1171.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₉), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₄), 7.34 (t_{app}, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₀), 7.21 (m, 1H, H₁₁), 7.06 (d, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.93 (d, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₃), 2.99 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.2 (C, C₂), 138.3 (2 x C, C₅ and C₈), 128.9 (CH, C₆ or C₇), 128.7 (2 x CH, C₁₀), 127.7 (2 x CH, C₄), 126.8 (CH, C₁₁), 126.2 (2 x CH, C₉), 124.6 (CH, C₆ or C₇), 112.6 (2 x CH, C₃), 40.7 (2 x CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 223 (M⁺, 100), 207 (14), 178 (19), 165 (6), 112 (19), 104 (10), 89 (10).

(*E*)-1,2,3-Trimethoxy-5-(4-methoxystyryl)benzene (DMU-212)⁵⁸



Formula: C₁₈H₂₀O₄ **Mw** = 300.35 g.mol⁻¹

Compound **DMU-212** was synthesized from (*E*)-1,2,3-trimethoxy-5-(2-methoxyethenyl)benzene **1.32** (135 mg, 0.602 mmol) and 4-methoxyphenylmagnesium bromide **1.53** (5.16 mL, 1.806 mmol, 0.35 M in THF) according to procedure E. Purification by flash column chromatography (pent/Et₂O = 95:5) afforded **DMU-212** (121.5 mg, 0.4045 mmol, 67%) as a beige solid.

mp = 154–156 °C.

IR (neat) : *ν*_{max} 2935, 2835, 1605, 1580, 1509, 1453, 1416, 1343, 1320, 1300, 1243, 1233, 1175, 1123, 1031, 1005 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.46–7.43 (m, 2H, H₄), 6.97 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.92–6.88 (m, 2H, H₃), 6.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₆ or H₇), 6.72 (s, 2H, H₉), 3.91 (s, 6H, H₁₃), 3.87 (s, 3H, H₁₂), 3.83 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.4 (C, C₂), 153.5 (2 x C, C₁₀), 137.7 (C, C₁₁), 133.6 (C, C₈), 130.1 (C, C₅), 127.9 (CH, C₆ or C₇), 127.7 (2 x CH, C₄), 126.7 (CH, C₆ or C₇), 114.3 (2 x CH, C₃), 103.4 (2 x CH, C₉), 61.1 (CH₃, C₁₂), 56.2 (2 x CH₃, C₁₃), 55.4 (CH₃, C₁).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 300 (M⁺, 100), 286 (99), 225 (14), 210 (12), 171 (11), 134 (17), 128 (14), 121 (9), 106 (7), 85 (8).

CHAPITRE

RE 2
Synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques optiquement actives par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés

1. Introduction

Depuis les années 1980, la synthèse et l'utilisation de composés organofluorés ont connu un essor important en chimie médicinale. A l'heure actuelle, 20% à 30% des médicaments mis sur le marché sont fluorés et font partie des médicaments les plus vendus au monde. Le remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des atomes de fluor est une stratégie très utilisée pour moduler les propriétés physico-chimiques des molécules sans modification significative de leur taille et, certains analogues fluorés de molécules bioactives voient leur effet thérapeutique augmenter.

L'atome de fluor est petit avec un rayon de Van der Waals de 1,47 Å et sa taille est proche de celle de l'atome d'oxygène (Tableau 9).⁷⁹ Le fluor est certes plus gros que l'hydrogène, mais il reste classé parmi les plus petits atomes. Son électronégativité de 4, selon Pauling, est la plus élevée du tableau périodique, ce qui conduit à une attraction importante des doublets d'électrons libres par le noyau au sein de l'atome et la liaison C-F est forte, hautement polarisée et possède un caractère ionique important. Bien que le fluor soit de taille proche de l'oxygène, la liaison C-F est bien plus forte qu'une liaison C-O et qu'une liaison C-H, ce qui entraîne des conséquences importantes au niveau électronique, conformationnel et physico-chimique dans les composés organofluorés.

Atome (A)	H	F	O	N	C	Cl	Br
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	1,47	1,52	1,55	1,70	1,75	1,85
Electronégativité de Pauling	2,1	4,0	3,5	3,0	2,5	3,2	2,8
Longueur de la liaison C-A (Å)	1,09	1,40	1,43	1,47	1,54	1,77	1,97
Force de la liaison C-A (kcal/mol)	98	105	84	70	83	77	66

Tableau 9

Signalons qu'à cause du caractère ionique de la liaison C-F, plus il y a d'atomes de fluor dans le groupe CH_nF_n , plus la taille des liaisons C-F diminue (Figure 6).⁸⁰ Ainsi, dans le cas du tétrafluorométhane (CF_4), le carbone possède quatre charges partielles positives ($\text{C}^{4\delta+}$) neutralisées par les quatre charges négatives ($\text{F}^{\delta-}$) des quatre atomes de fluor. Pour chaque remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor, la densité électronique diminue autour du carbone. En attirant les atomes de fluor, le carbone devient de plus en plus électropositif et les liaisons C-F deviennent de plus en plus courtes.⁸¹

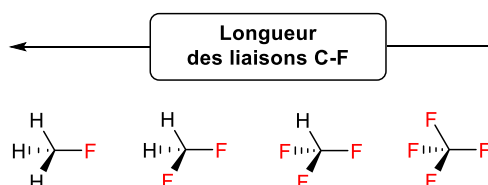


Figure 6

⁷⁹ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6 (doi : 10.3267/bjoc.6.38).

⁸⁰ Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 614–625.

⁸¹ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.

La forte polarisation de la liaison C-F permet également de diminuer l'énergie de l'orbitale non-liante σ^*_{C-F} qui se trouve à l'opposé du fluor dans le plan de liaison C-F, ce qui peut avoir pour conséquence de modifier la conformation des molécules *via* des interactions intra- ou intermoléculaires. Parmi les interactions intramoléculaires, l'hyperconjugaison est observée dans les molécules fluorées comme le 1,2-difluoroéthane, pour lequel il existe deux conformations possibles : *anti* et *gauche* (Figure 7).^{79,82,83} La conformation *anti* permet de minimiser les répulsions électroniques entre les deux atomes de fluor et cette conformation devrait être privilégiée. Cependant, dans le conformère *gauche*, les orbitales non-liantes σ^*_{C-F} des deux liaisons C-F sont stabilisées par les électrons d'une liaison C-H adjacente qui est plus riche en électrons. Cette stabilisation par hyperconjugaison favorise donc le conformère *gauche* par rapport au conformère *anti* dans lequel l'hyperconjugaison ne peut pas avoir lieu puisque chaque σ^*_{C-F} est adjacente et alignée à l'autre σ^*_{C-F} .

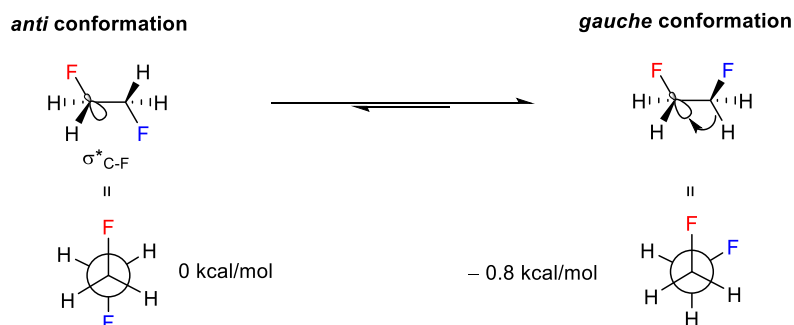


Figure 7

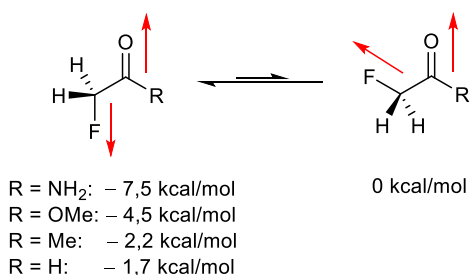
Des interactions intramoléculaires dipôle-dipôle ont été observées entre une liaison C-F et une liaison C=O au sein des composés α -fluorocarbonyles dans lesquels le dipôle C-F est placé préférentiellement de manière antiparallèle et opposée au dipôle C=O (Figure 8a).^{79,81} Signalons que plus la liaison C=O est polarisée, plus la conformation antiparallèle est favorisée. Il existe également une interaction intramoléculaire charge-dipôle entre la liaison C-F et un atome voisin chargé positivement qui favorise la conformation *gauche* des molécules fluorées telles que le 2-fluoroéthylammonium et le 2-fluoroéthanol protoné (Figure 8b).^{84a} Cet effet *gauche* important peut être expliqué par la forte polarisation des liaisons C-N⁺ et C-O⁺ grâce à la charge positive, ainsi que par l'interaction entre cette charge positive et la charge partielle négative du fluor. Il faut noter que l'absence de liaisons hydrogène F---H dans le 1-(2-fluoréthyl)pyridinium (X⁺ = 1-pyridyl), par exemple, impacte peu la stabilité de la conformation *gauche*.^{84b}

⁸² Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals : An Introduction to Modern Structural Chemistry*; Cornell University Press; Ithaca, NY, **1939**.

⁸³ Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.

⁸⁴ a) Briggs, C. R. S.; Allen, M. J.; O'Hagan, D.; Tozer, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740. b) Gooseman, N. E. J.; O'Hagan, D.; Peach, M. J. G.; Slawin, A. M. Z.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5904–5908.

a. Interaction dipôle-dipôle



b. Interaction charge-dipôle

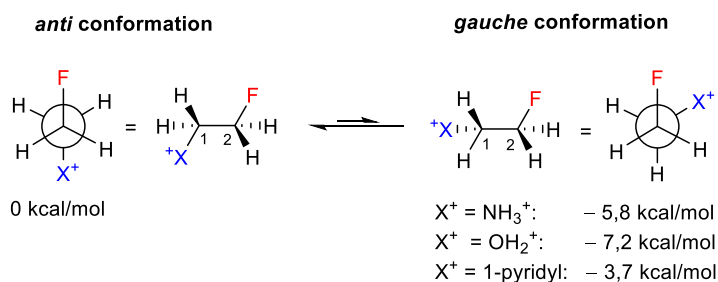
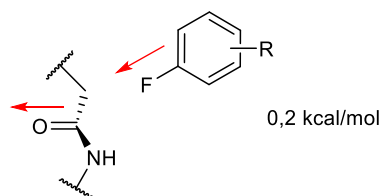


Figure 8

Dans le cadre d'une étude sur la conformation des médicaments fluorés dans des protéines cibles, le groupe de Müller a montré l'existence d'une interaction dipôle-dipôle intermoléculaire entre la liaison C-F et la liaison C=O d'un amide (Figure 9a).^{79,83} L'orientation des deux dipôles implique une distance C--F de 2,9 Å entre le fluor du médicament fluoré et le carbone de l'amine de la protéine cible (Figure 9b).

a. Interaction dipôle-dipôle



b. Distance entre le médicament fluoré et la protéine cible

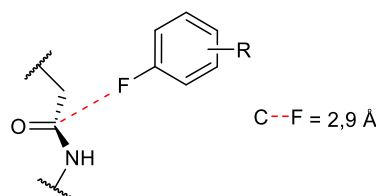


Figure 9

La présence d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule modifie le pKa des groupements fonctionnels proches grâce à l'électronégativité importante de cet atome. Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans l'acide acétique, par exemple, rend l'atome d'hydrogène de l'acide carboxylique cent fois plus acide. Plus il y a d'atomes de fluor, plus l'acidité de l'acide carboxylique concerné sera importante et donc plus le pKa sera faible (Figure 10a).⁸⁵ Le même phénomène est observé concernant la diminution de la basicité de l'azote entre l'éthylamine et ses analogues fluorés (Figure 10b).⁸⁶ En chimie médicinale, la modulation du pKa d'une molécule, en y incorporant un nombre d'atomes de fluor plus ou moins important, permet de modifier la perméabilité membranaire,⁸⁷ et l'affinité des interactions avec les cibles biologiques.

⁸⁵ Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643.

⁸⁶ Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.

⁸⁷ Avdeef, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *1*, 277–351.

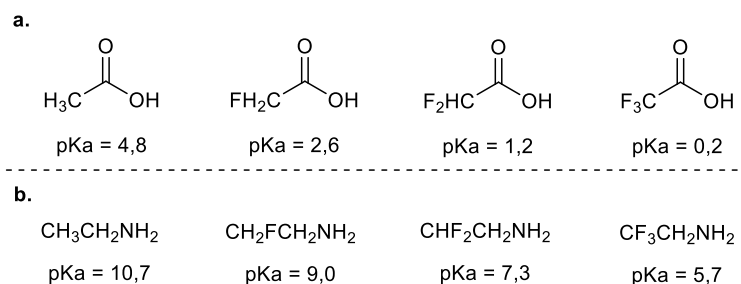


Figure 10

En plus des modifications de pKa, la modulation de la lipophilie des molécules présente un intérêt en chimie médicinale. Un médicament doit être assez lipophile pour traverser la membrane cellulaire composée de deux couches lipidiques. Cependant, une lipophilie importante peut entraîner des problèmes de solubilité qui entrave l'absorption du médicament par l'organisme et/ou génère des effets secondaires. Si nous prenons l'exemple d'une amine fluorée, la présence d'un atome de fluor à proximité de l'amine favorise la forme neutre par rapport à la forme protonée puisque l'atome d'azote est moins basique. Lorsque l'amine est introduite dans un mélange *n*-octanol/eau, sa concentration est plus grande dans le *n*-octanol que dans l'eau car la forme neutre de l'amine est majoritaire. Le coefficient de partage, $\log P$, correspond à la concentration d'un composé dans le *n*-octanol par rapport à la concentration dans l'eau, et ce coefficient permet de mesurer la lipophilie du composé. Ainsi, les molécules fluorées ont un $\log P$ plus élevé que leurs analogues non fluorés, ils sont donc plus lipophiles.⁸⁸

La présence d'atomes de fluor dans les molécules bioactives permet également d'augmenter la stabilité métabolique après leur administration dans l'organisme. Grâce à la force de la liaison C-F, les positions métaboliques des molécules bioactives fluorées sont bloquées et les enzymes de dégradation, telles que les cytochromes P450 possédant une activité de monooxygénase, ne peuvent pas fonctionnaliser les molécules fluorées et les dégrader et elles ne peuvent pas être éliminées.

Ces changements de propriétés des molécules ayant un atome de fluor permettent d'améliorer l'efficacité des molécules bioactives. Il est également possible d'utiliser d'autres groupements fluorés plus volumineux, en particulier le groupement trifluorométhyle (CF₃), qui a gagné de l'importance depuis plusieurs années.^{86,89} Contrairement à un substituant fluorométhyle (CH₂F), le groupement CF₃

⁸⁸ a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. b) Reddy, V. P. in *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*, Elsevier: Oxford, UK, **2015**.

⁸⁹ a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, D.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.

est plus volumineux et il serait légèrement plus encombrant qu'un groupement isopropyle et, en plus des effets électroniques au sein d'une molécule, des effets stériques peuvent avoir lieu.⁹⁰

Les premières molécules trifluorométhylées bioactives, décrites par Lehmann en 1928, ont une action sur le système nerveux (SN) des grenouilles (Figure 11).⁹¹ L'acide *m*-trifluorométhylbenzoïque et le *m*-nitro-trifluorométhylbenzène ont des propriétés stimulantes tandis que le *m*-amino-trifluorométhylbenzène est un narcotique.

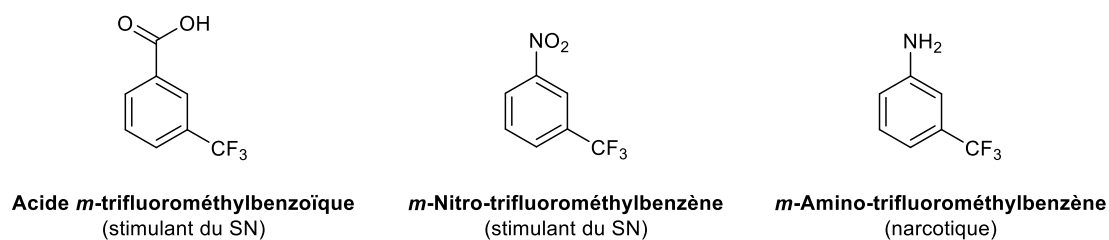


Figure 11

Il faut attendre les années 1950 pour que l'utilisation du groupement trifluorométhyle soit étudiée en chimie médicinale.⁹² Par exemple, l'aminoether fluoré, la fluoxétine ou prozac[®], est devenu l'antidépresseur le plus vendu au monde (Figure 12).^{88a} Il a été mis sur le marché dès 1987.

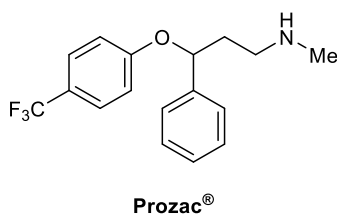


Figure 12

Depuis 1987, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a autorisé la mise sur le marché de nombreux médicaments trifluorométhylés tels que l'éfavirenz vendu sous les noms de sustiva[®] et stocrin[®] (anti-VIH), le dexlansoprazole vendu sous le nom de dexilant[®] (inhibiteur de pompe à protons, IPP, utilisé pour le traitement de l'œsophagite érosive et les reflux gastro-œsophagiens), le siponimod (en cours de développement en vue d'un traitement de la sclérose en plaques), le célécoxib[®] (anti-inflammatoire non-stéroïdien) et la sitagliptine (anti-diabétique) (Figure 13).⁹³ Dans la plupart des composés bioactifs trifluorométhylés, le groupement trifluorométhyle est un substituant présent sur un noyau aromatique ou hétéroaromatique.

⁹⁰ Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.

⁹¹ Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250–255.

⁹² a) Heidelberger, C.; Chanduri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J. *Nature*, **1957**, *179*, 663–666. b) Yale, H. L. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121–123.

⁹³ Zhu, W.; Wang, J.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54.

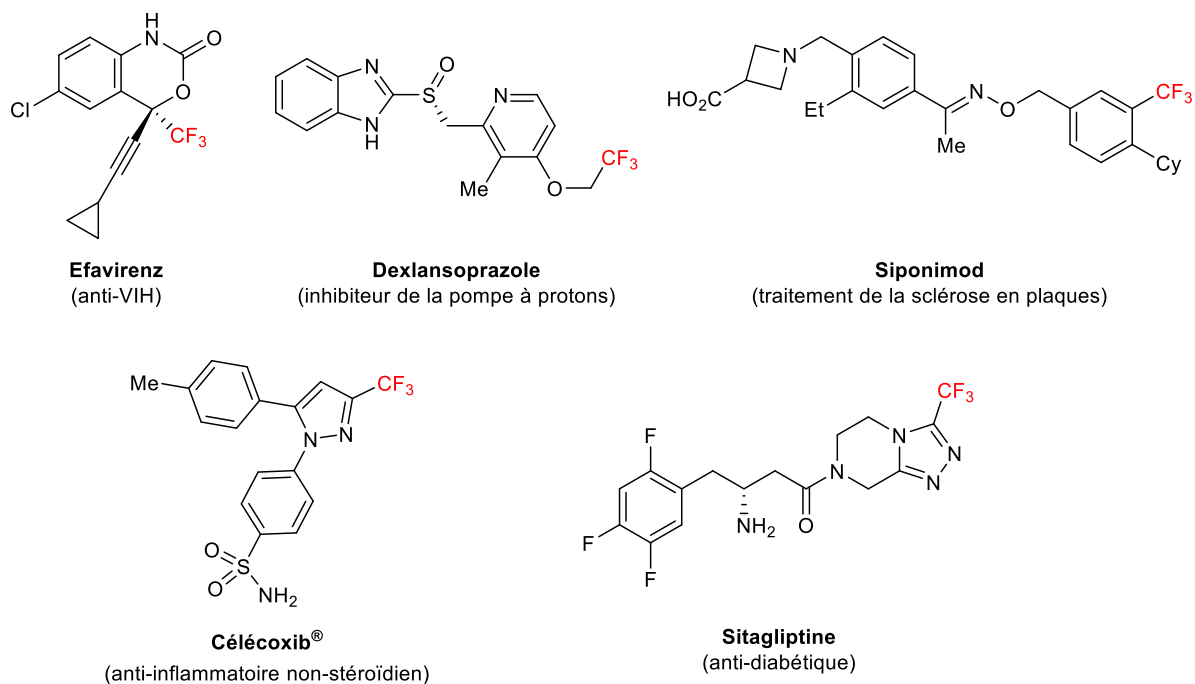


Figure 13

Il existe également plusieurs composés bioactifs dans lesquels le groupement CF_3 se trouve sur une chaîne aliphatique en α d'un atome d'oxygène (par exemple l'éfavirenz et le dexlansoprazole) ou d'un atome d'azote. Par exemple, la pipéridine **I** est un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH), qui est un peptide sécrété par l'hypothalamus (Figure 14). Lorsqu'une GnRH active son propre récepteur, des dysfonctionnements hormonaux ont lieu entraînant des maladies hormonales telles que le cancer de la prostate. L'analogue α -trifluorométhylé de la pipéridine **I**, la pipéridine **II**, qui malgré son effet inhibiteur plus faible sur un récepteur de GnRH, a permis d'obtenir une meilleure biodisponibilité orale chez les chiens.⁹⁴

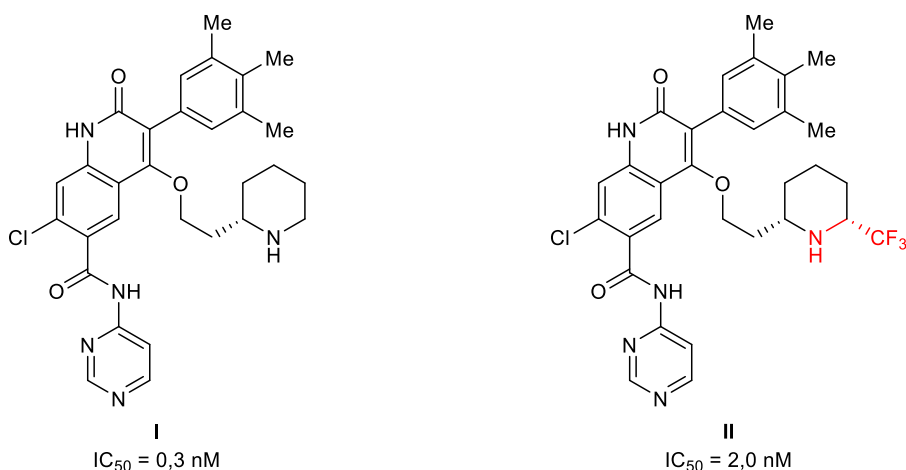


Figure 14

⁹⁴ Jiang, J.; DeVita, R. J.; Goulet, M.T.; Wyvratt, M. J.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Cui, J.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1795–1798.

D'autres composés bioactifs dans lesquels le groupement α -trifluorométhylé se trouve sur une chaîne *N*-alkyle et non sur le cycle ont également été synthétisés (Figure 15). Par exemple, l'halazepam, vendu sous les noms d'alapryl[®] et pacinone[®], est un anxiolytique qui agit sur le récepteur GABA_A du système nerveux central, il fait partie de la grande famille des benzodiazépines.⁹⁵ Il y a cinq ans, le lomitapide a été mis sur le marché américain et européen et il est vendu sous les noms de juxtapid[®] et lojuxta[®]. Il s'agit d'un médicament qui aide à traiter l'hypercholestérolémie familiale en diminuant le cholestérol-LDL (lipoprotéine de basse densité).⁹⁶ L'odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K, une protéase de dégradation du collagène de type I et qui est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose.⁹⁷ Malgré la grande efficacité de l'odanacatib, les essais cliniques ont été interrompus récemment en phase III à cause de risques cardiovasculaires possibles.⁹⁸

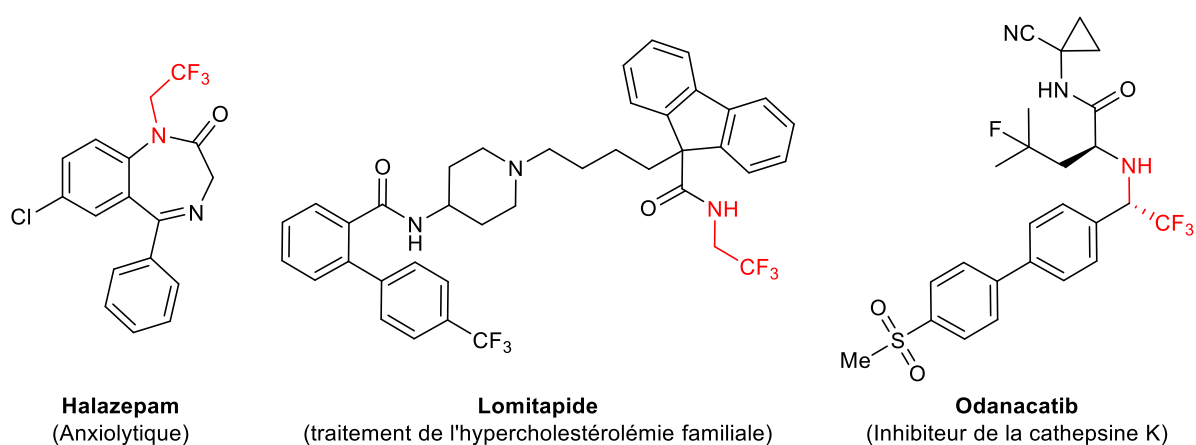


Figure 15

L'amine α -trifluorométhylée **IV** possède un groupement CF_3 isostère de l'amide **III**, qui est un inhibiteur de la cathepsine K. Cet analogue trifluorométhylé a permis d'augmenter l'affinité de **III** vis-à-vis de la cathepsine K et la sélectivité a été accrue ce qui se traduit par une diminution significative de l' IC_{50} , faisant de ce produit un bon candidat dans le traitement de l'ostéoporose. (Figure 16).⁹⁹

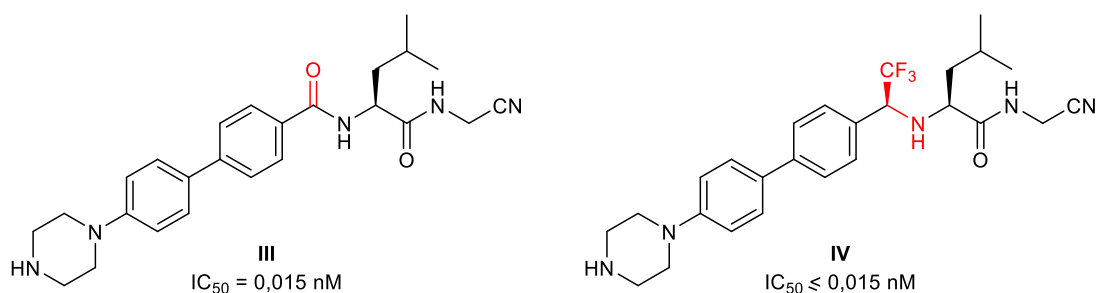


Figure 16

⁹⁵ Fann, W. E.; Pitts, W. M.; Wheless, J. C. *Pharmacotherapy* **1982**, *2*, 72–79.

⁹⁶ Rader, D. J.; Kastelein, J. J. P. *Circulation* **2014**, *129*, 1022–1032.

⁹⁷ Chapurlat, R. D. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2015**, *7*, 103–109.

⁹⁸ Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*, 669.

⁹⁹ Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falguyret, J.-P.; Léger, S.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.

Ainsi, l'introduction d'un groupement CF₃ dans des molécules bioactives peut avoir un impact important sur leur efficacité et leur biodisponibilité, ce qui présente un grand intérêt pour la découverte de nouveaux médicaments. Pour accéder à des analogues trifluorométhylés, il est primordial de développer des méthodes de synthèses efficaces. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une méthode de synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques.

2. Etude bibliographique

2.1. Synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques

La synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques peut-être réalisée selon deux stratégies principales, soit par la transformation d'un substrat de départ trifluorométhylé, soit par introduction d'un groupement trifluorométhyle en α d'une amine. Notons que les atomes de carbone des molécules trifluorométhylées seront nommés par des lettres grecques en débutant par la lettre α correspondant au carbone portant le groupe trifluorométhyle CF₃.

2.1.1. Transformation de composés trifluorométhylés

2.1.1.1. A partir de nitronates α-trifluorométhylés

Les dérivés nitrés α-trifluorométhylés peuvent être des précurseurs d'amines α-trifluorométhylés. En 1995, le groupe de Seebach a décrit une méthode de synthèse de nitroéthers silylés trifluorométhylés (±)-**B2.3** et ceux-ci ont ensuite été réduits en aminoéthers trifluorométhylés (±)-**B2.4** (Schéma 56). Les composés (±)-**B2.3** ont été obtenus, soit par une addition du nitronate silylé α-trifluorométhylé **B2.1** sur un aldéhyde, soit par l'addition du nitronate bis-lithié **B2.2** sur un aldéhyde suivie de la silylation de l'alcoolate puis de l'acidification du milieu réactionnel.¹⁰⁰ Les produits (±)-**B2.3** ont été obtenus sous la forme d'un mélange racémique de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* en faveur du diastéréoisomère *anti* (*anti/syn* = 92:8 à 95:5). Notons que le composé **B2.1** et l'intermédiaire **B2.2** sont dérivés d'α-trifluoronitroéthane. La réduction du groupe nitro de (±)-**B2.3** a été effectuée en utilisant le nickel de Raney dans l'éthanol et sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante. Les amines correspondantes (±)-**B2.4** ont été isolées avec des rendements de 57% à 65% et des rapports *anti/syn* globalement conservés (88:12 à 93:17).

¹⁰⁰ Marti, R. E.; Heinzer, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1193–1215.

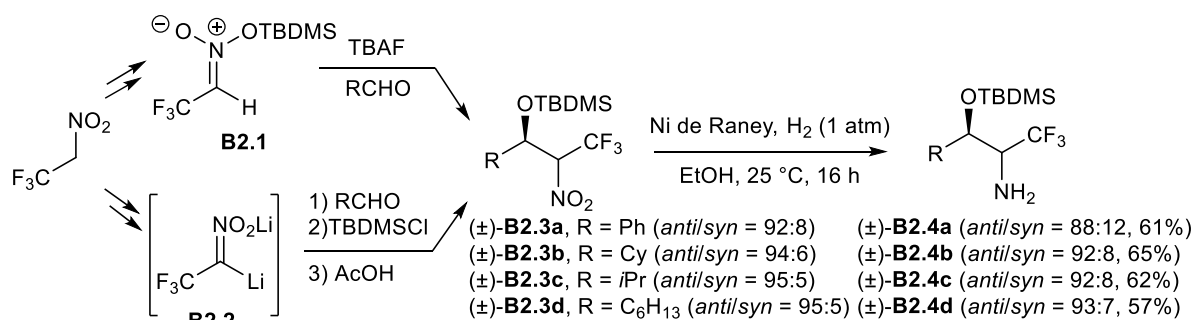


Schéma 56

2.1.1.2. A partir d'amino-dithiocarbonates α-trifluorométhylés

Le groupe de Zard a mis au point une réaction d'addition de radicaux sur différentes oléfines **B2.6** à partir de l'amino-dithiocarbonate α-trifluorométhylé **B2.5** en utilisant une quantité catalytique de peroxyde de lauroyle comme initiateur de radicaux, au reflux du 1,2-dichloroéthane (Schéma 57).¹⁰¹ Ces conditions réactionnelles tolèrent une grande variété de groupements fonctionnels sur les oléfines **B2.6** tels qu'un triméthylsilane, un acétal, un phosphonate et un carbonate. Les amines α-trifluorométhylées fonctionnalisées *N*-protégées, **B2.7**, ont été isolées avec de bons rendements sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec des rapports d'isomères *majoritaire/minoritaire* de 50:50 à 60:40. Cependant, les auteurs n'ont pas pu déterminer les configurations relatives des diastéréoisomères majoritaires et minoritaires obtenus.

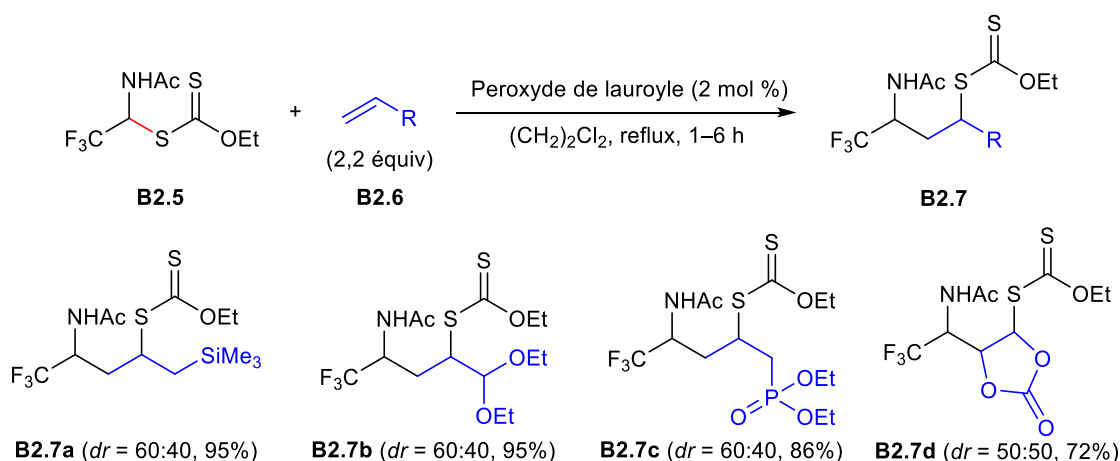


Schéma 57

¹⁰¹ Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, *5*, 2655–2657.

2.1.1.3. Addition de nucléophiles sur des imines α -trifluorométhylées

- Organolithiens

La synthèse de l'amine α -trifluorométhylée **B2.10**, par addition diastéréosélective d'un lithien optiquement actif sur l'imine α -trifluorométhylée **B2.9** a été reportée par le groupe de Zanda (Schéma 58).¹⁰² Le lithien du sulfoxyde **B2.8**, optiquement actif, a été préparé par traitement avec du LDA (1,2 équiv) dans le THF à basse température. Le lithien ainsi formé a été ajouté à l'imine α -trifluorométhylée **B2.9**, ce qui a permis d'isoler l'amine α -trifluorométhylée **B2.10** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **B2.10a** et **B2.10b** avec un rendement supérieur à 98% et un rapport **B2.10a**/**B2.10b** de 27:73. La formation majoritaire de **B2.10b** peut être expliquée par un état de transition de type Zimmerman-Traxler **B2.11** dans lequel les substituants *p*-tolyle et allyle sont en position *trans* par rapport au plan défini par les liaisons O-S-C-Li, le buténysulfoxyde lithié réagissant principalement sous sa forme *anti*.¹⁰³

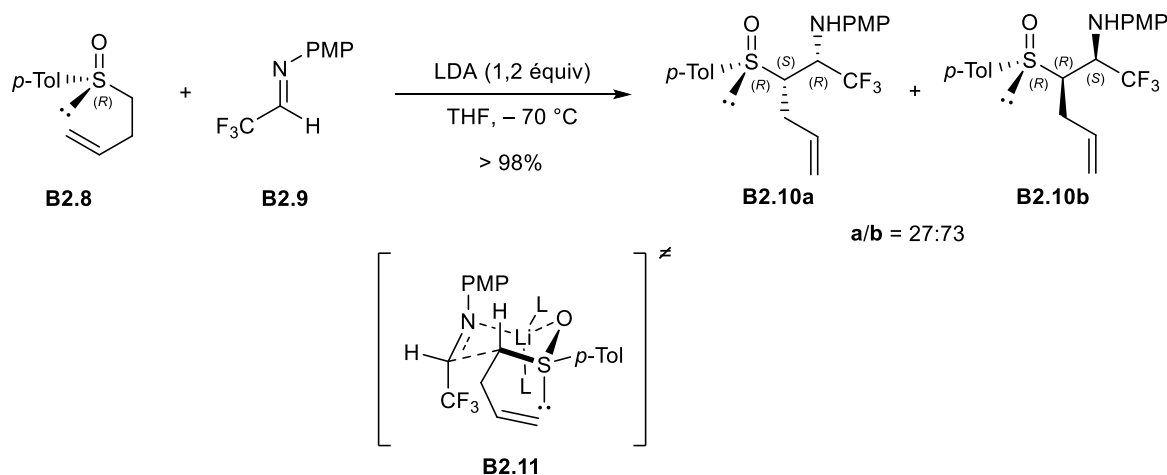


Schéma 58

Plus récemment, Han *et al.* ont développé une méthode de synthèse asymétrique des amines α -trifluorométhylées optiquement enrichies **B2.14** mettant en jeu une addition des dérivés lithiés hétérocycliques **B2.12** sur l'imine α -trifluorométhylée optiquement active **B2.13** (Schéma 59).¹⁰⁴ Les conditions réactionnelles ont permis d'utiliser les hétérocycles **B2.12** possédant des substituants riches ou pauvres en électrons et les produits **B2.14** ont été isolés avec de bons rendements et d'excellents rapports diastéréoisomériques (*dr* > 98 :2).

¹⁰² a) Bravo, P.; Corradi, E.; Pesenti, C.; Vergani, B.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3731–3735. b) Pesenti, C.; Arnone, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Panzeri, W.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6511–6522.

¹⁰³ a) Pyne, S. G.; Boche, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2663–2667. b) Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277–297.

¹⁰⁴ Mei, H.; Xiong, Y.; Xie, C.; Soloshonok, V. A.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2108–2113.

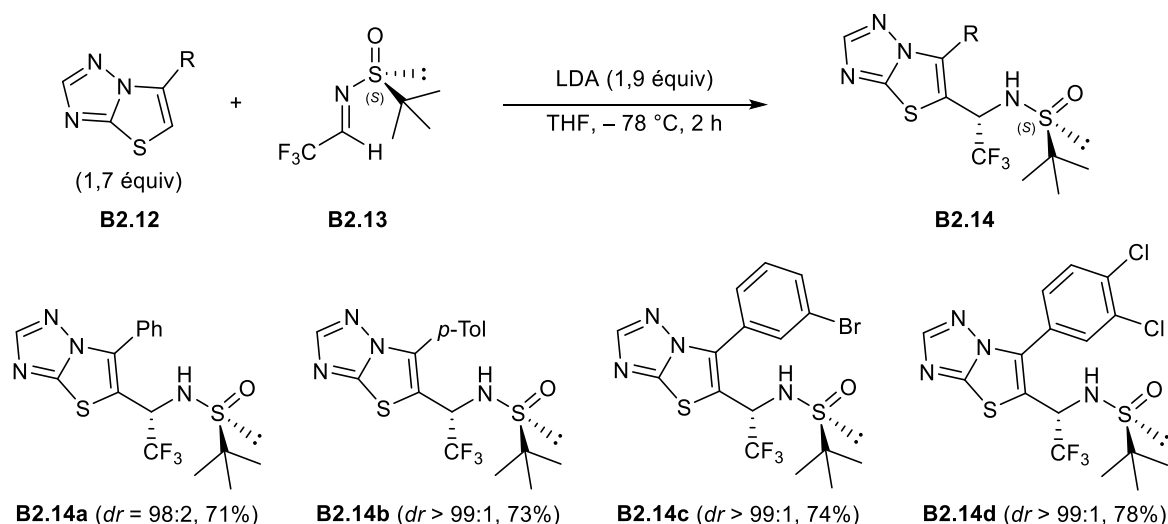


Schéma 59

- Réactifs de Grignard

Le groupe de Bonnet-Delpon a décrit l'addition du bromure de vinylmagnésium sur des imines α -trifluorométhylées, **B2.15**, à 0 °C, pour conduire aux allylamines α -trifluorométhylées *N*-protégées racémiques **B2.16** avec des rendements de l'ordre de 95% (Schéma 60).¹⁰⁵

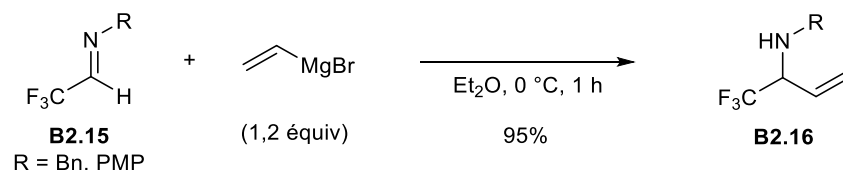


Schéma 60

- Organozinciques

En 2006, le groupe de Charette a mis au point une méthode de synthèse asymétrique d'amines α -trifluorométhylées *N*-protégées optiquement enrichies **B2.18** (Schéma 61).¹⁰⁶ La réaction consiste en l'addition asymétrique de diéthylzinc catalysée par le système [Cu(OTf)₂/BozPHOS] à partir des éthers d'hémiaminals α -trifluorométhylés **B2.17**. Dans les conditions réactionnelles, les imines α -trifluorométhylées **B2.19** ont été formées *in situ* à partir des composés **B2.17** et l'addition du diéthylzinc a conduit aux produits désirés **B2.18** avec de bons rendements, et avec une bonne énantiosélectivité (*ee* > 90%). Signalons que les substituants du groupement aryle des éthers d'hémiaminals **B2.17** peuvent être riches ou pauvres en électrons sans que cela ait une influence sur le rendement ou sur l'excès énantiomérique des amines **B2.18**.

¹⁰⁵ Thi Ngoc Tam, N.; Magueur, G.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 699-702.

¹⁰⁶ Lauzon, C.; Charrette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743-2745.

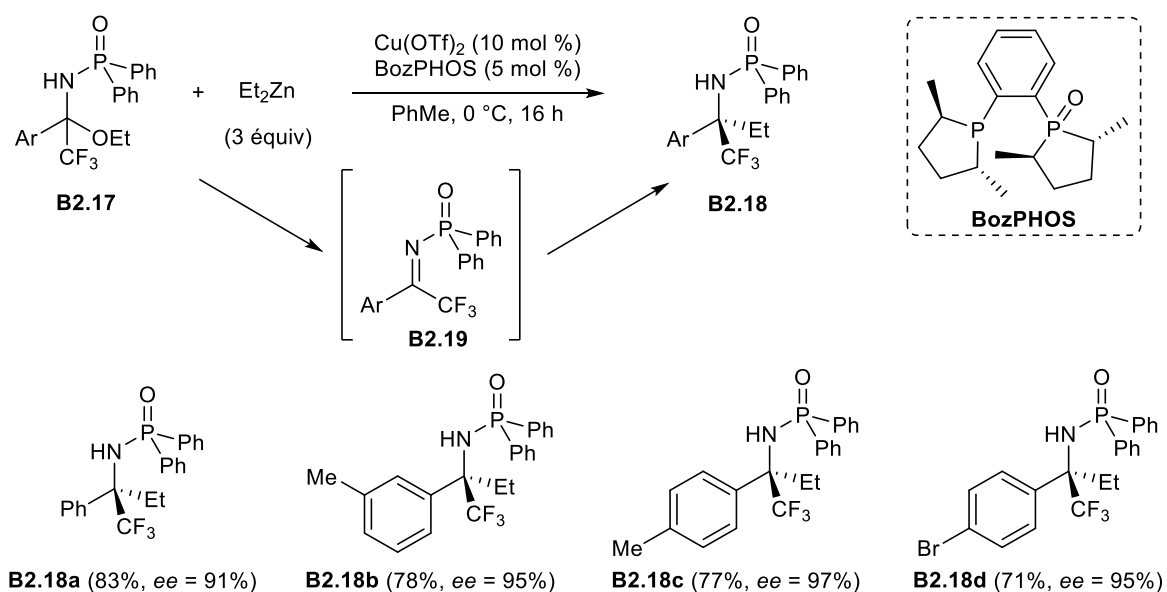


Schéma 61

Récemment, Zhang *et al.* ont publié un protocole d'alcynylation énantiosélective des imines α -trifluorométhylées **B2.20** en présence de diméthylzinc et d'une quantité catalytique de ligand BINOL chiral **L*** (Schéma 62).¹⁰⁷ Les amines α -trifluorométhylées *N*-protégées **B2.21** optiquement enrichies diversement substituées ont pu être formées avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques. Notons que la présence d'une fonction ester sur l'imine de départ **B2.20** ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$) est tolérée par cette méthode.

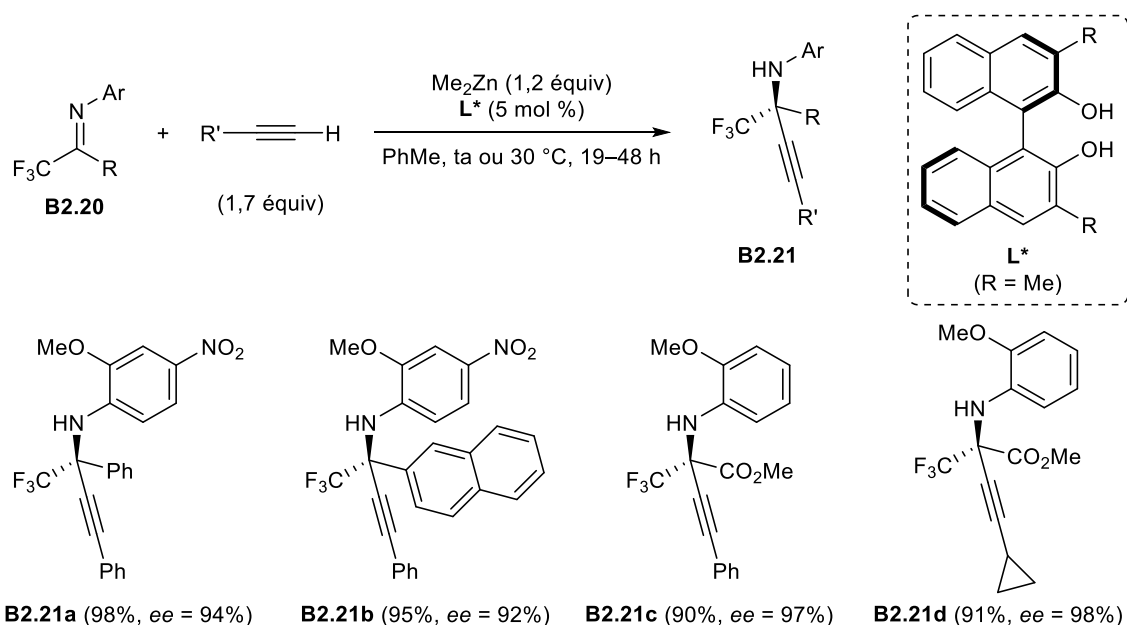


Schéma 62

¹⁰⁷ Huang, G.; Yin, Z.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11992 – 11998.

- Autre nucléophile

Un exemple de synthèse d'amines α -trifluorométhylées optiquement actives a été décrit par le groupe de Brigaud. Ces auteurs réalisent l'allylation asymétrique de l'imine α -trifluorométhylée chirale **B2.22** en présence d'allyltriméthylsilane (3 équiv) et de tétrachlorure d'étain (1,25 équiv) comme acide de Lewis (Schéma 63).¹⁰⁸ Ainsi, le composé **B2.23** a pu être obtenu avec un rendement de 72% et un rapport diastéréoisomérique de 77:23.

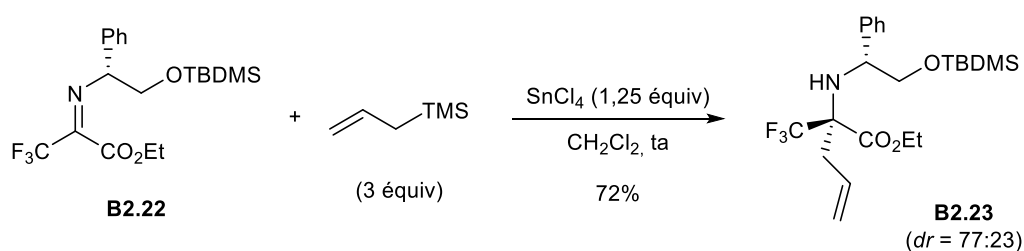


Schéma 63

2.1.1.4. Réduction d'imines et d'oximes α -trifluorométhylées

La synthèse des β -aminophosphonates **B2.25**, possédant une amine α -trifluorométhylée, a été réalisée par l'équipe de Palacios grâce à une réduction des 1-azadiènes **B2.24** par le borohydrure de sodium (Schéma 64).¹⁰⁹ Les produits **B2.25** ont été isolés avec des rendements allant de 50% à 82% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères racémiques (\pm)-*syn*-**B2.25** et (\pm)-*anti*-**B2.25** avec un rapport *syn/anti* de 60:40. Signalons que lors du traitement par NaBH_4 , la double liaison a été réduite avant l'imine.

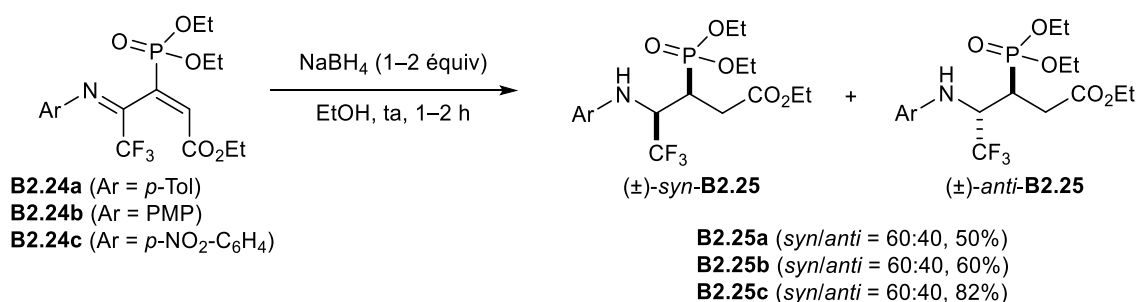


Schéma 64

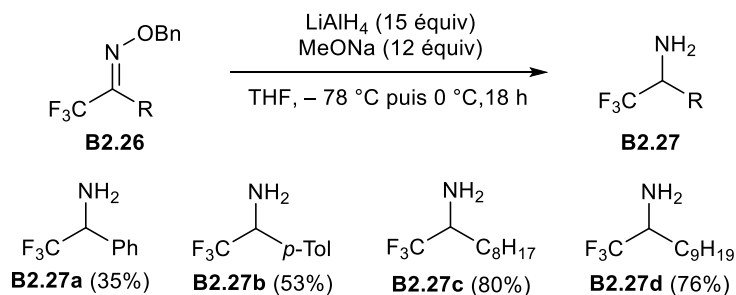
La synthèse des amines primaires α -trifluorométhylées racémiques **B2.27** par réduction des oximes *O*-benzylées α -trifluorométhylées **B2.26**, par LiAlH_4 en présence de méthanolate de sodium, a été publiée par le groupe de Watanabe en 1997 (Schéma 65).¹¹⁰ Lorsque l'imine de départ **B2.26** possède des substituants aromatiques (R = Ar), les rendements en **B2.27a** et **B2.27b** sont modérés (35% et

¹⁰⁸ Chaume, G.; Van Severen, M.-C.; Marinkovic, S.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123–6126.

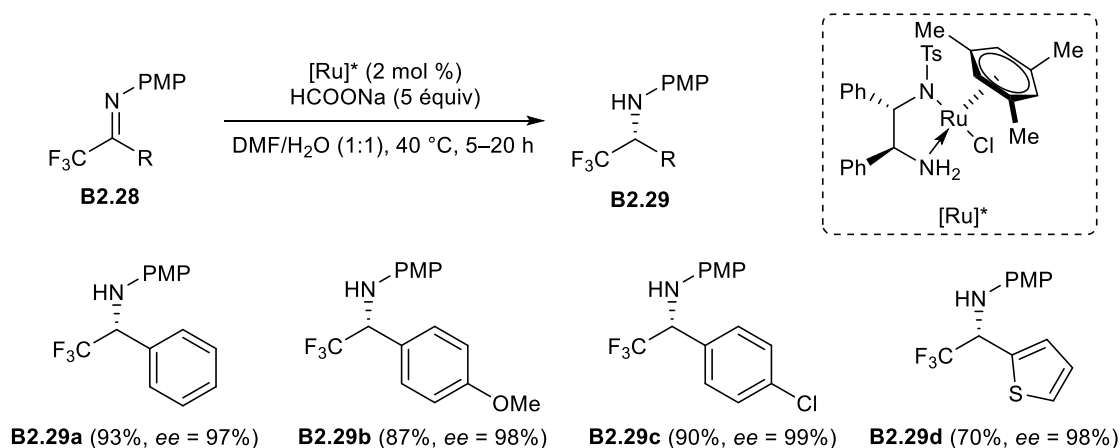
¹⁰⁹ Alonso, C.; González, M.; Fuertes, M.; Rubiales, G.; Ezpeleta, J. M.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3858–3866.

¹¹⁰ Watanabe, S.; Fujita, T.; Sakamoto, M.; Hamano, H.; Kitazume, T.; Yamazaki, T. *J. Fluor. Chem.* **1997**, *83*, 15–19.

53%). En revanche, de bons rendements ont été obtenus avec des substituants aliphatiques (R = alkyle) soit 80% pour **B2.27c** et 76% pour **B2.27d**. Signalons que l'utilisation de LiAlH₄ seul a conduit à une réduction partielle de l'oxime en benzyloxyamine correspondante, et l'ajout de méthanolate de sodium semble accélérer la réaction car la réduction de l'oxime en amine primaire est complète.



Très récemment, un protocole de réduction énantiosélective des imines α-trifluorométhylées **B2.28** a été développé par Liu *et al.*. Ce protocole met en oeuvre un catalyseur optiquement actif au ruthénium [Ru]* en présence de formiate de sodium dans un mélange DMF/H₂O à 40 °C (Schéma 66).¹¹¹ Les amines α-trifluorométhylées **B2.29** N-protégées optiquement enrichies ont été isolées avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Les produits **B2.29** obtenus sont principalement substitués par un noyau benzénique fonctionnalisé ou non (**B2.29a-c**) et un thiophène est toléré (**B2.29d**).



2.1.1.5. Amination réductrice de cétones α-trifluorométhylées

En plus de l'utilisation d'imines α-trifluorométhylées, il est également possible de transformer des cétones α-trifluorométhylées en amines α-trifluorométhylées par amination réductrice. En 1990, McCarthy a mis au point une méthode d'amination réductrice de cétones α-trifluorométhylées **B2.30** en utilisant une quantité « catalytique » de TiCl₄ en présence de Et₃N (3 équiv) et de NaBH₃CN (3 équiv)

¹¹¹ Wu, M.; Cheng, T.; Ji, M.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3708–3713.

(Schéma 67).¹¹² Différentes amines ont pu être engagées telles que le HMDS précurseur d'ammoniac et la pipéridine. Les amines α -trifluorométhylées racémiques correspondantes **B2.31** ont été isolées avec des rendements compris entre 60% et 82%.

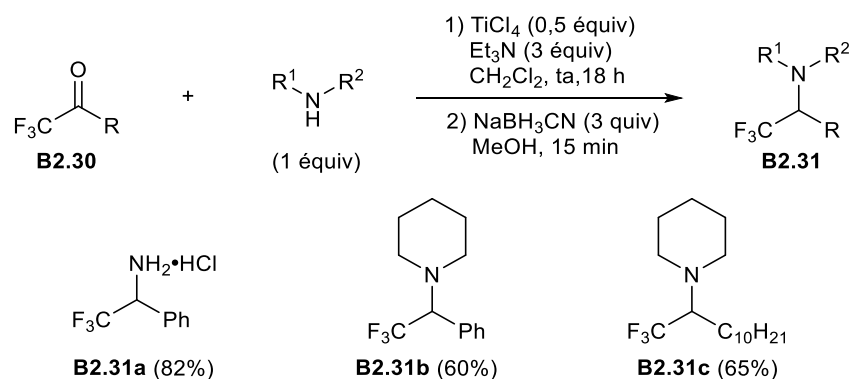


Schéma 67

2.1.1.6. Ouverture d'aziridines et d'azétidines α -trifluorométhylées

L'ouverture sélective d'aziridines α -trifluorométhylées par un nucléophile en position β est une stratégie développée depuis une vingtaine d'années et qui est encore utilisée à l'heure actuelle pour la synthèse des amines α -trifluorométhylées. Tandis que l'ouverture sélective d'azétidines α -trifluorométhylées, par attaque d'un nucléophile en position γ , est une voie synthétique qui a été explorée plus récemment (Figure 17).¹¹³



Figure 17

- Aziridines α -trifluorométhylées

Parmi les premiers travaux d'ouverture d'aziridines α -trifluorométhylées, Karimova *et al.* ont décrit une méthode de synthèse des amines α -trifluorométhylées acycliques **B2.33** à partir de l'aziridine **B2.32** (Schéma 68).¹¹⁴ Les nucléophiles issus de l'acide chlorhydrique, de l'acide bromhydrique et de l'acide *p*-toluènesulfonique, sont capables, après activation de l'aziridine **B2.32**, de l'ouvrir. Cependant, l'utilisation de l'eau comme nucléophile nécessite l'ajout d'acide sulfurique (2 équiv).

¹¹² Barney, C. L.; Huber, E. X.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547–5550.

¹¹³ Dolfen, J.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Synlett* **2016**, 1486–1510.

¹¹⁴ Karimova, N. M.; Teplenicheva, Y. L.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1136–1139.

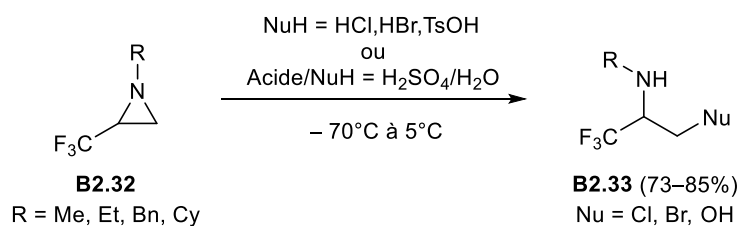


Schéma 68

Deux ans plus tard d'autres conditions, publiées par le groupe de Prati, ont permis de synthétiser des amines α -trifluorométhylées acycliques racémiques à partir de l'aziridine α -trifluorométhylée (\pm)-**B2.34** (Schéma 69).¹¹⁵ L'aziridine α -trifluorométhylée racémique de configuration relative *trans* (\pm)-**B2.34** traitée par une solution d'acide HCl dans Et₂O à - 5 °C, a permis d'obtenir l'aminoester β -chloré racémique (\pm)-**B2.35** avec un rendement de 94% (Schéma 69, éq 1). Lorsque le substrat (\pm)-**B2.34** a été mis en présence d'acide sulfurique et d'un équivalent de dibromure de magnésium (MgBr₂) dans le THF à basse température, l'amine α -trifluorométhylée β -bromée racémique (\pm)-**B2.36** a été isolée avec un rendement de 99% après 10 min (Schéma 69, éq 2). L'utilisation de l'acide trifluoroacétique, à 80 °C, a permis d'ouvrir l'aziridinium formé par l'anion trifluoroacétate, et le produit racémique correspondant (\pm)-**B2.37** a été isolé avec un rendement de 83% (Schéma 69, éq 3). De plus, il faut remarquer qu'en partant d'une aziridine α -trifluorométhylée de stéréochimie *trans*, les aminoesters α -trifluorométhylés de configuration relative *anti* ont toujours été obtenus.

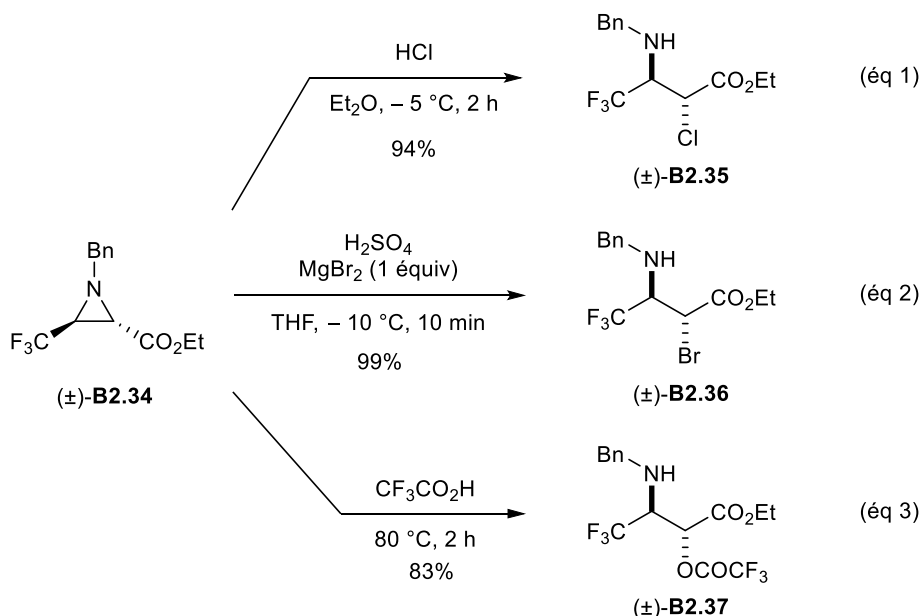


Schéma 69

¹¹⁵ Davoli, P.; Forni, A.; Franciosi, C.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2361–2371.

En 2001, le groupe de Bonnet-Delpon a réalisé l'ouverture de l'aziridine α -trifluorométhylée (\pm)-**B2.38**, de stéréochimie *cis* racémique, par des thiols en présence d'acide trifluorométhanesulfonique à température ambiante (Schéma 70a).¹¹⁶ Les amines α -trifluorométhylées racémiques de configuration relative *syn* (\pm)-**B2.39** ont été isolées avec d'excellents rendements de 83% à 98%. Plus tard, l'ouverture de *N*-tosyl aziridines α -trifluorométhylées racémiques (\pm)-**B2.40** de stéréochimie *cis*, et (\pm)-**B2.42** de stéréochimie *trans*, a été réalisée par des amines au reflux d'un solvant chloré (Schéma 70b).¹¹⁷ L'ouverture sélective de l'aziridine (\pm)-**B2.40** par la benzylamine et la morpholine au reflux du dichlorométhane ou du 1,2-dichloroéthane a permis de former les amines α -trifluorométhylées racémiques de configuration relative *syn*, (\pm)-**B2.41a** et (\pm)-**B2.41b** correspondantes, avec des rendements respectifs de 78% et 90% (Schéma 70b, éq 1). L'ouverture de l'aziridine α -trifluorométhylée (\pm)-**B2.42** de stéréochimie *trans*, par la benzylamine, a permis de synthétiser l'amine α -trifluorométhylée racémique (\pm)-**B2.43** de configuration relative *anti*, avec un rendement de 74% (Schéma 70b, éq 2).

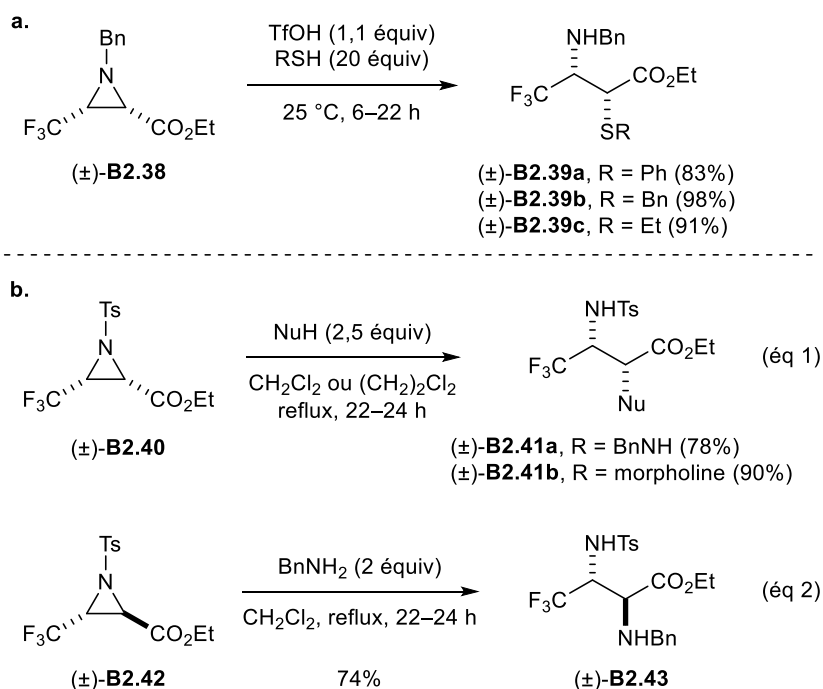


Schéma 70

En 2011, De Kimpe *et al.* ont développé des conditions d'ouverture des aziridines α -trifluorométhylées racémiques **B2.44** sans solvant, en présence d'iodure de benzyle (Schéma 71a).¹¹⁸ Les amines α -trifluorométhylées iodées racémiques **B2.46** ont été isolées avec de bons rendements de 74% à 88% sans qu'il y ait une influence significative du groupement protecteur de l'azote. Signalons que la

¹¹⁶ Crousse, B.; Narizuka, S.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679–681.

¹¹⁷ Rinaudo, G.; Narizuka, S.; Askari, N.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2065–2068.

¹¹⁸ Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Nguyen, V. D.; Dang Thi, T. A.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7217–7223.

réaction entre **B2.44** et l'iodure de benzyle a conduit à l'aziridinium intermédiaire **B2.45** qui a ensuite été ouvert par attaque de l'iodure en position β . Le groupe a ensuite étudié l'ouverture des aziridines α -trifluorométhylées (\pm)-*trans* et *cis*-**B2.47** et (\pm)-*trans* et *cis*-**B2.50** dans des conditions acides et basiques (Schéma 71b).¹¹⁹ L'utilisation d'acide sulfurique en quantité catalytique a permis de réaliser l'ouverture des aziridines (\pm)-*trans*-**B2.47a** et (\pm)-*cis*-**B2.47b** racémiques au reflux d'un mélange d'acétonitrile et d'un nucléophile protique (H₂O ou MeOH) (Schéma 71b, éq 1). Lorsque l'eau est utilisée comme nucléophile, les aminoalcools (\pm)-*anti*-**B2.48a** et (\pm)-*syn*-**B2.48b** racémiques ont été isolés avec des rendements respectifs de 89% et de 95%. Lorsque le méthanol est utilisé en tant que nucléophile, les produits attendus (\pm)-*anti*-**B2.49a** et (\pm)-*syn*-**B2.49b** racémiques ont été formés avec des rendements respectifs de 78% et 75%. L'utilisation de conditions basiques, à température ambiante, a été décrite pour l'ouverture des *N*-tosyl aziridines α -trifluorométhylées (\pm)-*trans*-**B2.50a** et (\pm)-*cis*-**B2.40b** racémiques en utilisant le thiophénate de potassium comme nucléophile (PhSH, K₂CO₃) (Schéma 71b, éq 2). Ainsi, les produits (\pm)-*anti*-**B2.51a** et (\pm)-*syn*-**B2.51b** racémiques ont été obtenus avec des rendements quantitatifs.

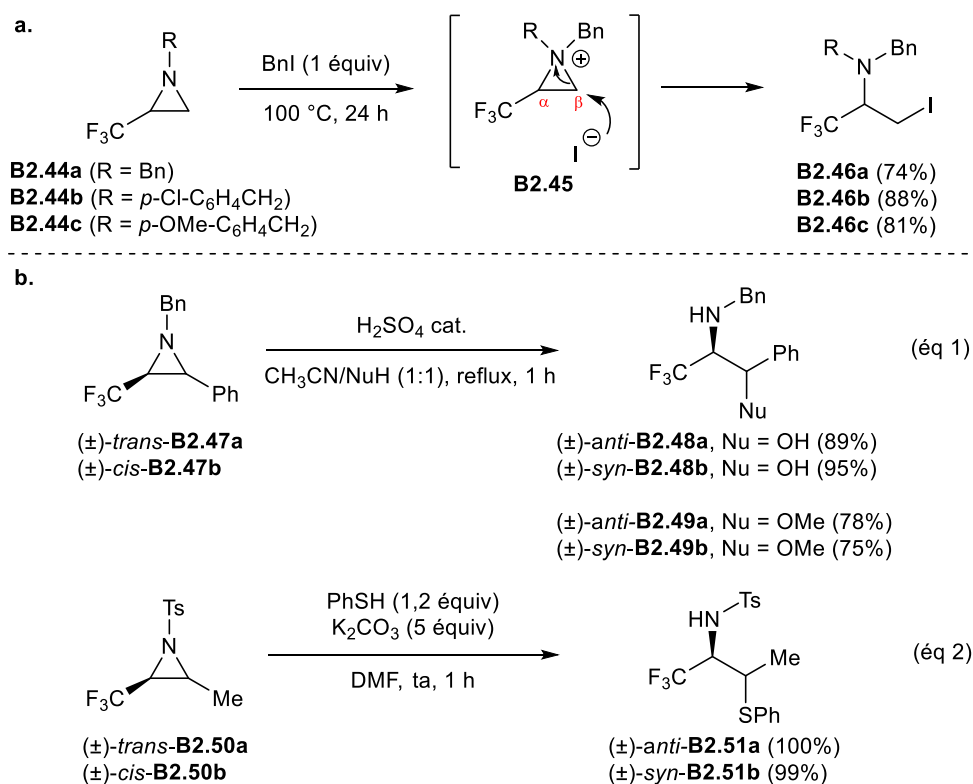


Schéma 71

Le groupe de Prati a réalisé l'ouverture de l'aziridine α -trifluorométhylée optiquement active ($-$)-**B2.52**, de stéréochimie *trans*, en présence d'acide trifluoroacétique, à 80 °C, pour conduire à

¹¹⁹ Moens, M.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 5558–5568.

l'amine α -trifluorométhylée acyclique énantio-enrichie (–)-**B2.53** correspondante avec un rendement de 91%. (Schéma 72).¹¹⁵

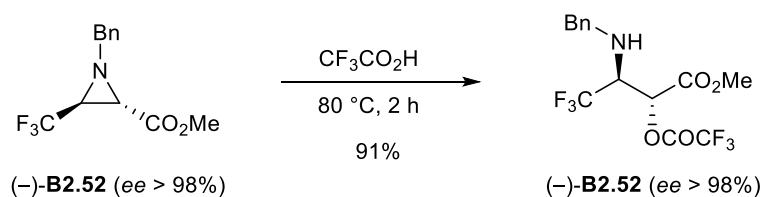
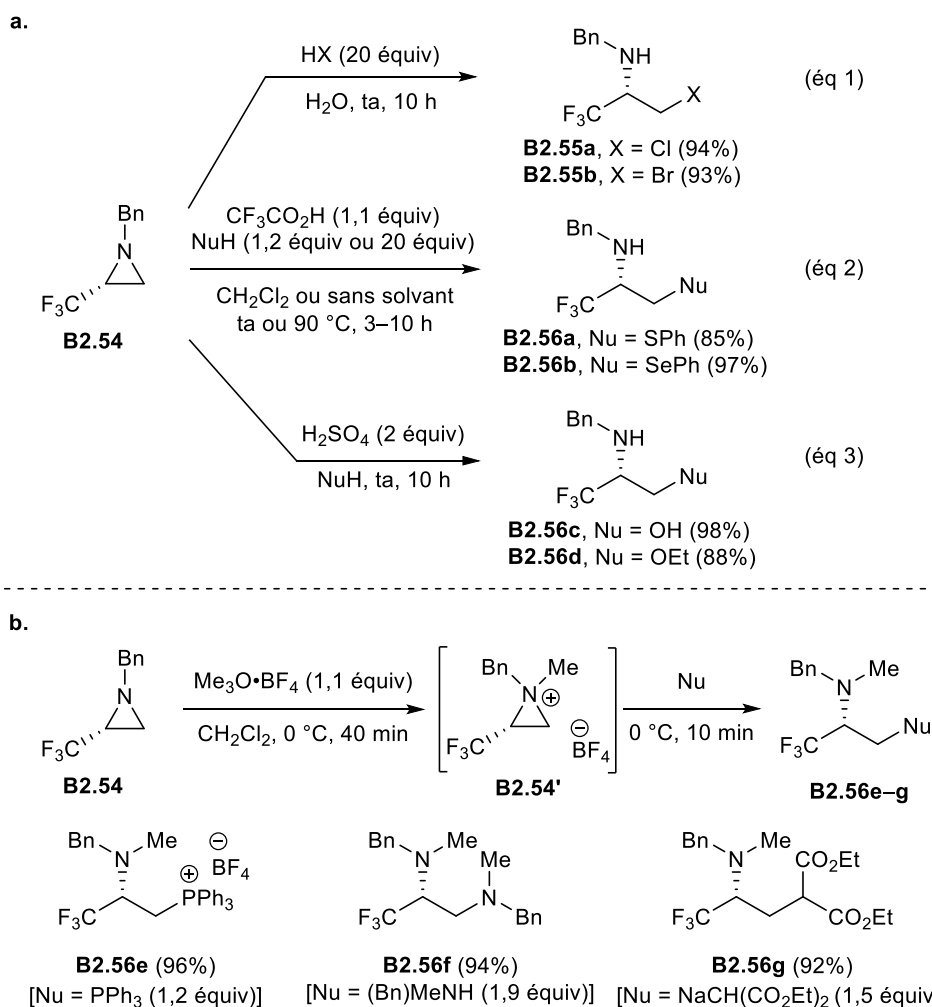


Schéma 72

Katagiri *et al.* ont réalisé l'ouverture de l'aziridine α -trifluorométhylée énantio-enrichie **B2.54** dans différentes conditions, en utilisant divers nucléophiles. Une variété d'amines α -trifluorométhylées énantio-enrichies **B2.55** et **B2.56**, sans érosion de l'excès énantiomérique, a été obtenue (Schéma 73).¹²⁰ L'ouverture de l'aziridine **B2.54** en milieu acide a été effectuée dans des conditions similaires à celles décrites par Patri *et al.* en utilisant plusieurs types d'acides forts (Schéma 73a). C'est ainsi que l'utilisation de l'acide chlorhydrique et de l'acide bromhydrique dans l'eau ont permis d'accéder au produit chloré **B2.55a** et au produit bromé **B2.55b** correspondants avec des rendements respectifs de 94% et 93% (Schéma 73a, éq 1). L'ouverture de **B2.54** a été réalisée par le thiophénol (PhSH) et le benzènesélenol (PhSeH) en présence d'acide trifluoroacétique avec ou sans solvant à température ambiante ou à 90 °C (Schéma 73a, éq 2). Les amines α -trifluorométhylées énantio-enrichies désirées, **B2.56a** et **B2.56b**, ont été isolées avec des rendements respectifs de 85% et 97%. Les conditions réactionnelles utilisant l'eau et l'éthanol comme solvant et qui sont également les nucléophiles, en présence d'acide sulfurique et à température ambiante, ont permis de former les produits **B2.56c** et **B2.56d** avec des rendements respectifs de 98% et 88% (Schéma 73a, éq 3). Des conditions réactionnelles différentes ont été décrites où les acides ont été remplacés par un agent méthylant, le triméthylxonium tétrafluoroborate, et différents types de nucléophiles tels que la triphénylphosphine, la *N*-benzylméthylamine ou le diéthylmalonate de sodium, ont été ajoutés dans le milieu réactionnel (CH_2Cl_2 , 0 °C) (Schéma 73b). Les ouvertures de l'aziridinium **B2.54'**, formé intermédiairement à partir de **B2.54** par les nucléophiles, ont conduit aux amines α -trifluorométhylées énantio-enrichies désirées **B2.56e–g** avec des rendements allant de 92% à 96%.

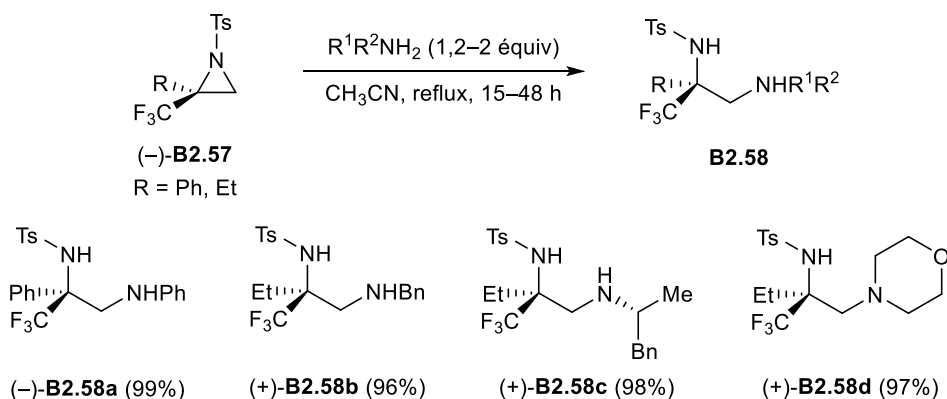
¹²⁰ Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323–7329.



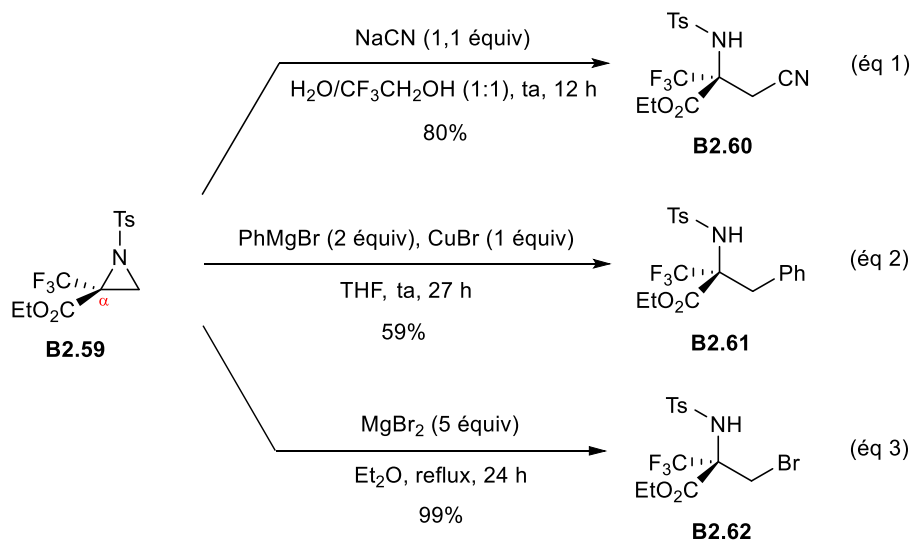
Sch\u00e9ma 73

L'\u00e9quipe de Grellepois a mis au point des conditions r\u00e9actionnelles d'ouverture des *N*-tosyl aziridines α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9es optiquement actives **B2.57**, poss\u00e9dant un deuxi\u00e8me substituant en position α de l'azote, par des amines primaires et secondaires au reflux de l'ac\u00e9tonitrile (Sch\u00e9ma 74).¹²¹ Les diamines **B2.58** \u00e9nantio-enrichies attendues ont pu \u00eatre isol\u00e9es avec d'excellents rendements qui ne sont pas influenc\u00e9s par la nature de l'amine utilis\u00e9e. Il faut noter que, dans ces conditions, la nature du substituant R de l'aziridine n'a pas d'impact sur l'efficacit\u00e9 de la r\u00e9action.

¹²¹ Grellepois, F.; Nonnenmacher, J.; Lachaud, F.; Portella, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1160–1168.



De plus, le groupe de Katagiri a étudié la réaction d'ouverture de la *N*-tosyl aziridine α -trifluorométhylée énantio-enrichie **B2.59**, possédant un substituant ester sur le carbone α , par une variété de nucléophiles en utilisant différentes conditions réactionnelles (Schéma 75).¹²² Par exemple, l'utilisation de NaCN dans un mélange de solvants protiques, à température ambiante, a conduit à l'amine α -trifluorométhylée énantio-enrichie attendue **B2.60** avec un rendement de 80% (Schéma 75, éq 1). L'ouverture de l'aziridine **B2.59** par un organocuprate dans le THF, à température ambiante, a permis de former le composé désiré **B2.61** avec un rendement de 59% (Schéma 74, éq 2). L'utilisation de MgBr₂ dans Et₂O, à reflux, a permis d'accéder au produit bromé **B2.62** avec un rendement de 99% (Schéma 75, éq 3).



¹²² Katagiri, T.; Katayama, Y.; Taeda, M.; Ohshima, T.; Iguchi, N.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9305–9311.

- Azétidines α -trifluorométhylées

Après avoir étudié l'ouverture d'aziridines α -trifluorométhylées, le groupe de De Kimpe s'est intéressé à l'ouverture des azétidines α -trifluorométhylées en générant intermédiairement un azétidinium. Des conditions réactionnelles proches de celles développées pour l'ouverture d'aziridines α -trifluorométhylées ont été appliquées aux azétidines α -trifluorométhylées racémiques **B2.63** dont l'azote est substitué par différents groupements protecteurs pour former une variété d'amines α -trifluorométhylées acycliques fonctionnalisées **B2.64**, **B2.66** et **B2.68** (Schéma 76).¹²³ Lorsque les azétidines α -trifluorométhylées racémiques **B2.63** ont été traitées par l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique concentré à 100 °C, les amines α -trifluorométhylées racémiques halogénées **B2.64a** et **B2.64b** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 73% et 66% (Schéma 76, éq 1). Notons qu'en condition acide, l'attaque nucléophile de l'halogénure sur un intermédiaire azétidinium **B2.63'** provoque l'ouverture de celui-ci. Les composés iodés **B2.66** ont été obtenus avec des rendements de 72% à 77% en traitant l'azétidine **B2.63** par l'iodure de benzyle à 100 °C (Schéma 76, éq 2). Signalons que la réaction d'ouverture par un ion iodure a lieu sur l'azétidinium **B2.65**. L'utilisation du triméthylxonium tétrafluoroborate permet d'activer l'azétidine **B2.63** par *N*-méthylation pour former l'azétidinium **B2.67** (Schéma 76, éq 3). L'ouverture de **B2.67** par la benzylamine (2 équiv) a permis de former le produit **B2.68a** correspondant avec un rendement de 56%. Lorsque le cyanure de sodium (2 équiv) et le thiophénol (2 équiv) ont été utilisés comme nucléophiles, les produits attendus **B2.68b** et **B2.68c** ont été isolés avec des rendements respectifs de 78% et 64%. La synthèse de l'aminoalcool **B2.68d** à partir de **B2.63** (88% de rendement) a été réalisée au reflux de CH₃CN, en utilisant l'eau comme nucléophile et co-solvant. Il faut noter que la nature des groupements *N*-protecteurs utilisés n'influence pas les rendements en produits d'ouverture. Les auteurs ont ensuite réalisé l'ouverture de l'azétidine **B2.69** en utilisant un chlorure d'acyle (RCOCl), soit au reflux du CH₂Cl₂, soit de CH₃CN afin de synthétiser les amines α -trifluorométhylées *N*-acylées racémiques **B2.71** (Schéma 76, éq 4). Cette méthode d'ouverture des azétidines est semblable aux précédentes et fait intervenir un intermédiaire azétidinium *N*-acylé **B2.70**, obtenu à partir de l'azétidine **B2.69** par activation du chlorure d'acyle. L'azétidinium est ensuite ouvert par attaque nucléophile de l'ion chlorure. L'utilisation du chlorure d'acétyl (MeCOCl) et du chloroformiate de méthyle (MeOCOCl) a permis de conduire aux produits **B2.71a** et **B2.71b**, qui ont été isolés avec des rendements respectifs de 85% et 63%.

¹²³ Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Dang Thi, T. A.; The, C. P.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992.

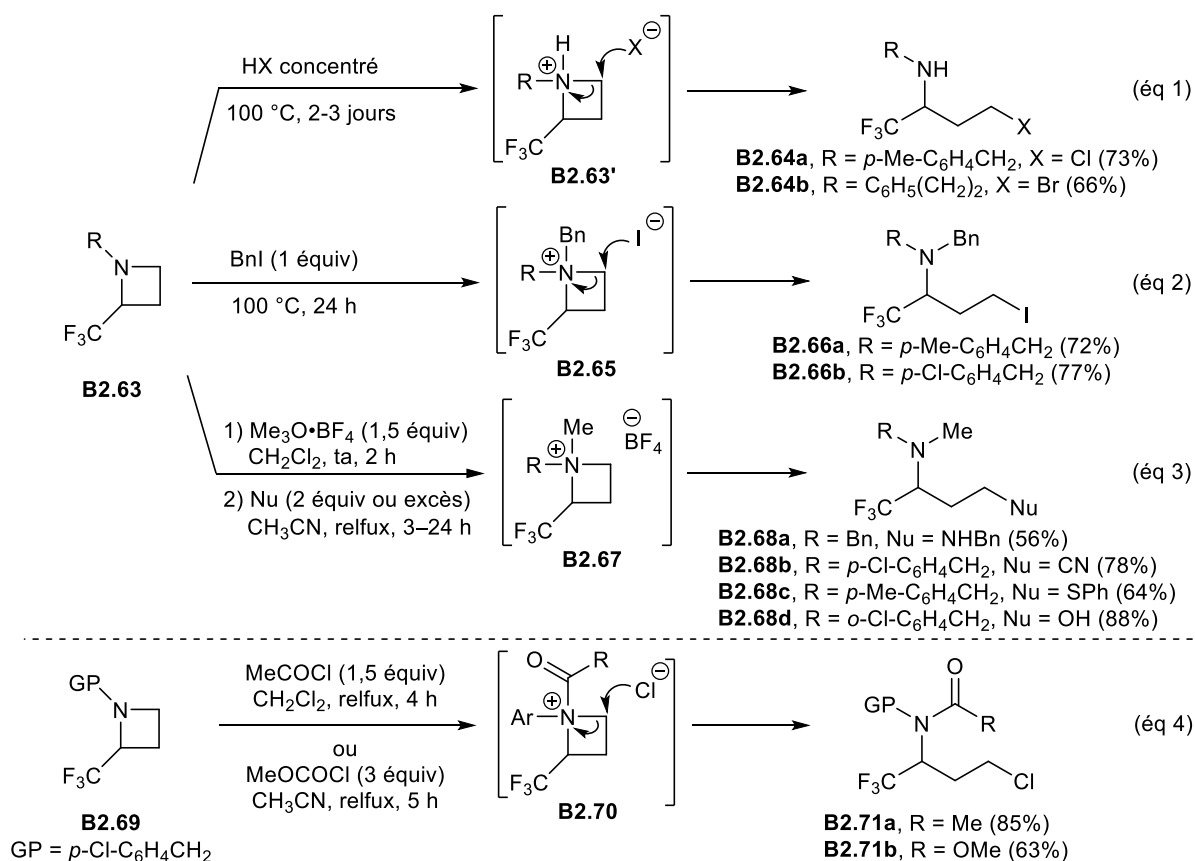


Schéma 76

Récemment, Brigaud *et al.* ont décrit la synthèse de la (*R*)-homosérine et de la (*S*)-homosérine α-trifluorométhylées **B2.73** et **B2.75** à partir des azétidines α-trifluorométhylées optiquement actives **B2.72** et **B2.74** en présence d'acide chlorhydrique aqueux au reflux (Schéma 77).¹²⁴ Dans ces conditions drastiques, la déprotection de l'amine a lieu, accompagnée de l'ouverture de l'intermédiaire azétinidium formé *in situ*, par attaque nucléophile de l'ion chlorure et d'une hydrolyse de la fonction nitrile. Ainsi, les acides aminés α-trifluorométhylés, **B2.73** et **B2.75**, ont été isolés avec des rendements respectifs de 68% et 71%.

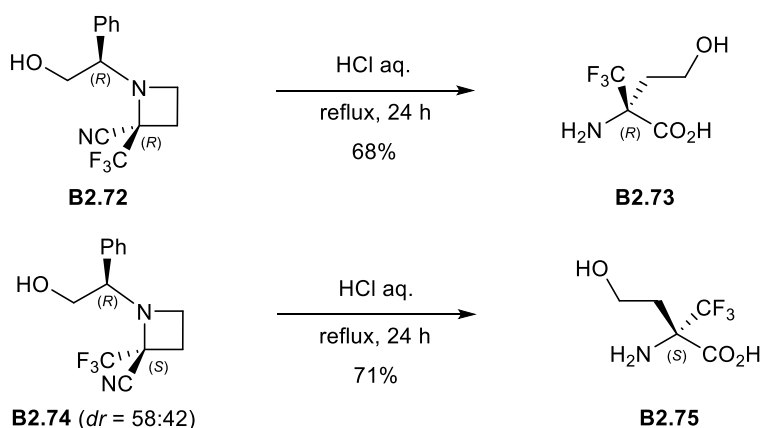


Schéma 77

¹²⁴ Lensen, N.; Marais, J.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 342–345.

2.1.1.7. A partir d'azétidinones trifluorométhylées

La synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques peut être effectuée par transformation d'azétidinones α -trifluorométhylées impliquant leur ouverture. Les azétidinones α -trifluorométhylées ont une réactivité comparable aux amides puisqu'il s'agit d'amides cycliques à quatre chaînons.¹²⁵ Par exemple, très récemment, De Kimpe a décrit la réduction de d'azétidinones α -trifluorométhylées (\pm)-**B2.76** racémiques par LiAlH_4 au reflux du diéthyléther (Schéma 78).¹²⁶ Les aminoalcools trifluorométhylés racémiques (\pm)-**B2.77** correspondants ont été isolés avec des rendements allant de 74% à 98%.

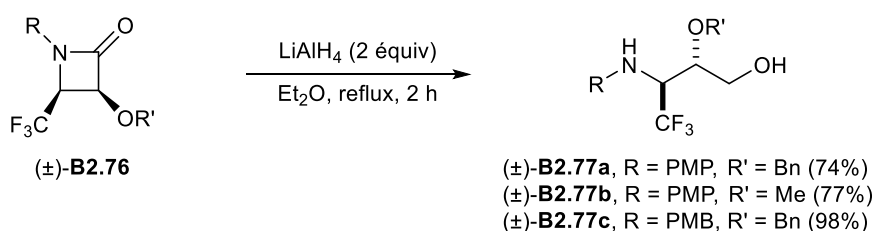


Schéma 78

La méthanolyse des azétidinones α -trifluorométhylées **B2.78**, de stéréochimie *trans*, a été réalisée par le méthanol en présence de NaN_3 utilisé comme catalyseur pour conduire aux aminoesters (\pm)-**B2.79** sous la forme d'un unique diastéréoisomère racémique, avec des rendements allant de 73% à 99% (Schéma 79).^{127a}

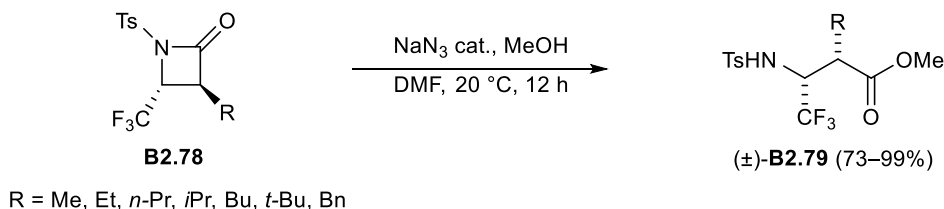


Schéma 79

Des réactions de couplage peptidique ont été décrites par le groupe de Kuznetsova entre l'azétidinone α -trifluorométhylée optiquement active (+)-**B2.80** de stéréochimie *cis* et les aminoesters, (*S*)-Phe-OMe et β -Ala-OEt, en présence de *N*-méthylmorpholine et à température ambiante (Schéma 80).^{127b} Ainsi, les dipeptides énanti-enrichis (+)-**B2.81** et (–)-**B2.82** ont été isolés avec des rendements de l'ordre de 65%.

¹²⁵ a) Dao Thi, H.; Van Nguyen, T.; D'hooghe, M. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 687–700. b) Abouabdellah, A.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Thanh Nga, T. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8826–8833.

¹²⁶ Dao Thi, H.; Decuyper, L.; Mollet, K.; Kenis, S.; De Kimpe, N.; Van Nguyen, T.; D'hooghe, M. *Synlett* **2016**, 1100–1105.

¹²⁷ a) Petrik, V.; Röschenthaler, G.-V.; Cahard, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3254–3259. b) Kuznetsova, L.; Ungureanu, I. M.; Pepe, A.; Zanardi, I.; Wu, X.; Ojima, I. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 487–500.

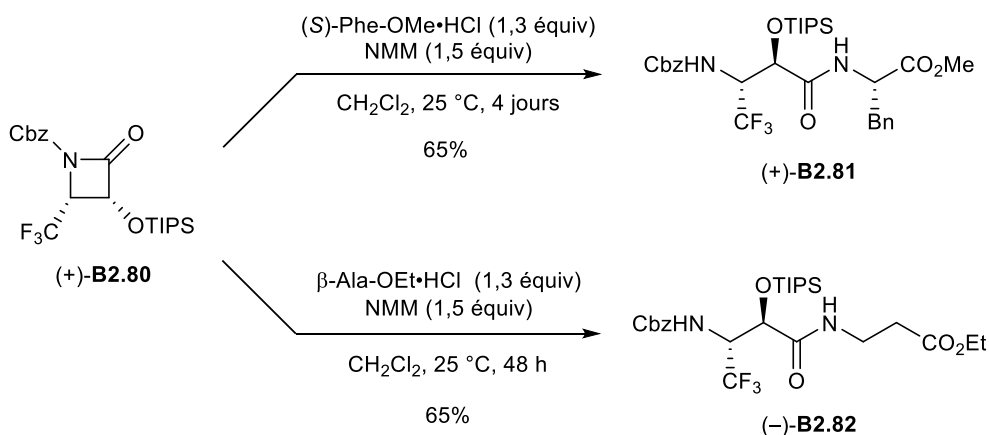


Schéma 80

2.1.2. Introduction du groupement trifluorométhyle

Des amines α -trifluorométhylées acycliques ont été obtenues à partir d'imines et d'iminiums en utilisant des réactifs permettant de générer des ions « CF_3^- ».¹²⁸

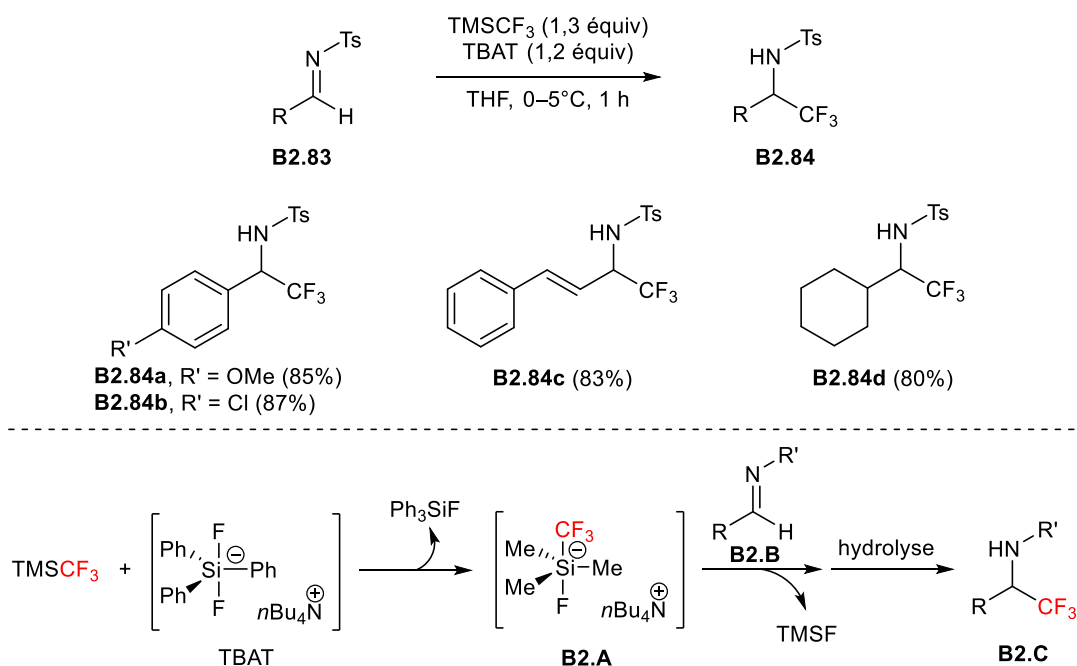
2.1.2.1. Trifluorométhylation nucléophile d'imines

- Réactif de Ruppert-Prakash : TMSCF_3

Dans la bibliographie, il existe de nombreuses procédures de trifluorométhylation d'imines par le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF_3). Par exemple, Prakash *et al.* ont publié un protocole permettant la trifluorométhylation des imines **B2.83** dans le THF en utilisant du TMSCF_3 , et du difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT) comme donneur d'ion fluorure (Schéma 81).¹²⁹ Ainsi, la trifluorométhylation des *N*-tosyl imines **B2.83** a permis de former les amines α -trifluorométhylées *N*-tosylées racémiques **B2.84** possédant des substituants aromatiques (**B2.84a** et **B2.84b**), un groupement cinnamyle (**B2.84c**) ou un cyclohexyle (**B2.84d**) avec de bons rendements. Le mécanisme de la trifluorométhylation par le système $\text{TMSCF}_3/\text{«F}^-$ » commence par l'activation du TMSCF_3 par le TBAT, qui est un donneur d'ions fluorure, pour former le complexe silicate **B2.A**. L'ion « CF_3^- » est transféré du complexe de silicium pentavalent **B2.A** à l'imine **B2.B**. Après hydrolyse, l'amine α -trifluorométhylée **B2.C** est alors obtenue (Schéma 81).^{129b}

¹²⁸ Sélection de documents récents : a) Dilman, A. D. ; Levin, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 831–841. b) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 765–825. c) Dilman, A. D. Nucleophilic Di- and Trifluoromethylation of C=O and C=N Bonds in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, Elsevier, **2017**, 181–199. d) Prakash, G.K.S.; Zhang, Z. New Nucleophilic Fluoroalkylations in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, Elsevier, **2017**, 289–337.

¹²⁹ a) Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Synlett* **2001**, 77–78. b) Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589–590.



La trifluorométhylation des imines **B2.85** par le TMSCF_3 a été décrite par le groupe de Shibata en utilisant la tri-(*tert*-butyl)phosphine dans le DMF à température ambiante (Schéma 82).¹³⁰ Les amines α -trifluorométhylées *N*-tosylées racémiques **B2.86** possédant des substituants phényle (**B2.86a**) ou aryles pauvres en électrons (**B2.86b** et **B2.86c**) ont été isolées avec des rendements allant de 41% à 80%. Il faut noter que la phosphine, ainsi que le DMF utilisé comme solvant (polaire aprotique), jouent un rôle important et permettent d'accélérer la réaction. Le mécanisme proposé par les auteurs commence par l'activation du TMSCF_3 par la phosphine pour générer un complexe zwitterionique pentavalent **B2.D**. Une molécule de DMF viendrait ensuite se lier au silicium pour conduire au complexe hexavalent **B2.E** plus réactif, ce qui permettrait de transférer le groupement CF_3 nucléophile sur la *N*-tosyl imine **B2.85** pour former l'intermédiaire **B2.F**. Après hydrolyse du milieu réactionnel, l'amine α -trifluorométhylée **B2.86** serait obtenue.

¹³⁰ Mizuta, S.; Shibata, N.; Sato, T.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Synlett* **2006**, 267–270.

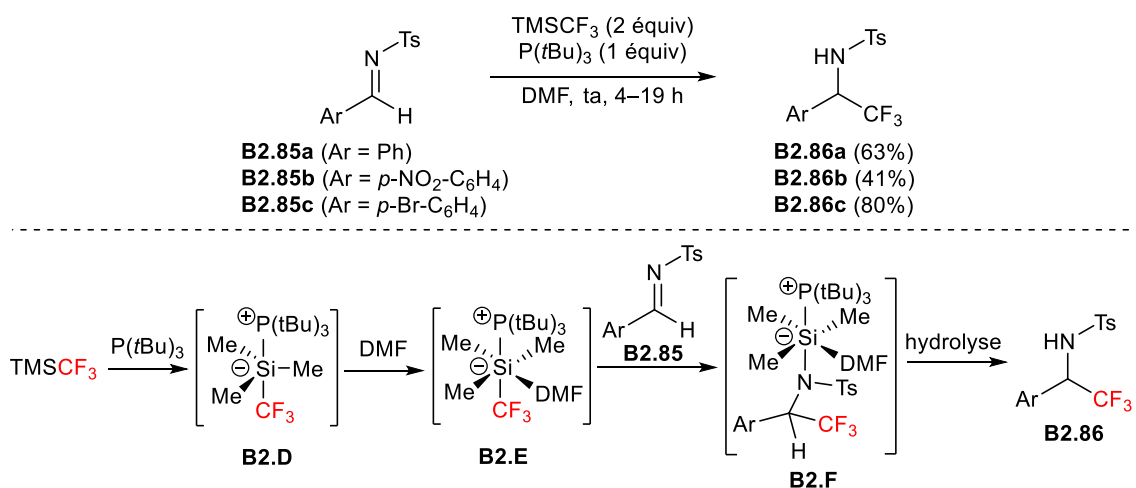


Schéma 82

Par la suite, Matsukawa et Saijo ont décrit une méthode de trifluorométhylation des *N*-tosyl imines **B2.87** par le TMSCF₃ catalysée par la phosphine très basique, TTMPP, et la réaction a été réalisée dans le DMPU à température ambiante (Schéma 83).¹³¹ Les amines α-trifluorométhylées *N*-tosylées **B2.88**, possédant des noyaux phényle (**B2.88a**) et aromatiques pauvres en électrons (**B2.88c** et **B2.88d**), ont été obtenues avec de bons rendements allant de 60% à 77% alors que le produit **B2.88b**, possédant un noyau aromatique riche en électrons, a été isolé avec un rendement modéré de 48%. Bien que le mécanisme de la réaction ne soit pas véritablement établi, les auteurs proposent un cycle catalytique qui ferait intervenir la coordination de la phosphine TTMPP au silicium du TMSCF₃ pour former l'intermédiaire silicate hexavalent **B2.G** ou pentavalent **B2.G'**. Le groupement CF₃ réagirait avec la *N*-tosyl imine **B2.87** pour conduire à l'anion de la tosylamine **B2.H** et au sel de silylphosphonium. La silylation de **B2.H** permettrait de régénérer la TTMPP et de former le composé *N*-silylé **B2.I** qui, une fois hydrolysé, donnerait l'amine attendue **B2.88**.

¹³¹ Matsukawa, S.; Saijo, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4655–4657.

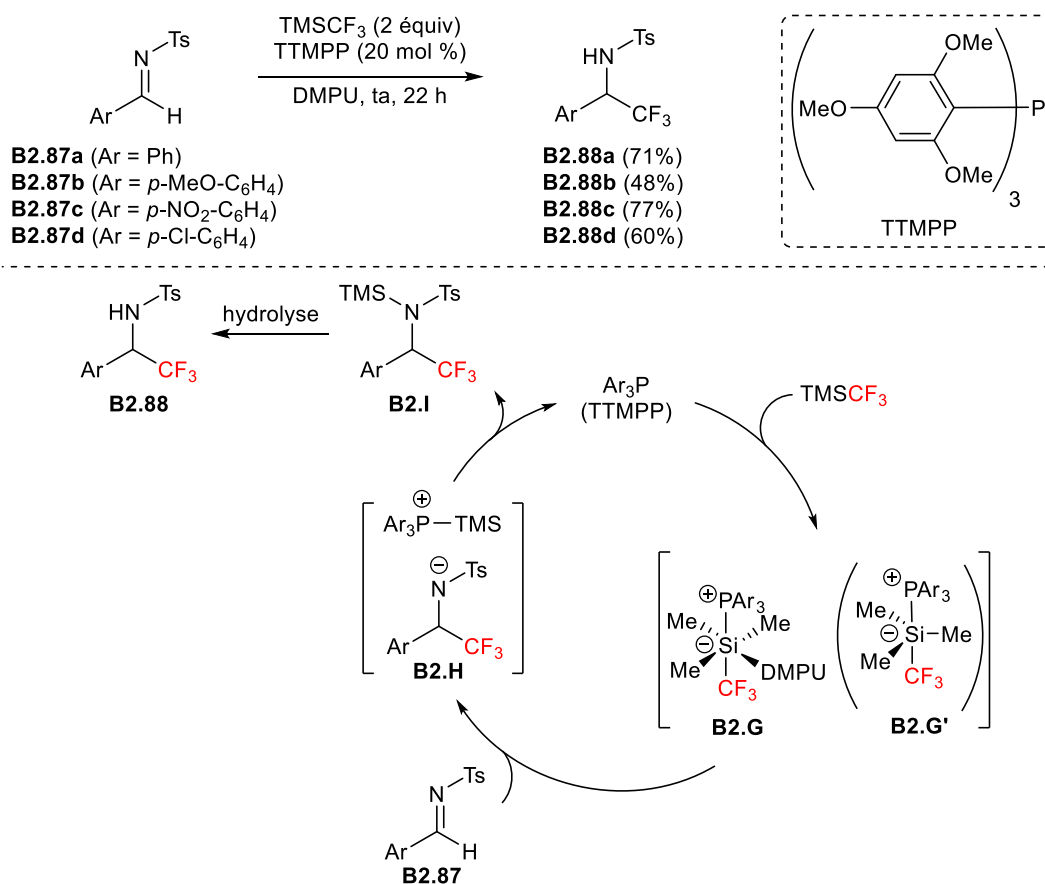
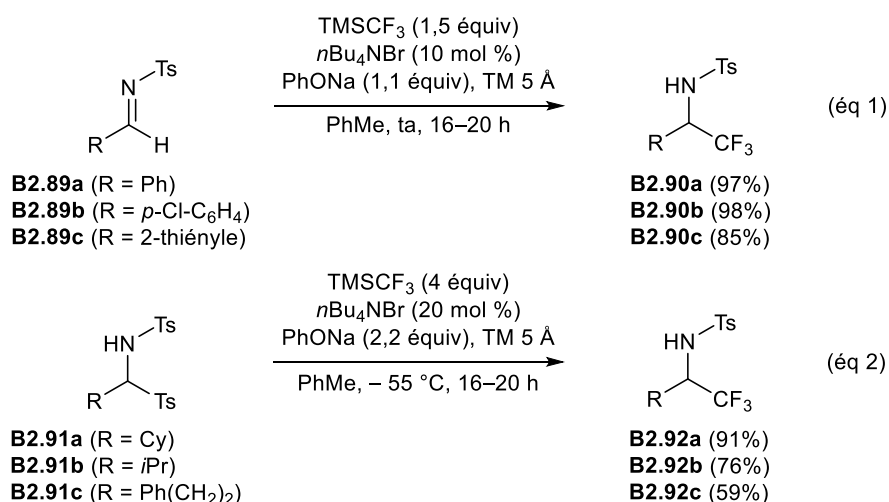


Schéma 83

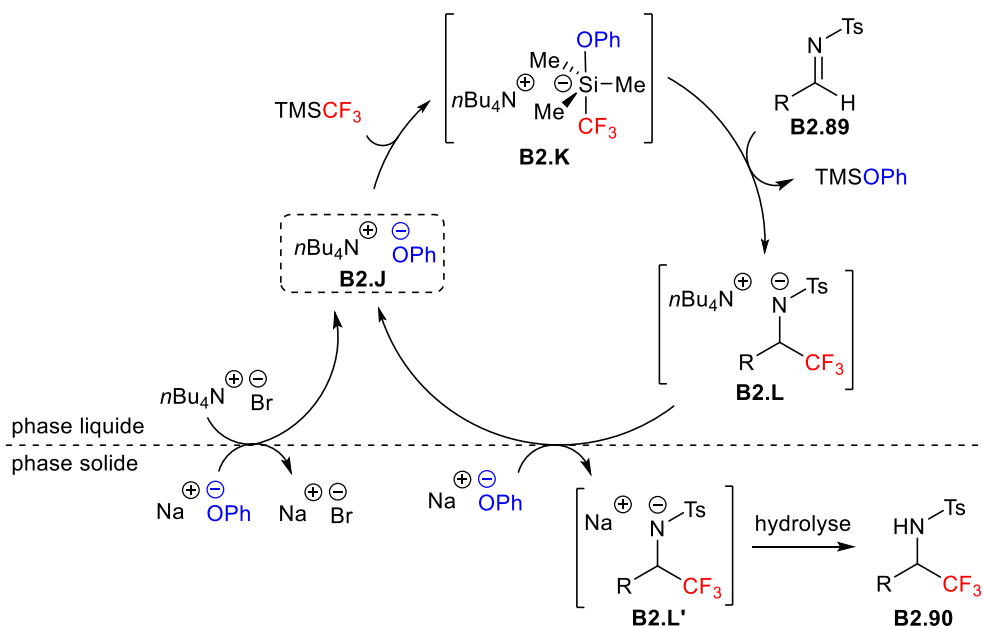
Le groupe de Bernardi a mis au point des conditions de trifluorométhylation organocatalytique de *N*-tosyl imines en utilisant le TMSCF₃, une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium et du phénate de sodium dans le toluène (Schéma 84).¹³² Lorsque les *N*-tosyl imines **B2.89** ont été engagées dans la réaction à température ambiante, les amines α-trifluorométhylées *N*-tosylées racémiques **B2.90** attendues ont été isolées avec de bons rendements (Schéma 84, éq 1). Il est possible d'utiliser les *N*-tosyl α-aminosulfones **B2.91**, qui génèrent *in situ* les imines correspondantes à basse température. Ce qui permet d'obtenir les amines α-trifluorométhylées *N*-tosylées **B2.92** avec des rendements allant de 59% à 91% (Schéma 84, éq 2). Notons que pour la trifluorométhylation d'imines à partir *N*-tosyl α-aminosulfones, il a fallu augmenter la proportion des réactifs.

¹³² Bernardi, L.; Indrigo, E.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1428–1430.



Sch\u00e9ma 84

Concernant le m\u00e9canisme de cette trifluorom\u00e9thylation, les auteurs d\u00e9crivent une catalyse par transfert de phase, bas\u00e9e sur l'insolubilit\u00e9 du ph\u00e9nate de sodium dans le tolu\u00e8ne et la capacit\u00e9 du bromure de t\u00e9trabutylammonium \u00e0 extraire l'ion ph\u00e9nate de la phase solide vers la phase liquide. Ainsi, la r\u00e9action est initi\u00e9e par l'\u00e9change de contre-cation entre le bromure de t\u00e9trabutylammonium et le ph\u00e9nate de sodium pour former l'esp\u00e8ce catalytique active, \u00e0 savoir le ph\u00e9nate de t\u00e9trabutylammonium **B2.J** (Sch\u00e9ma 85). Le ph\u00e9nate de **B2.J** se complexe au silicium du TMSCF₃ pour former le complexe silicate pentavalent **B2.K**, qui permet ensuite de transf\u00e9rer le groupement CF₃ sur la *N*-tosyl imine **B2.89** pour conduire \u00e0 l'anion de la *N*-tosylamine **B2.L** avec le contre-cation t\u00e9trabutylammonium. L'\u00e9change du contre-cation avec le ph\u00e9nate de sodium et **B2.L** permet de former l'anion **B2.L'** et de r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce active **B2.J**. L'interm\u00e9diaire **B2.L'** se trouve dans la phase solide et conduit \u00e0 l'amine \u00b1-trifluorom\u00e9thyl\u00e9e *N*-tosyl\u00e9e **B2.90** apr\u00e8s hydrolyse.



Sch\u00e9ma 85

Xu *et al.* ont développé une trifluorométhylation des imines **B2.94**, formées *in situ* à partir des aldéhydes **B2.93** et de la 8-aminoquinoline, en utilisant du TMSCF_3 . La réaction est catalysée par l'acétate de cuivre(II) (20 mol %) et elle est réalisée dans le toluène à 40 °C (Schéma 86).¹³³ Les amines α -trifluorométhylées **B2.95** racémiques ont pu être isolées avec des rendements allant de 62% à 78% (deux étapes). Lorsque l'imine est substituée par des groupements aromatiques riches en électrons, les produits **B2.95a** et **B2.95b** correspondants sont obtenus avec des rendements respectifs de 67% et 69%. Des rendements supérieurs ont été obtenus pour **B2.95c** (72%) et **B2.95d** (78%), dont les groupements aromatiques sont pauvres en électrons. La trifluorométhylation a été réalisée sur des imines substituées par une pyridine et un cyclohexyle, et les produits **B2.95e** et **B2.95f** attendus ont été isolés avec des rendements respectifs de 72% et 62%.

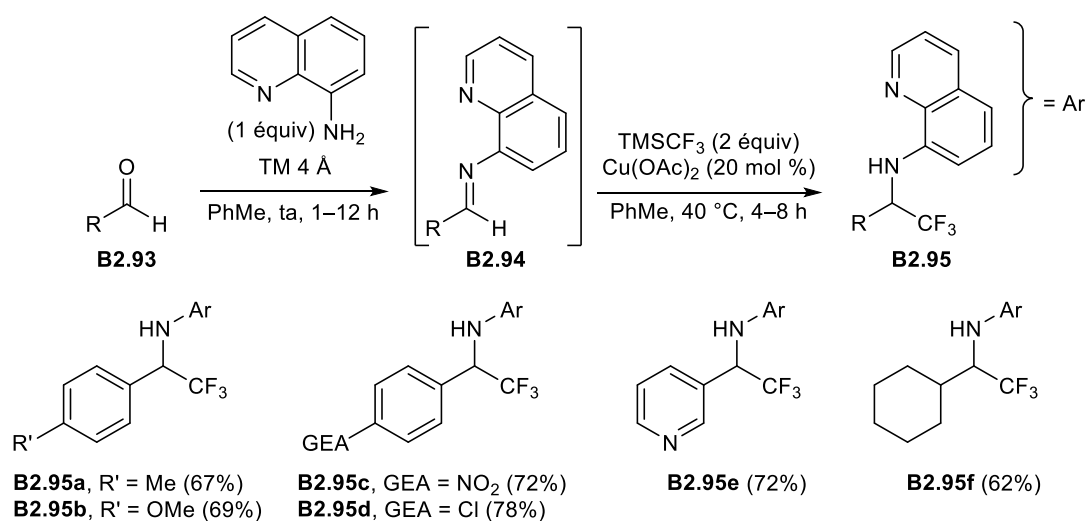


Schéma 86

Le mécanisme possible proposé pour la trifluorométhylation des 8-aminoquinolinimines **B2.94** catalysée par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ferait intervenir une complexation du cuivre(II) par les deux atomes d'azote de l'imine pour former le complexe tétraédrique **B2.M** (Schéma 87). Le transfert du groupement CF_3 du TMSCF_3 au cuivre(II) serait facilité par la coordination d'un ion acétate sur le silicium *via* un silicate hypervalent pour générer le complexe **B2.N** et l'acétate de triméthylsilyle. La coordination de l'azote de l'imine au cuivre aurait pour conséquence de rendre l'imine plus réactive vis-à-vis des ions « CF_3^- » et le complexe de cuivre(II) **B2.O** résultant serait alors formé. L'acétate de triméthylsilyle formé pendant la réaction interviendrait pour régénérer le catalyseur et former la silylamine **B2.P** qui conduirait à l'amine **B2.95** après hydrolyse.

¹³³ Zhang, Y.-Q.; Liu, J.-D.; Xu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6242–6245.

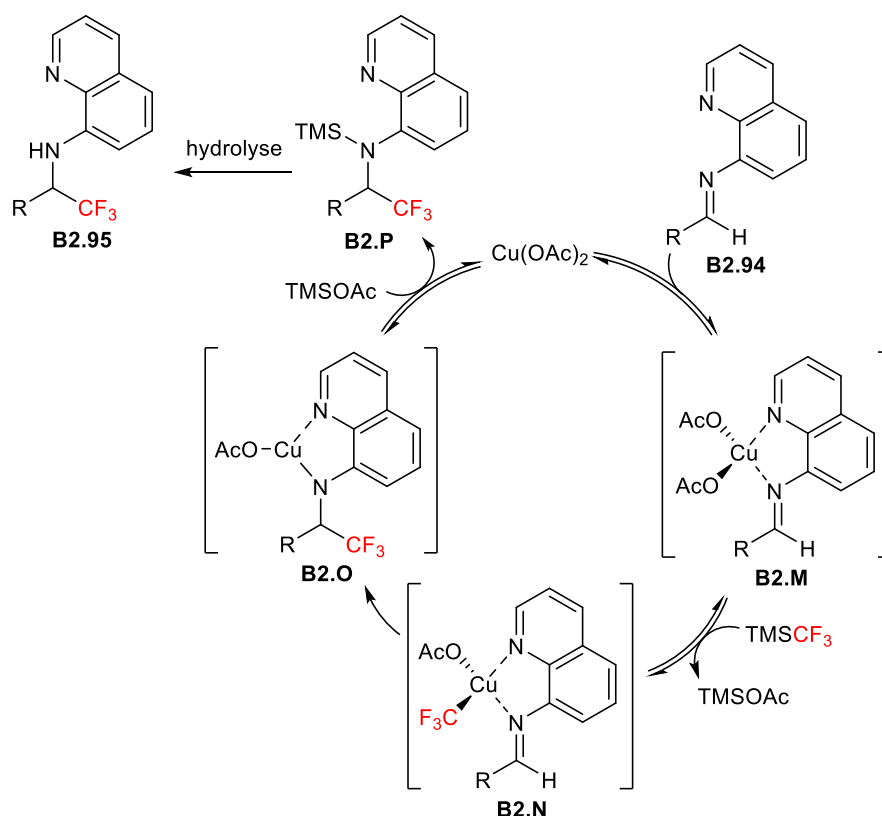


Schéma 87

La trifluorométhylation diastéréosélective des sulfonimines optiquement actives **B2.96** par le TMSCF_3 a été décrite par Prakash et *al.* en présence de TBAT et la réaction a été réalisée dans le THF à basse température (Schéma 88).^{129b} Une variété d'amines α -trifluorométhylées *N*-sulfonimées énanti-enrichies **B2.97**, substitués par un aryle, un hétéroaryle ou un groupement alkyle, a pu être isolée avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité.

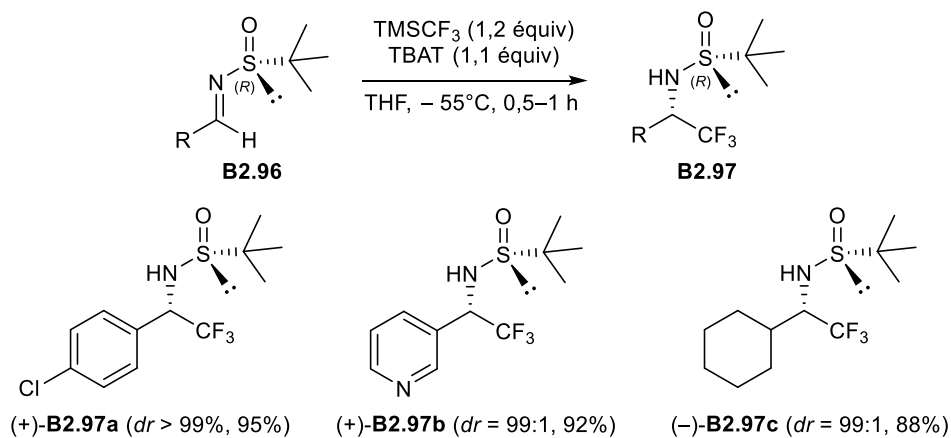
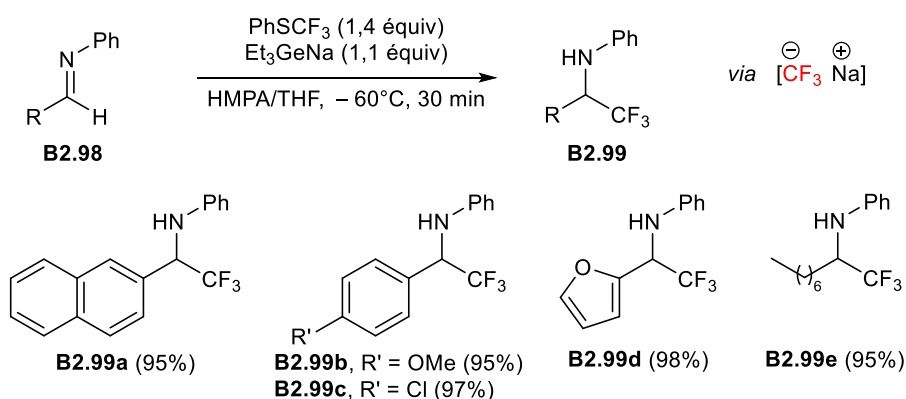


Schéma 88

- Autres réactifs

Bien que les exemples de trifluorométhylation d'imines par le TMSCF_3 soient nombreux, il existe des méthodes mettant en jeu d'autres réactifs de trifluorométhylation nucléophiles. Par exemple, en 1997, Yokoyama et Mochida ont développé une méthode utilisant du trifluorométhylsulfanylbenzène et du triéthylgermylate de sodium dans un mélange HMPA/THF à basse température (Schéma 89).¹³⁴ La trifluorométhylation des *N*-phényl imines **B2.98** a lieu par l'addition du trifluorométhyle généré *in situ* et qui résulte de l'attaque de l'anion germyle sur l'atome de soufre de l'anion trifluorométhylsulfanylbenzène.¹³⁵ Ainsi, diverses amines α -trifluorométhylées racémiques **B2.99** ont été isolées avec d'excellents rendements. Des arylimines possédant des groupements aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs (**B2.99a** et **B2.99b**), électro-attracteurs (**B2.99c**), des hétéroaryl imines (**B2.99d**) et des imines aliphatiques (**B2.99e**) ont été étudiées.

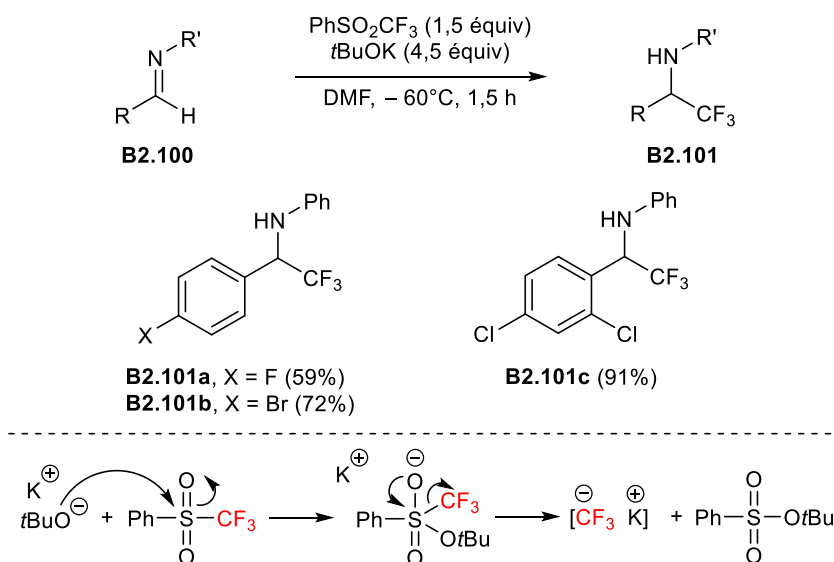


En 2010, le groupe de Prakash a réalisé la trifluorométhylation des imines **B2.100** en utilisant la trifluorométhylsulfonylbenzène en présence de *tert*-butylate de potassium dans le DMF à -60°C (Schéma 90).¹³⁶ Dans ces conditions, les amines α -trifluorométhylées racémiques **B2.101a–c**, substituées par des halogénures d'aryle, ont été obtenues avec des rendements allant de 59% à 91%. Il faut noter que c'est l'addition du *tert*-butylate de sodium sur le soufre du trifluorométhylsulfonylbenzène qui permet de générer les ions « CF_3^- ».

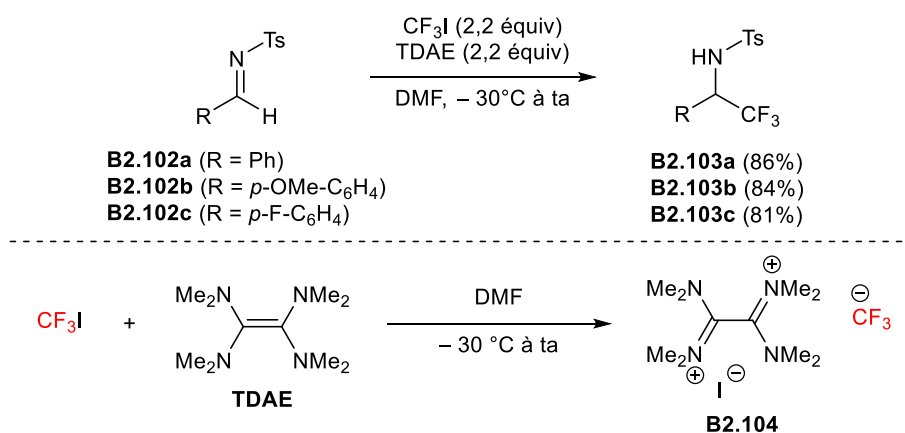
¹³⁴ Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3443–3446.

¹³⁵ Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett* **1996**, 1191–1192.

¹³⁶ Prakash, G. K. S.; Wang, Y.; Mogi, R.; Hu, J.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2932–2935.



Dolbier et Xu ont décrit la trifluorométhylation des *N*-tosyl imines **B2.102** en présence d'iodure de trifluorométhyle et de tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE) dans le DMF à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 91).¹³⁷ Ainsi, les amines *N*-tosylées α -trifluorométhylées **B2.103** racémiques ont été isolées avec des rendements allant de 81% à 86%. La génération *in situ* du nucléophile « CF_3^- » se fait par un transfert de deux électrons du TDAE au CF_3I , ce qui conduit à l'espèce stabilisée **B2.104**.



Il existe quelques méthodes stéréosélectives pour accéder à des amines α -trifluorométhylées optiquement actives qui mettent en jeu d'autres réactifs de trifluorométhylation nucléophile que le TMSCF_3 . En plus d'avoir effectué la trifluorométhylation d'imines *N*-phénylées, en utilisant le système $\text{PhSO}_2\text{CF}_3/\text{tBuOK}$, le groupe de Prakash a également décrit un exemple à partir de la sulfinylimine optiquement active **B2.105** (Schéma 92).¹³⁶ Les amines α -trifluorométhylées énanti enrichies **B2.106** ont ainsi été isolées avec un rapport diastéréoisomérique de 98:2 et un rendement de 68%.

¹³⁷ Xu, W.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4741–4745.

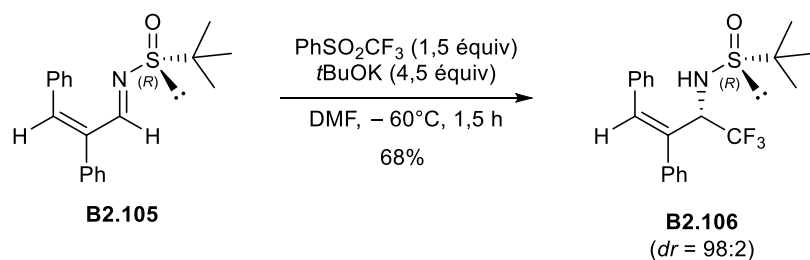


Schéma 92

La méthode de trifluorométhylation par le système $\text{CF}_3\text{I}/\text{TDAE}$ développée par Dolbier et Xu en série racémique a été appliquée aux sulfonimines optiquement actives **B2.107** pour accéder aux amines α -trifluorométhylées **B2.108** énanti-enrichies, avec des rapports diastéréoisomériques de 88:12 à 82:18 et des rendements de l'ordre de 70% et. (Schéma 93).¹³⁷

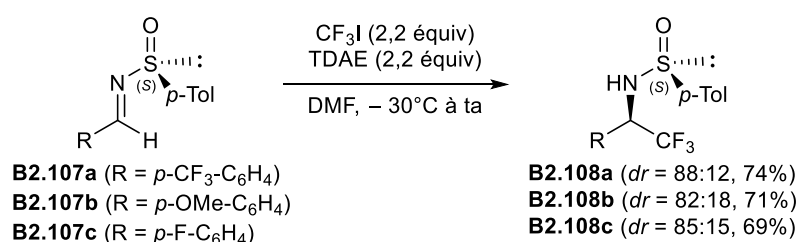


Schéma 93

Très récemment, le groupe de Shibata a développé deux procédés de trifluorométhylation de sulfonimines optiquement actives **B2.109** en faisant buller du trifluorométhane ($\text{pK}_{\text{a}}_{\text{DMF}} = 27$) dans une solution de KHMDS ou de superbases organiques de type phosphazène polyaminée ($\text{P}_4\text{-tBu}$) dans le toluène à -78°C (Schéma 94).¹³⁸ Signalons que ces deux bases sont capables de déprotoner le trifluorométhane car KHMDS ($\text{pK}_{\text{a}} = 26$) et $\text{P}_4\text{-tBu}$ est mille fois plus basique que le KHMDS. Lorsque le KHMDS a été utilisé comme base, les amines α -trifluorométhylées optiquement actives **B2.110** de configuration absolue (S_S, S) ont été isolées avec des rapports diastéréoisomériques de 20:80 à 5:95 et des rendements allant de 55% à 79% (Schéma 94, éq 1). Lorsque la superbase $\text{P}_4\text{-tBu}$ a été utilisée, les amines α -trifluorométhylées optiquement actives **B2.111**, diastéréoisomères de **B2.110** et de configuration absolue (S_S, R), ont été obtenues avec des rendements allant de 61% à 85% avec une excellente stéréosélectivité (Schéma 94, éq 2). L'obtention d'un des deux diastéréoisomères selon les bases utilisées peut s'expliquer par les états de transition chélaté **B2.Q** et ouvert **B2.R**. Dans le cas de la déprotonation du trifluorométhane par le KHMDS, l'état de transition chélaté **B2.Q** de conformation chaise, dans lequel le potassium est chélaté à l'oxygène du groupement sulfonyle, conduit à l'attaque de « CF_3^- » sur la face «*Re*» des imines **B2.109** pour former les produits **B2.110** de configuration absolue (S_S, S). La déprotonation du trifluorométhane par le $\text{P}_4\text{-tBu}$ génère un « CF_3^- » nu stabilisé par le contre-ion phosphazène $[\text{P}_4\text{H}]^+$. Cette stabilité permet à l'anion d'attaquer la face «*Si*» des imines

¹³⁸ Punna, N.; Saito, T.; Kosobokov, M.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4294–4297.

B2.109 en passant par un état de transition ouvert **B2.R** qui conduit aux produits **B2.111** de configuration absolue (*S_s*, *R*).

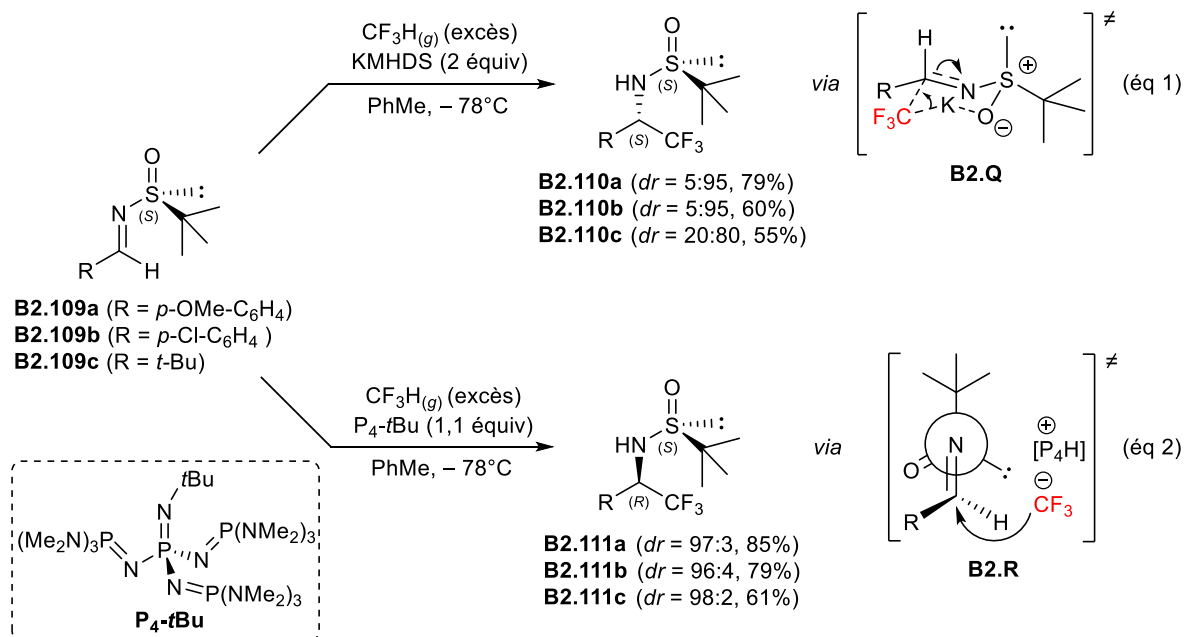


Schéma 94

2.1.2.2. Trifluorométhylation nucléophile d'iminiums

Dans la bibliographie, la trifluorométhylation d'iminiums pour accéder à des amines α -trifluorométhylées acycliques utilise le réactif de Ruppert-Prakash TMSCF₃, soit en milieu acide soit en milieu basique.

Dilman *et al.* ont mis au point des méthodes de trifluorométhylation d'iminiums, lesquels sont générés par protonation d'énamines (Schéma 95). La trifluorométhylation des iminiums **B2.113**, générés *in situ* à partir des énamines **B2.112**, à l'aide de l'acide *mé*ta-cyano-benzoïque dans des conditions douces, a permis d'obtenir les amines α -trifluorométhylées **B2.114a** et **B2.114b** racémiques avec des rendements respectifs de 77% et 51%. (Schéma 95a).^{139a} Signalons que l'acide *mé*ta-cyano-benzoïque (pK_a = 3,64) est l'acide de choix pour convertir totalement l'énamine en iminium. Il est nécessaire d'utiliser un acide assez fort pour protoner l'énamine sans être trop acide, car l'ion carboxylate doit être suffisamment nucléophile pour réagir avec le TMSCF₃ afin de générer «CF₃⁻» *via* un complexe de silicate pentavalent. Par la suite, une méthode utilisant le difluorure de potassium (KHF₂) et l'acide trifluoroacétique ou l'acide triflique, pour générer de l'acide fluorhydrique, a été mise au point dans l'acétonitrile et contenant du DMF (3 équiv). Dans ces conditions acides, les imines **B2.115** ont été

¹³⁹ a) Dilman, A. D.; Gorokhov, V. V.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* **2007**, *56*, 1522–1525. b) Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5226–5230.

converties *in situ* en iminiums **B2.116** et ceux-ci ont réagi avec le TMSCF_3 , à température ambiante, pour former les amines α -trifluorométhylées **B2.117** racémiques (Schéma 95b).^{139b} Cette méthode a permis d'obtenir des amines *N*-alkylées possédant des groupements phényle (**B2.117a**), phénol (**B2.117b**), thiophène (**B2.117c**) ou *tert*-butyle (**B2.117d**) avec des rendements allant de 74% à 90%. Le contre-anion $[\text{HF}_2^-]$ de l'iminium **B2.116** activerait le TMSCF_3 et un transfert du groupement CF_3 du silicium au carbone de l'imine prendrait place selon l'état de transition **B2.S**. Cet état de transition est justifié par le fait que s'il y avait un anion « CF_3^- » libre, il serait rapidement piégé par l'excès de TFA présent dans le milieu réactionnel.

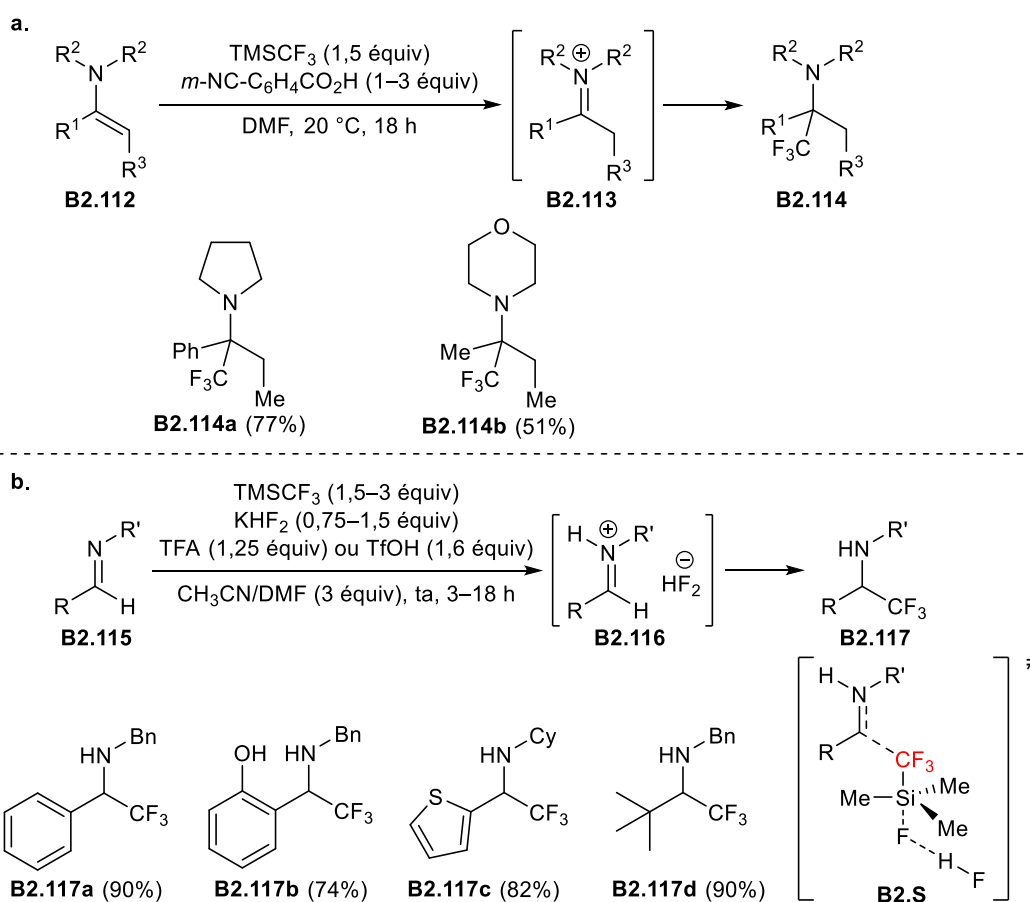


Schéma 95

De manière similaire, le groupe de Mykhailiuk a décrit la trifluorométhylation des iminiums **B2.119** formés *in situ* à partir des imines **B2.118** par TMSCF_3 en présence de difluorure de potassium et de TFA. Une hydrogénolyse catalysée par Pd/C des ammoniums α -trifluorométhylés *N*-benzylés, résultants de l'attaque de TMSCF_3 sur les iminiums **B2.119**, a conduit aux chlorures d'ammonium α -trifluorométhylés racémiques **B2.120**. Les ammoniums **B2.120** ont été isolés avec des rendements globaux allant de 55% à 93% (Schéma 96).¹⁴⁰

¹⁴⁰ Radchenko, D. S.; Michurin, O. M.; Chernykh, A. V.; Lukin, O.; Mykhailiuk, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1897–1898.

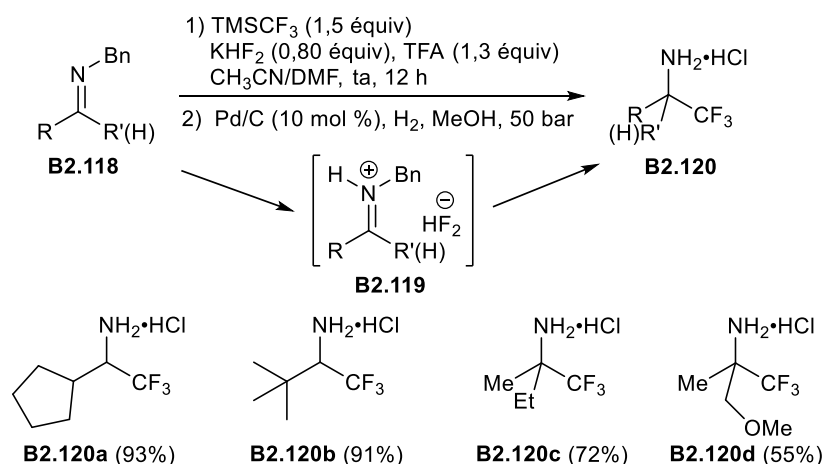


Schéma 96

En plus d'avoir étudié la trifluorométhylation d'iminiums dans des conditions acides, le groupe de Dilman a développé une méthode de trifluorométhylation des iminiums **B2.122** et **B2.125** en présence de TMSCF_3 et de bases telles que l'acétate de sodium (2 équiv) ou le fluorure de potassium (1,5 équiv) dans des conditions douces (Schéma 97).¹⁴¹ Notons que les iminiums **B2.122** sont obtenus à partir des aldéhydes **B2.121** et de la *N*-triméthylsilylpyrrolidine et que les iminiums **B2.125** sont issus de la méthylation des imines **B2.124** par le triflate de méthyle. De plus, l'ion acétate ou l'ion fluorure, selon les cas, permet de générer les ions « CF_3^- » à partir du TMSCF_3 . Les amines α -trifluorométhylées racémiques **B2.123a–c**, possédant des noyaux aromatiques riches ou pauvres en électrons, ont pu être obtenues avec des rendements allant de 68% à 78% (deux étapes) (Schéma 97, éq 1). Les amines α -trifluorométhylées **B2.126a** et **B2.126b**, substituées des noyaux aromatiques, ont pu être isolées avec des rendements respectifs de 58% et 73% (deux étapes). De bons résultats ont été obtenus pour les produits possédant un groupement cinnamyle **B2.126c** et *tert*-butyle **B2.126d** puisque ces derniers ont été isolés avec des rendements respectifs de 89% et 81% (deux étapes) (Schéma 97, éq 2).

¹⁴¹ Levin, V. V.; Kozlov, M. A.; Song, Y.-H.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3108–3111.

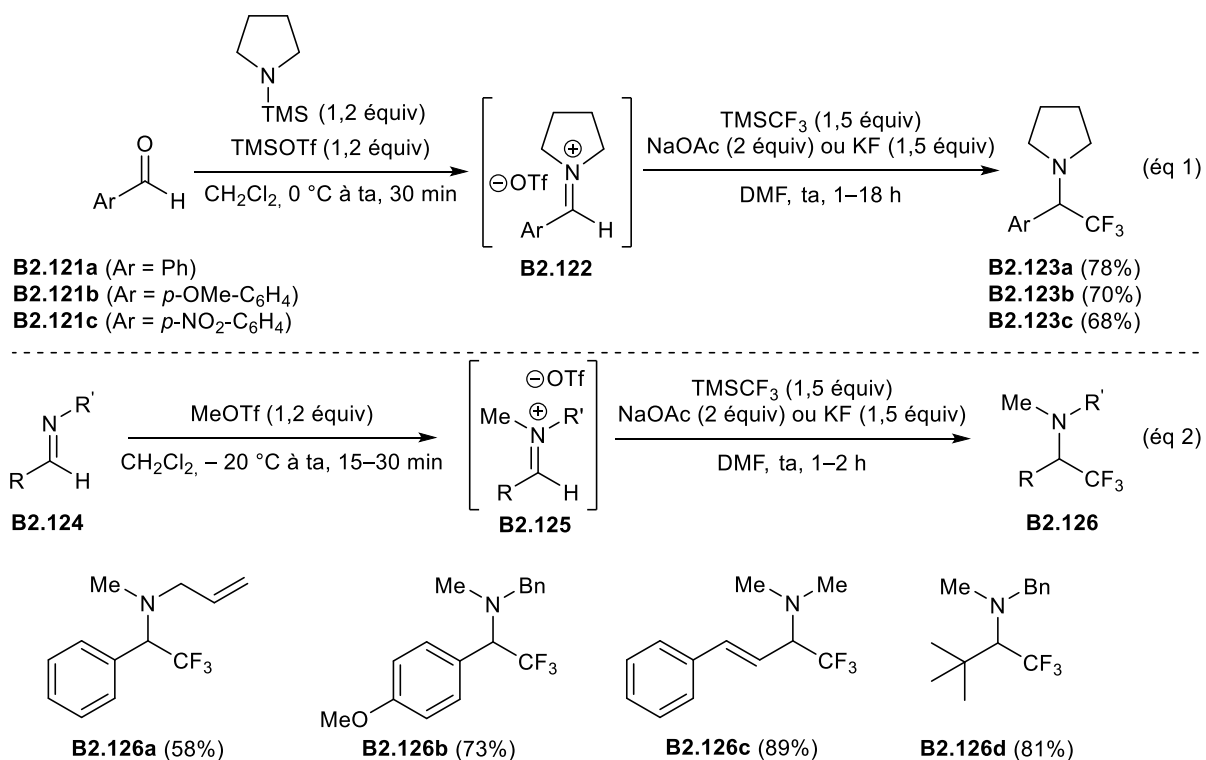


Schéma 97

Très récemment, la synthèse monotope des amines α -trifluorométhylées racémiques **B2.129**, à partir des amides secondaires **B2.127**, a été décrite en réalisant la trifluorométhylation des intermédiaires iminiums **B2.128** et en utilisant le système TMSCF₃/KHF₂ dans l'acétonitrile contenant du DMF (Schéma 98).¹⁴² Les amines α -trifluorométhylées possédant des groupements aryles riches (**B2.129a–c**), ou pauvres en électrons (**B2.129d**), ainsi que des hétéroaryles tels que le thiophène (**B2.129e**), ont pu être isolées avec des rendements allant de 50% à 82%. Notons que l'activation *in situ* des amides secondaires **B2.127** par l'anhydride triflique en présence de 2-fluoro-pyridine formerait l'intermédiaire nitrilium **B2.T**, qui serait partiellement hydrosilylé par le tétraméthylidisiloxane (TMDS) pour conduire aux intermédiaires iminiums **B2.128** *in situ*.

¹⁴² Chen, H.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 943-947.

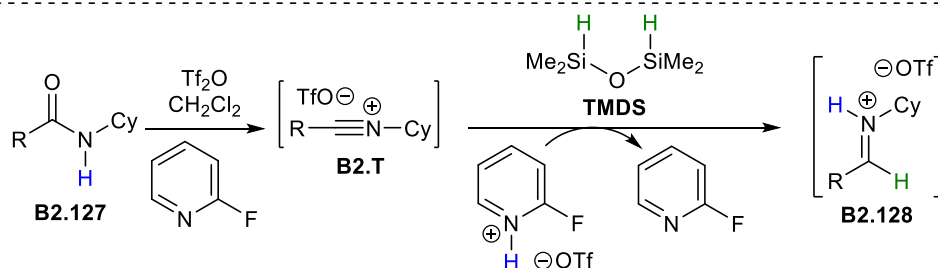
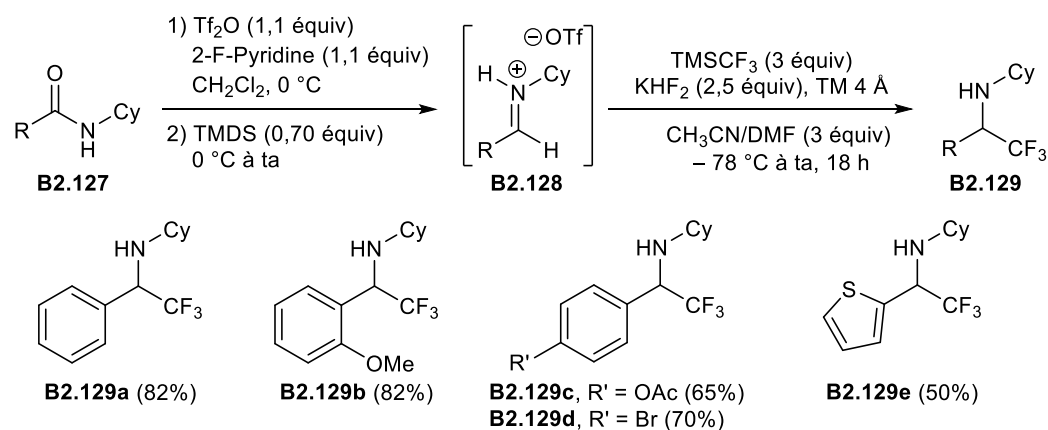


Schéma 98

2.1.2.3. Trifluorométhylation électrophile de composés nitrés

Pour accéder à des amines α -trifluorométhylées acycliques, la réaction de trifluorométhylation, utilisant un réactif électrophile reste limitée par rapport à l'utilisation d'un réactif nucléophile, puisqu'il faut générer une charge négative en α de l'atome d'azote. Dans cette optique, il est possible d'utiliser, au départ, des composés nitrés dont la fonction nitro peut être réduite en amine par la suite. Récemment, le groupe de Watson a décrit une méthode de trifluorométhylation des nitroalcanes secondaires racémiques **B2.130** avec le réactif d'Umemoto en présence de DBU, suivie de la réduction du groupement nitro (Schéma 99).¹⁴³ Ainsi, l'amine α -trifluorométhylée racémique (\pm)-**B2.131a** a été obtenue en réduisant le dérivé nitré correspondant par du zinc sous sa forme élémentaire et dans l'acide acétique (Méthode A) avec un rendement de 55% (deux étapes). L'hydrogénolyse des fonctions nitro par le catalyseur de Pearlman $[\text{Pd}(\text{OH})_2]$ sous une atmosphère d'hydrogène dans le méthanol (Méthodes B et C) a permis d'obtenir les amines primaires racémiques (\pm)-**B2.131b** et (\pm)-**B2.131c** avec des rendements respectifs allant de 49% et 67% (deux étapes). Les auteurs proposent un mécanisme pour rationaliser la trifluorométhylation des nitroalcanes **B2.130**. Ce mécanisme mettrait en jeu la formation de radicaux « $\cdot\text{CF}_3$ » et du nitronate **B2.V** par un transfert d'électrons au niveau de la paire d'ions associés, **B2.U**.

¹⁴³ Gietter-Burch, A. A. S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2957–2960.

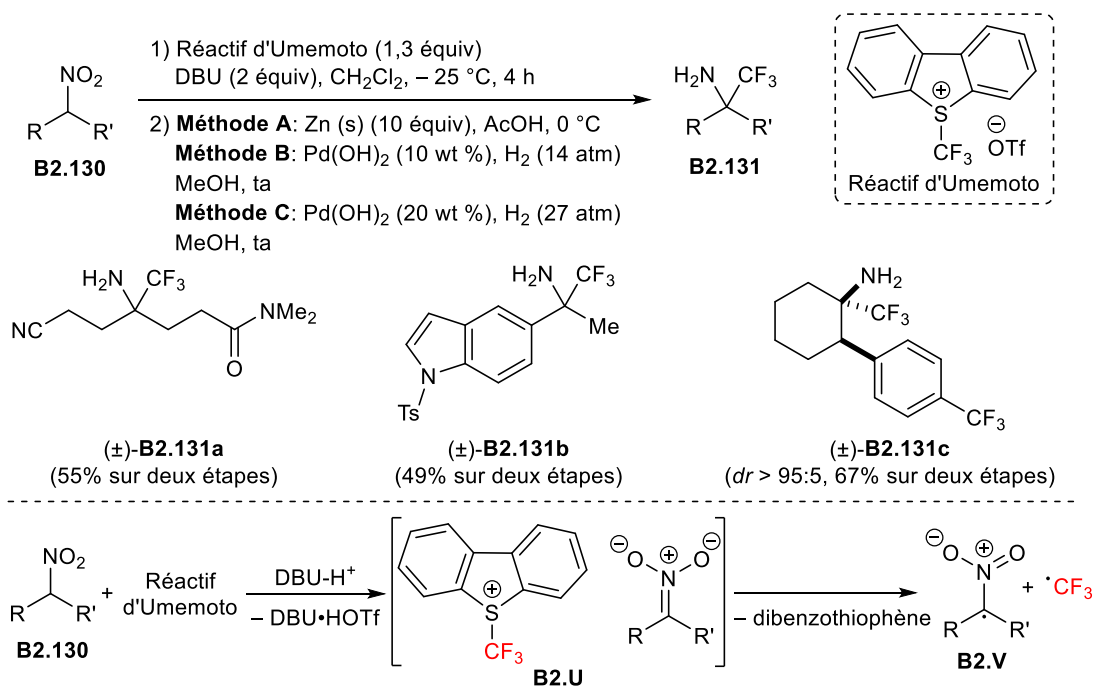
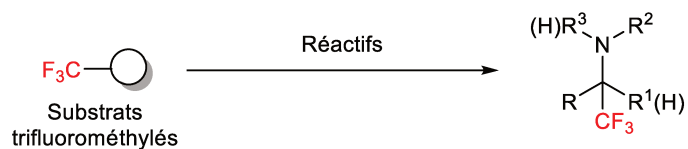


Schéma 99

2.2. Bilan sur la synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques

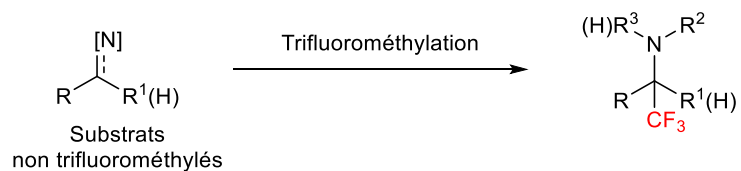
Pendant plusieurs décennies, les composés trifluorométhylés bioactifs ont gagné en intérêt en chimie médicinale et leur synthèse est toujours d'actualité. Dans la bibliographie, les méthodes de synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques sont nombreuses et consistent à transformer des substrats trifluorométhylés ou à introduire un groupement trifluorométhyle sur des substrats. La première stratégie regroupe une variété de voies de synthèse à partir de précurseurs trifluorométhylés tels que des nitronates,¹⁰⁰ des amino-dithiocarbonates,¹⁰¹ des imines^{102,104–109,111}, des oximes¹¹⁰, des cétones,¹¹² des aziridines^{114–122}, des azétidines,^{123,124} ainsi que des azétidinones^{126,127} (Tableau 10). La deuxième stratégie, basée sur des trifluorométhylations d'imines^{129–138} et d'iminiums,^{139–142} utilise des réactifs nucléophiles, principalement le TMSCF₃, ou le réactif électrophile de trifluorométhylation d'Umemoto sur des nitroalcanes¹⁴³ (Tableau 11).

Parmi tous ces travaux, la plupart ont été réalisés en série racémique et les exemples de synthèse d'amines α-trifluorométhylées acycliques optiquement actives sont moins nombreux et sont principalement basés sur l'utilisation de substrats optiquement actifs^{102,104,108,115,121,122,124,127,129b,136–138,143} ou l'utilisation de ligands chiraux.^{106,107,111}



Substrats trifluorométhylés	Réactifs
$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ \text{O} \\ \text{N}^{\oplus} \text{OTBDMS} \\ \text{F}_3\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^1 \end{array} \right]$ et $\left[\begin{array}{c} \text{NO}_2\text{Li} \\ \text{F}_3\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Li} \end{array} \right]$	1) R ⁴ CHO 2) H ₂ /Ni de Raney
	Peroxyde de Lauroyl
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Organométalliques</i> RLi, VinylMgBr, R₂Zn ou AllylTMS • <i>Réducteurs</i> NaBH₄ ou [Ru][*]-H
	LiAlH ₄
	1) R ² R ³ NH 2) NaBH ₃ CN
	<ul style="list-style-type: none"> • Nu ou • Nu/acide ou • Nu/base
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Méthanolyse</i> NaN₃ cat./MeOH • <i>Couplage peptidique</i> Acides aminés estérifiés/NMM • <i>Réduction</i> LiAlH₄

Tableau 10



Substrats non trifluorométhylés	Trifluorométhylation
$ \begin{array}{c} \text{N}-\text{R}^2 \\ \\ \text{R}-\text{C}=\text{H} \end{array} $	<ul style="list-style-type: none"> • TMSCF₃/activateur <li style="text-align: center;">ou • PhSCF₃/Et₃GeNa <li style="text-align: center;">ou • PhSO₂CF₃/tBuOK <li style="text-align: center;">ou • CF₃I/TDAE <li style="text-align: center;">ou • CF₃H/Base
$ \left[\begin{array}{c} (\text{H})\text{R}^3-\text{N}^{\oplus}-\text{R}^2 \\ \\ \text{R}-\text{C}=\text{R}^1(\text{H}) \end{array} \right] $	<ul style="list-style-type: none"> • TMSCF₃/Acide <li style="text-align: center;">ou • TMSCF₃/Base
$ \begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^1 \end{array} $	<ol style="list-style-type: none"> 1) Réactif d'Umemoto 2) Réducteur : Zn (s)/AcOH ou H ₂ /Pd(OH) ₂

Tableau 11

3. Objectifs de l'étude

Dans l'étude bibliographique, nous avons vu qu'il existait peu d'exemples de synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques énantio-enrichies. Dans le cadre des travaux d'agrandissement et de contraction d'hétérocycles azotés¹⁴⁴ ainsi que le réarrangement de β -aminoalcools acycliques,¹⁴⁵ *via* la formation d'un intermédiaire aziridinium, nous avons voulu étendre ces travaux à la synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques.

Notre objectif était de synthétiser des amines α -trifluorométhylées acycliques fonctionnalisées et optiquement enrichies **2.A** à partir de β -aminoalcools α -trifluorométhylés acycliques énantio-enrichis **2.C**, grâce à l'attaque régiosélective de l'aziridinium **2.B** sur le carbone β , par une variété de nucléophiles et utilisant des conditions cinétiques (Schéma 100). Signalons que nous avons choisi d'utiliser les β -aminoalcools α -trifluorométhylés acycliques énantio-enrichis **2.C** car ils peuvent être obtenus à partir des L-acides aminés naturels par de simples transformations fonctionnelles.

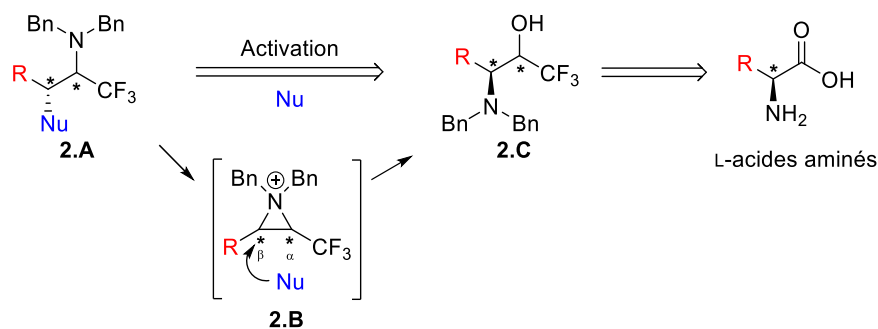


Schéma 100

¹⁴⁴ a) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **1997**, 905–906. b) Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chemtracts* **2002**, 15, 579–605. c) Cossy, J.; Gomez Pardo, D.; Dumas, C.; Mirguet, O.; Dechamps, I.; Métro, T.-X.; Burger, B.; Roudeau, R.; Appenzeller, J.; Cochi, A. *Chirality* **2009**, 21, 850–856. d) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2023–2040. e) Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4516–4525. f) Orliac, A.; Routier, J.; Burgat Charvillon, F.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3813–3824. g) Rioton, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2916–2919. h) Feraldi-Xypolia, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12876–12880.

¹⁴⁵ a) Métro, T.-X.; Appenzeller, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3509–3512. b) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6556–6561. c) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 2888–2890. d) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 707–710. e) Duthion, B.; Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6696–6706. f) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1064–1070. g) Métro, T.-X.; Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 89–102.

4. Résultats et discussion

4.1. Préparation des β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement enrichis

Les β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement enrichis peuvent être synthétisés à partir de substrats de départ optiquement actifs possédant un groupement CF_3 (Schéma 101, voies a–c) ou nécessitant une trifluorométhylation (Schéma 101, voies d et e).¹⁴⁶ Par exemple, il est possible de réduire des α -aminocétone trifluorométhylées (voie a)¹⁴⁷ ou d'effectuer une réaction de Petasis appliquée à des α -hydroxyaldéhydes trifluorométhylés et en utilisant des acides boroniques et des amines secondaires (voie b)¹⁴⁸ ou encore de transformer des diols vicinaux trifluorométhylés *via* un sulfate cyclique puis de l'ouvrir à l'aide d'un azoture comme précurseur d'amine (voie c).¹⁴⁹ Deux autres méthodes d'accès aux β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement actifs peuvent être utilisées, à savoir une oxydation d'aminoalcools en α -aminoaldéhydes suivie d'une trifluorométhylation (voie d),¹⁵⁰ ou une trifluorométhylation d' α -iminolactones suivie d'une réduction (voie e).¹⁵¹

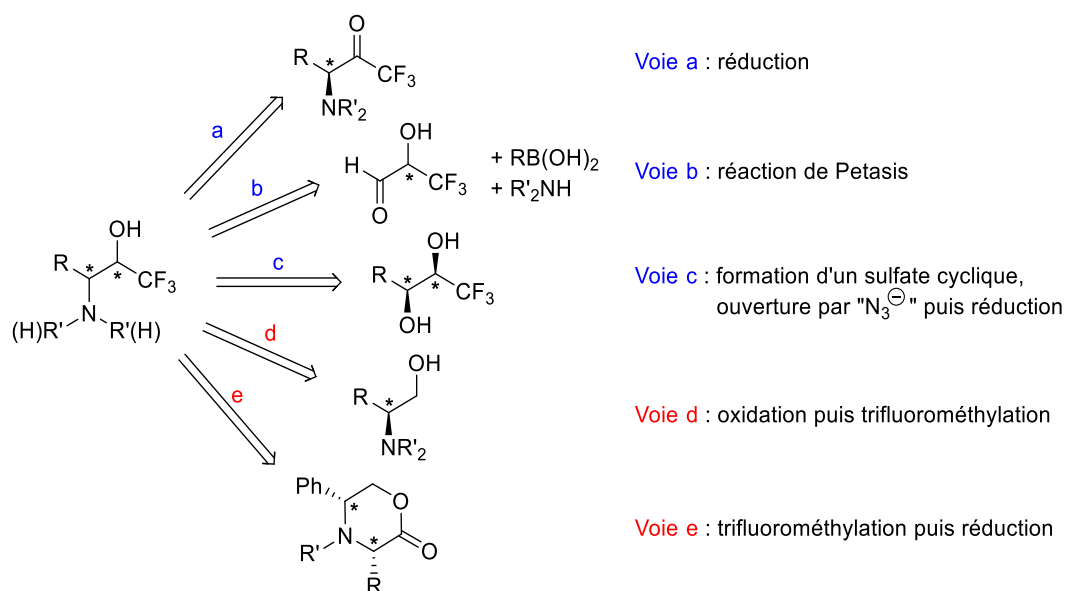


Schéma 101

¹⁴⁶ Mlostón, G.; Obijalska, E.; Heimgartner, H. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 829–843.

¹⁴⁷ a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Sdassi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1882–1892. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Fischer-Durand, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1099–1110. c) Abouabdellah, A.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Kornilov, A.; Rodrigues, I.; Richard, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6529–6534. d) Tomoyasu, T.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Synlett* **1998**, 1147–1149.

¹⁴⁸ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173–3176.

¹⁴⁹ Jiang, Z.-X.; Qin, Y.-Y.; Qing, F.L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7544–7547.

¹⁵⁰ a) Andrés, J. M.; Barrio, R.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210–4213.

b) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558–1566.

¹⁵¹ Fustero, S.; Albert, L.; Aceña, J. L.; Sanz-Cervera, J. F.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605–608.

Les β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement enrichis **2.C**, requis pour notre étude, doivent posséder une amine tertiaire. Les différentes voies de synthèse rapportées précédemment font intervenir des substrats trifluorométhylés nécessitant un nombre d'étapes important. De la même manière, l'utilisation d' α -iminolactones optiquement actives implique un nombre d'étapes important avant d'accéder aux β -aminoalcools α -trifluorométhylés désirés. De ce fait, nous nous sommes tournés vers la stratégie décrite par Pedrosa *et al.*¹⁵⁰ utilisant des β -aminolalcools *N,N*-dibenzylés **2.D** optiquement actifs commerciaux, issus des L-acides aminés correspondants et qui nous permettrait d'accéder aux composés **2.C** efficacement (Schéma 102). Les β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement actifs **2.C** ont été préparés en deux étapes à partir de **2.D** en réalisant une oxydation de Swern suivie d'une trifluorométhylation par le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃).

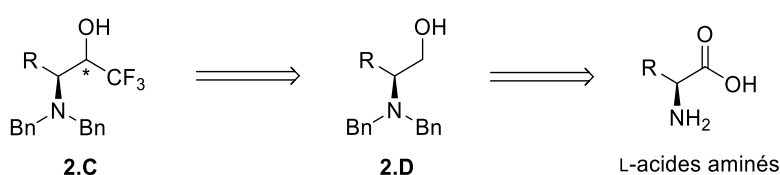
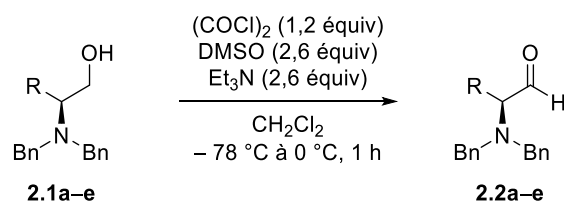
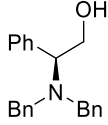
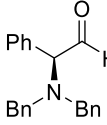
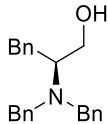
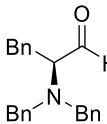
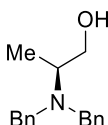
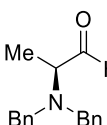
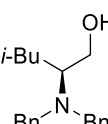
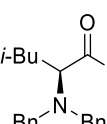
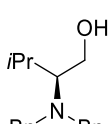
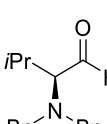


Schéma 102

L'oxydation de Swern des β -aminolalcools *N,N*-dibenzylés **2.1a–e** a été réalisée à l'aide du chlorure d'oxalyle (1,2 équiv), de DMSO (2,6 équiv) et de Et₃N (2,6 équiv) dans le CH₂Cl₂ à basse température. Notons que les β -aminolalcools *N,N*-dibenzylés **2.1b** à **2.1e** de configuration (*S*) sont commerciaux et que le *N,N*-dibenzylphénylglycinol **2.1a** a été obtenu par *N,N*-dibenzylation du (L)-phénylglycinol commercial. Les α -aminoaldéhydes *N,N*-dibenzylés **2.2a–e** ont été obtenus avec des rendements bruts allant de 84% à 96%. Signalons que ceux-ci ne sont pas purifiés afin d'éviter la racémisation du centre stéréogène. Les résultats sont reportés dans le Tableau 12.



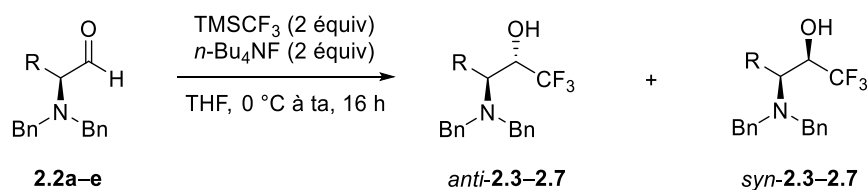
Entr\u00e9e	β -aminolalcools <i>N,N</i> -dibenzyl\u00e9s	α -aminolald\u00e9hydes <i>N,N</i> -dibenzyl\u00e9s	Rendements ^[a] 2.2a-e
1	 2.1a	 2.2a	93%
2	 2.1b	 2.2b	94%
3	 2.1c	 2.2c	95%
4	 2.1d	 2.2d	84%
5	 2.1e	 2.2e	96%

^[a] Rendement brut.

Tableau 12

Les α -aminoald\u00e9hydes *N,N*-dibenzyl\u00e9s **2.2a-e** ont ensuite \u00e9t\u00e9 trifluorom\u00e9thyl\u00e9s \u00e0 l'aide de TMSCF_3 (2 \u00e9quiv) et de fluorure de t\u00e9rabutylammonium ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$) (2 \u00e9quiv) dans le THF pour conduire aux β -aminoalcools α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9s **2.3** \u00e0 **2.7** sous la forme d'un m\u00e9lange de deux diast\u00e9roisom\u00e8res, *anti*-**2.3-2.7** et *syn*-**2.3-2.7** s\u00e9parables par chromatographie sur colonne de silice (Tableau 13). Signalons que les β -aminoalcools α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9s *anti*-**2.4-2.7** et *syn*-**2.4-2.7**, poss\u00e9dant des substituants alkyles, sont \u00e9nantio-enrichis alors que les aminoalcools *anti*-**2.3** et *syn*-**2.3**, qui poss\u00e8dent un substituant ph\u00e9nyle, sont obtenus sous la forme d'un m\u00e9lange rac\u00e9mique \u00e0 cause de la rac\u00e9misation du centre st\u00e9rog\u00e8ne de l'ald\u00e9hyde **2.2a** qui a eu lieu pendant la r\u00e9action de

trifluorométhylation. Les rendements cumulés des diastéréoisomères *anti* et *syn* des produits **2.3** à **2.7** sont compris entre 60% et 85%.



Entrée	<i>anti/syn</i> ^[a]	<i>anti-2.3-2.7</i> (Rdt) ^[b]	<i>syn-2.3-2.7</i> (Rdt) ^[b]
1	50:50	 (±)- <i>anti-2.3</i> (25%)	 (±)- <i>syn-2.3</i> (35%)
2	79:21	 (+)- <i>anti-2.4</i> (52%)	 (+)- <i>syn-2.4</i> (20%)
3	79:21	 (+)- <i>anti-2.5</i> (67%)	 (+)- <i>syn-2.5</i> (18%)
4	72:28	 (-)- <i>anti-2.6</i> (51%)	 (+)- <i>syn-2.6</i> (24%)
5	84:16	 (+)- <i>anti-2.7</i> (56%)	 (+)- <i>syn-2.7</i> (10%)

^[a] Rapport *anti/syn* déterminé par analyse du spectre RMN ¹⁹F du brut réactionnel. ^[b] Rendement isolé.

Tableau 13

La configuration relative des carbones asymétriques dans les diastéréoisomères *anti* et *syn* a été établie en se basant sur les travaux du groupe de Pedrosa.^{150b} Les auteurs rapportent que dans le cas de la trifluorométhylation des aldéhydes **2.2b-e**, l'addition du groupement trifluorométhyle nucléophile s'effectue selon le modèle de Felkin-Ahn (Figure 18). L'attaque de l'anion «CF₃⁻» s'effectue sur la face «*Re*» de l'aldéhyde, qui est la face la moins encombrée, ce qui conduit majoritairement au produit de configuration *anti*. L'attaque du nucléophile sur la face «*Si*» est défavorisée en raison de la gêne stérique générée par le substituant R, ce qui conduit au produit *syn* minoritaire.

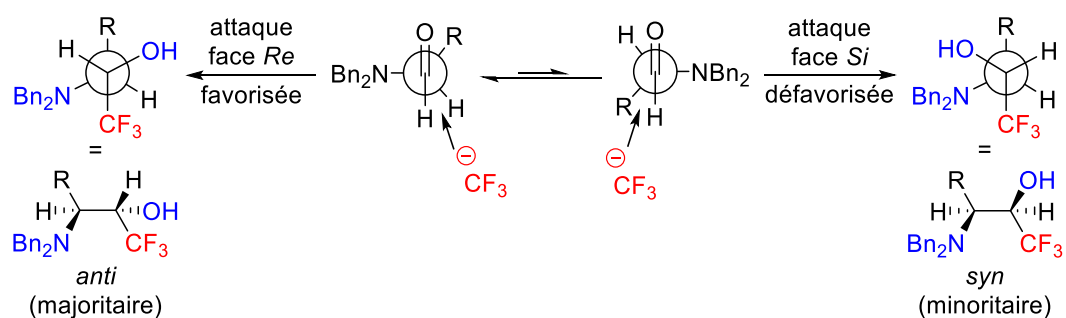


Figure 18

4.2. Synthèse d'amines α -trifluorométhylées par réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés

4.2.1. Etude sur un substrat modèle

Parmi les β -aminoalcools α -trifluorométhylés *anti*-**2.3–2.7** et *syn*-**2.3–2.7**, les composés (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** ont été choisis comme substrats modèles pour l'étude du réarrangement.

4.2.1.1. Traitement par le DAST

Afin de confirmer la possibilité de réarrangement, les β -aminoalcools α -trifluorométhylés (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** ont été traités par le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) (1,4 équiv) dans le THF (Schéma 103). Le DAST est capable d'activer les alcools pour accéder à des produits réarrangés *via* la participation de groupements voisins tels que des amines.¹⁵² Le traitement du substrat (+)-*anti*-**2.4** par le DAST a conduit au produit fluoré, (-)-*anti*-**2.8**, attendu qui a été isolé avec un rendement de 87% et une excellente diastéréosélectivité ($dr > 99\%$), un seul diastéréoisomère ayant été détecté par analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel (Schéma 100, éq 1). Le traitement de (+)-*syn*-**2.4** dans les mêmes conditions que (+)-*anti*-**2.4** a permis de former le produit fluoré (+)-*syn*-**2.8** attendu avec un rendement de 91% et une excellente diastéréosélectivité ($dr > 99\%$) (Schéma 103, éq 2).

L'activation de l'alcool par le DAST permet de former l'intermédiaire **2.E**. Cet intermédiaire **2.E** conduit à l'aziridinium **2.F** qui est ouvert par attaque régiosélective de l'ion fluorure sur le carbone de l'aziridinium ne portant pas le groupement CF_3 . Cette attaque nucléophile régiosélective est due à une

¹⁵² a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578. b) Hudlický, M. *Org. React.* **1988**, *35*, 513–637. c) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561–2578. d) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4224–4234. e) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 263–267. f) Ferret, H.; Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Van Hijfte, L.; Cossy, J. *Arkivoc* **2010**, 126–159. g) Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4620–4623. h) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6087–6099. i) Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Arkivoc* **2014** 239–255.

répulsion électrostatique entre le groupement CF₃ et le nucléophile. De même, la formation de (+)-*syn*-**2.8** à partir de (+)-*syn*-**2.4** résulte de l'ouverture régiosélective de l'aziridinium **2.F'**.

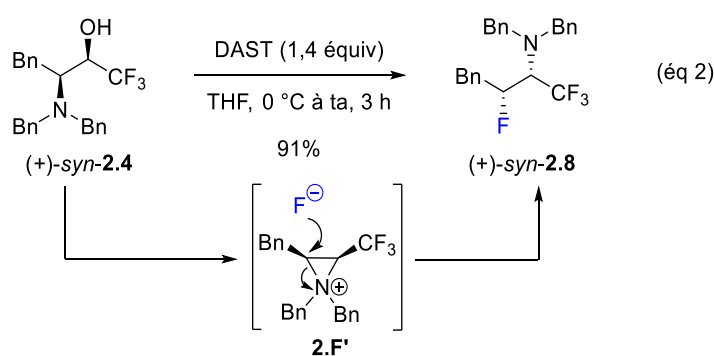
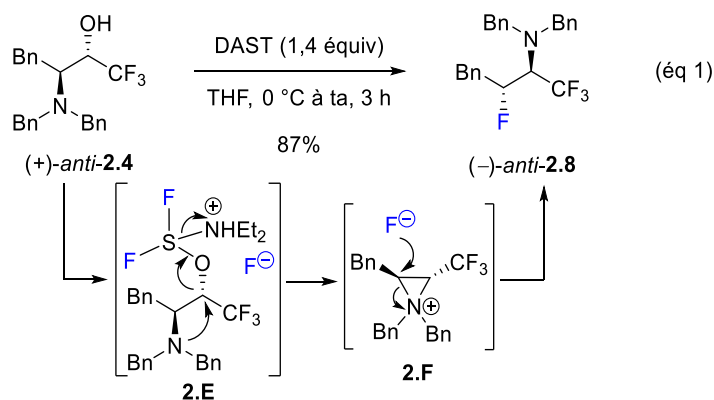


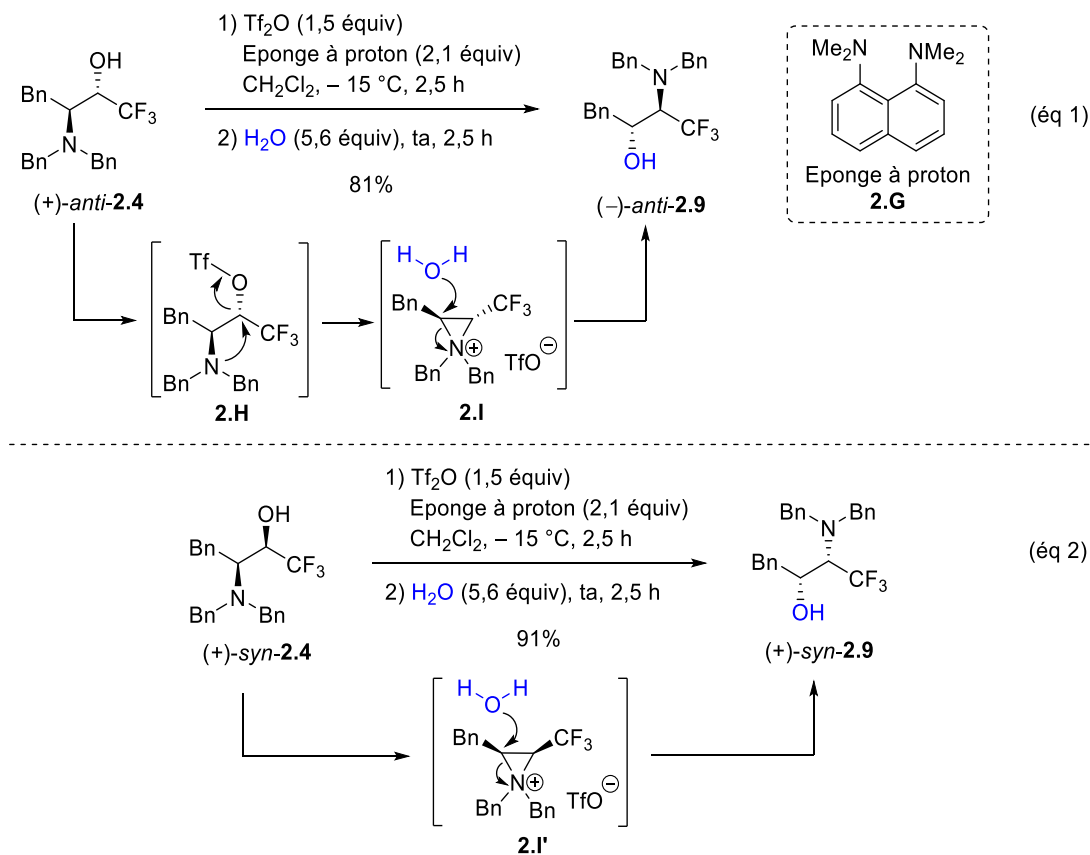
Schéma 103

4.2.1.2. Autres conditions réactionnelles

Comme les β -aminoalcools α -trifluorométhylés (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** peuvent se réarranger par traitement avec le DAST, la faisabilité du réarrangement a été étudiée en utilisant d'autres conditions réactionnelles, en particulier celles mises au point au laboratoire pour réaliser l'agrandissement d'hétérocycles azotés trifluorométhylés utilisant l'anhydride triflique comme activateur d'alcools et une éponge à proton.^{144g} Les β -aminoalcools α -trifluorométhylés (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** ont été mis en présence d'anhydride triflique (1,5 équiv) et de l'éponge à proton **2.G** (2,1 équiv) dans le CH₂Cl₂ à -15 °C pendant 2,5 h. De l'eau a été utilisée comme nucléophile (5,6 équiv) et le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2,5 h (Schéma 104). Ainsi, la transformation de (+)-*anti*-**2.4** a conduit au produit réarrangé, (-)-*anti*-**2.9**, attendu qui a été isolé avec un rendement de 81% (Schéma 104, éq 1). Le réarrangement de (+)-*syn*-**2.4** a également été réalisé en utilisant les mêmes conditions que celles appliquées à (+)-*anti*-**2.4** et le produit (+)-*syn*-**2.9** a été isolé avec un rendement de 91% (Schéma 104, éq 2).

Lorsque le composé (+)-*anti*-**2.4** a été traité par l'anhydride triflique, le triflate intermédiaire **2.H** est formé suivi de sa transformation en aziridinium intermédiaire **2.I**. L'aziridinium **2.I** est ensuite ouvert régiosélectivement par l'eau pour former le produit réarrangé correspondant (-)-*anti*-**2.9**. De manière

similaire, le réarrangement de (+)-*syn*-**2.4** permet d'accéder à (+)-*syn*-**2.9** par l'ouverture de l'aziridinium intermédiaire **2.1'**.



4.2.1.3. Etude de la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 du r\u00e9arrangement

Afin de v\u00e9rifier que le r\u00e9arrangement des β -aminoalcools α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9s optiquement enrichis \u00e9tait st\u00e9ros\u00e9lectif, des analyses par chromatographie en phase supercritique (SFC) sur colonne « chirale » (OJ-H), combin\u00e9es \u00e0 une d\u00e9tection par spectroscopie Ultraviolet-visible \u00e0 210 nm, ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es sur les compos\u00e9s (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** et sur les compos\u00e9s (\pm)-*anti*-**2.4** et (\pm)-*syn*-**2.4** (Sch\u00e9ma 105). Des exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques sup\u00e9rieurs \u00e0 99% ont \u00e9t\u00e9 obtenus pour les β -aminoalcools α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9s optiquement actifs (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4** (Sch\u00e9ma 105a) et des rapports \u00e9nantiom\u00e9riques de 49:51 et 54:46 ont \u00e9t\u00e9 obtenus respectivement pour les β -aminoalcools α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9s rac\u00e9miques (\pm)-*anti*-**2.4** et (\pm)-*syn*-**2.4** (Sch\u00e9ma 105b). Le r\u00e9arrangement de (+)-*anti*-**2.4**, conduisant au produit (*-*)-*anti*-**2.9**, et le r\u00e9arrangement de (+)-*syn*-**2.4**, conduisant au produit (+)-*syn*-**2.9**, ont eu lieu sans \u00e9rosion de l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique dans les deux cas (*ee* > 99%) (Sch\u00e9ma 105a). Lorsque le r\u00e9arrangement de (\pm)-*anti*-**2.4**, conduisant au produit (\pm)-*anti*-**2.9**, et le r\u00e9arrangement de (\pm)-*syn*-**2.4**, conduisant au produit (\pm)-*syn*-**2.9**, ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s, il n'y a pas eu de modification significative des rapports \u00e9nantiom\u00e9riques entre les substrats de d\u00e9parts rac\u00e9miques et

les produits réarrangés correspondants ($er = 49:51$ pour (\pm)-*anti*-**2.9** et $er = 51:49$ pour (\pm)-*syn*-**2.9**) (Schéma 105b). Cette étude indique que le réarrangement est stéréospécifique et qu'il se fait avec rétention de la configuration relative des deux centres stéréogènes, *via* des inversions complètes de la configuration absolue des deux centres.

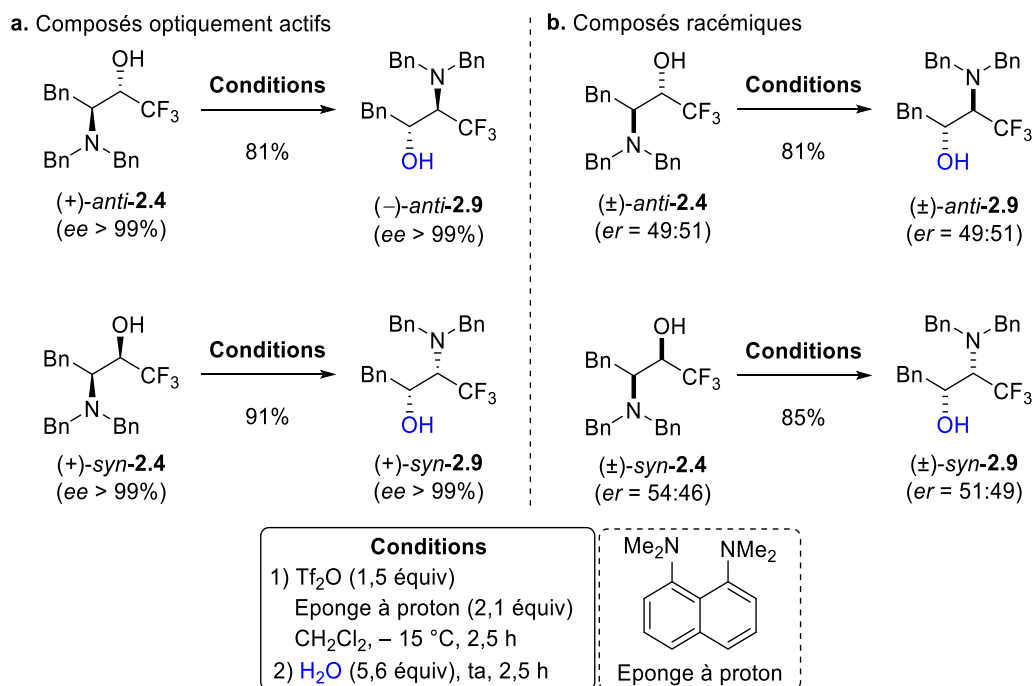


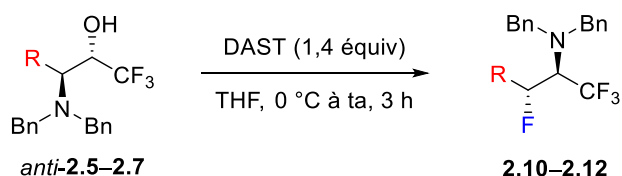
Schéma 105

4.2.2. Généralisation du réarrangement

Suite aux résultats obtenus avec (+)-*anti*-**2.4** et (+)-*syn*-**2.4**, le réarrangement des β -aminoalcools α -trifluorométhylés *anti*-**2.3–2.7** et *syn*-**2.3–2.7** a été étudié.

4.2.2.1. Utilisation du DAST

Les β -aminoalcools α -trifluorométhylés *anti*-**2.5–2.7** optiquement actifs ont été traités par le DAST (1,4 équiv) dans le THF pour conduire aux produits réarrangés énatio-enrichis **2.10–2.12** (Tableau 14). Les produits (+)-**2.10** et (+)-**2.11** ont été isolés avec des rendements respectifs de 77% et 95%. En revanche, le produit (+)-**2.12** a été isolé avec un rendement de 66%, ce rendement modeste est probablement dû à la gêne stérique causée par le groupement isopropyle.



Entrée	<i>anti</i> -2.5–2.7	2.10–2.12	Rendement ^[a] 2.10–2.12
1	<p style="text-align: center;">(+)-<i>anti</i>-2.5</p>	<p style="text-align: center;">(+)-2.10</p>	77%
2	<p style="text-align: center;">(-)-<i>anti</i>-2.6</p>	<p style="text-align: center;">(+)-2.11</p>	95%
3	<p style="text-align: center;">(+)-<i>anti</i>-2.7</p>	<p style="text-align: center;">(+)-2.12</p>	66%

^[a] Rendement isolé.

Tableau 14

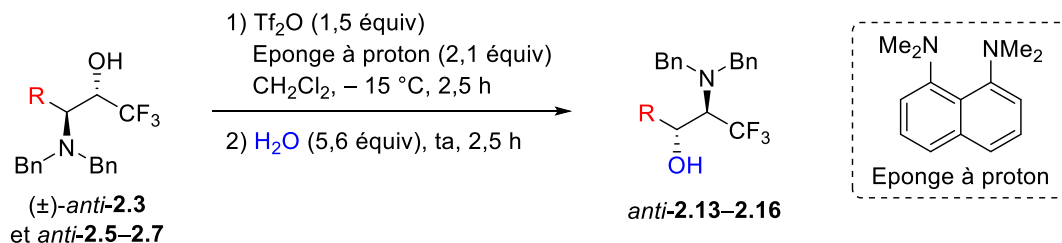
4.2.2.2. Synthèse de β -aminoalcools β -trifluorométhylés

Le réarrangement de chaque diastéréoisomère des β -aminoalcools β -trifluorométhylés **2.3** et **2.5–2.7** [Tf_2O (1,5 équiv)/éponge à proton (2,1 équiv)/– 15 °C] a été effectué en utilisant l'eau comme nucléophile.

- Réarrangement d'*anti*- β -aminoalcools α -trifluorométhylés

Le réarrangement des β -aminoalcools α -trifluorométhylés (\pm)-*anti*-**2.3** et *anti*-**2.5–2.7** optiquement actifs a permis d'obtenir les β -aminoalcools β -trifluorométhylés (\pm)-*anti*-**2.13** et *anti*-**2.14–2.16** optiquement actifs (Tableau 15). Le substrat de départ (\pm)-*anti*-**2.3** a conduit au produit racémique désiré (\pm)-*anti*-**2.13** avec un rendement de 20% probablement due à la faible réactivité du substrat, puisque seuls 20% de (\pm)-*anti*-**2.3** ont été convertis en (\pm)-*anti*-**2.13** (Tableau 15, entrée 1). Les composés (+)-*anti*-**2.5** et (–)-*anti*-**2.6** ont été convertis en produits réarrangés optiquement actifs (+)-*anti*-**2.14** et (+)-*anti*-**2.15** et ceux-ci ont été isolés avec de bons rendements qui sont respectivement de 89% et 82% (Tableau 15, entrées 2 et 3). Signalons que l'analyse par diffraction de rayons-X du composé (+)-*anti*-**2.14** nous a permis de confirmer la configuration relative et absolue des deux carbones asymétriques du produit réarrangé (Figure 19). Le produit réarrangé optiquement

enrichi (+)-*anti*-**2.16**, à partir de (+)-*anti*-**2.7**, a été isolé avec un rendement modéré de 52% et plusieurs sous-produits ont été détectés par analyse GC/MS du brut réactionnel, parmi lesquels le sous-produit **2.17** (Tableau 15, entrée 4). Ce produit, qui n'a pas pu être isolé, pourrait provenir de la déshydratation en milieu acide du produit (+)-*anti*-**2.16** via l'intermédiaire **2.J** (Schéma 106).



Entrée	(±)- <i>anti</i> - 2.3 et <i>anti</i> - 2.5–2.7	<i>anti</i> - 2.13–2.16	Rendement ^[a] <i>anti</i> - 2.13–2.16
1	 (±)- <i>anti</i> - 2.3	 (±)- <i>anti</i> - 2.13	20% ^[b]
2	 (+)- <i>anti</i> - 2.5	 (+)- <i>anti</i> - 2.14	89%
3	 (-)- <i>anti</i> - 2.6	 (+)- <i>anti</i> - 2.15	82%
4	 (+)- <i>anti</i> - 2.7	 (+)- <i>anti</i> - 2.16	52% ^[c]

^[a] Rendement isolé. ^[b] Conversion faible de 20%. ^[c] Le sous-produit d'élimination **2.17** a été observé dans l'analyse GC/MS du brut réactionnel.

Tableau 15

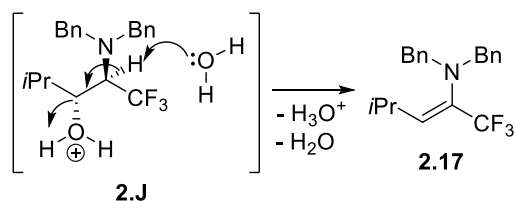


Schéma 106

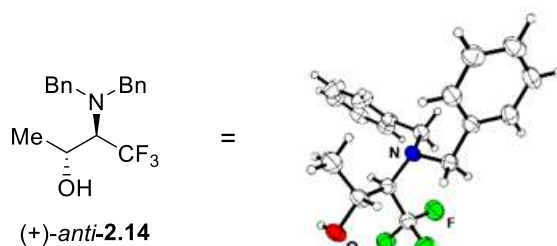


Figure 19

Afin d'éviter la formation de **2.17**, le remplacement de l'eau par le phénate de sodium (2,5 équiv) plus nucléophile que l'eau, a été réalisé (Schéma 107). Lorsque (+)-*anti*-**2.7** a été traité par du Tf₂O en présence de l'éponge à proton, puis par NaOPh, le produit réarrangé optiquement actif (–)-**2.18** a été isolé avec un rendement de 77% pour une conversion totale de (+)-*anti*-**2.7**.

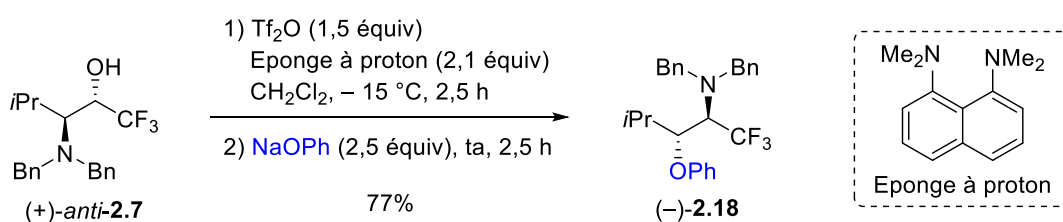
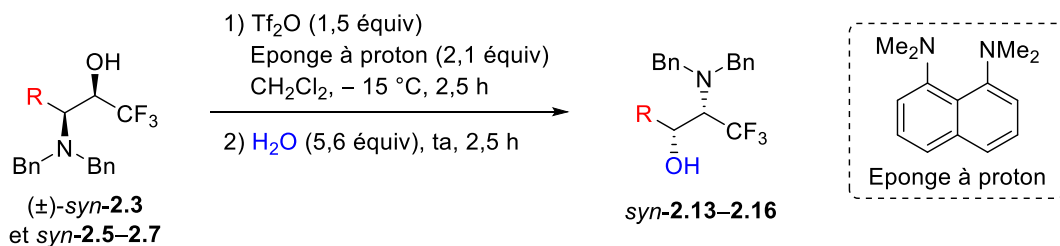


Schéma 107

- Réarrangement des *syn*- β -aminoalcools α -trifluorométhylés

Les *syn*- β -aminoalcools α -trifluorométhylés (\pm)-*syn*-**2.3** et *syn*-**2.5–2.7** ont été traités dans les mêmes conditions réactionnelles que les *anti*- β -aminoalcools α -trifluorométhylés pour conduire aux β -aminoalcools β -trifluorométhylés *syn*-**2.13–2.16** (Tableau 16). Le substrat racémique (\pm)-*syn*-**2.3** a été réarrangé en produit (\pm)-*syn*-**2.13** avec un faible rendement de 23% pour une conversion totale de (\pm)-*syn*-**2.3** (Tableau 16, entrée 1). Cependant, l'analyse GC/MS du brut réactionnel semble indiquer la présence du sous-produit d'élimination **2.19** qui n'a pas pu être isolé et, comme pour le sous-produit **2.17**, la formation de **2.19** pourrait s'expliquer par une réaction d'élimination à partir du produit réarrangé (\pm)-*syn*-**2.13** (Schéma 108). Les composés (+)-*syn*-**2.5** et (+)-*syn*-**2.6** ont été transformés en produits correspondants (–)-*syn*-**2.14** et (–)-*syn*-**2.15** avec des rendements respectifs de 78% et 63% (Tableau 16, entrée 2 et 3). Le réarrangement du composé (+)-*syn*-**2.7** a permis d'isoler le produit (–)-*syn*-**2.16** avec un rendement faible de 31% dû à l'obtention de plusieurs sous-produits, dont le sous-produit d'élimination **2.17** qui, comme précédemment, a été détecté par GC/MS mais n'a pas pu être isolé (Tableau 16, entrée 4). Signalons que les sous-produits **2.17** et **2.19** sont des énamines qui peuvent être facilement hydrolysées en trifluorométhylcétone et ces cétones doivent s'hydrater facilement pour donner des composés de type **2.K** (Schéma 108).



Entrée	(\pm)- <i>syn</i> -2.3 et <i>syn</i> -2.5–2.7	<i>syn</i> -2.13–2.16	Rendement ^[a] <i>syn</i> -2.13–2.16
1	 (\pm)- <i>syn</i> -2.3	 (\pm)- <i>syn</i> -2.13	23% ^[b]
2	 (+)- <i>syn</i> -2.5	 (-)- <i>syn</i> -2.14	78%
3	 (+)- <i>syn</i> -2.6	 (-)- <i>syn</i> -2.15	63%
4	 (+)- <i>syn</i> -2.7	 (-)- <i>syn</i> -2.16	31% ^[c]

^[a] Rendement isolé. ^[b] Le sous-produit d'élimination **2.19** a été observé dans l'analyse GC/MS du brut réactionnel. ^[c] Le sous-produit d'élimination **2.17** a été observé.

Tableau 16

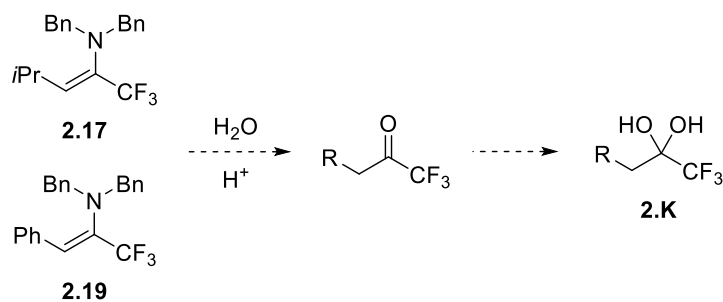


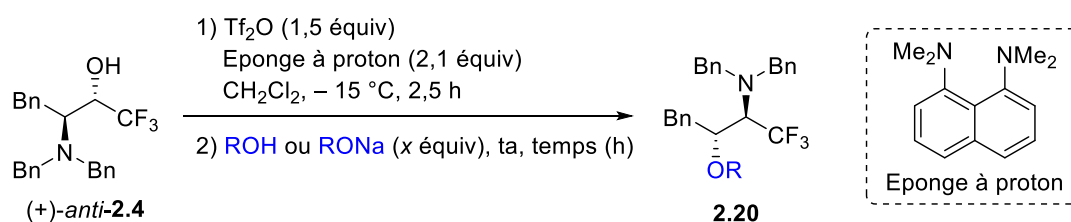
Schéma 108

4.2.3. Variation des nucléophiles

Le réarrangement du β -aminoalcool α -trifluorométhylé modèle (+)-*anti*-**2.4** a été réalisé en utilisant une variété de nucléophiles afin d'accéder à des amines acycliques α -trifluorométhylées fonctionnalisées et optiquement actives.

- Nucléophiles oxygénés

L'utilisation de nucléophiles oxygénés pour accéder aux amines α -trifluorométhylées fonctionnalisées **2.20**, à partir de (+)-*anti*-**2.4**, a été effectuée (Tableau 17). Lorsque le méthanol anhydre (5 équiv) a été utilisé, le produit (-)-**2.20a** a été isolé avec un rendement de 84% après 2,5 h à température ambiante (Tableau 17, entrée 1). Dans le cas de (+)-*anti*-**2.4**, lorsque celui-ci a été traité par l'alcool allylique (5 équiv), le produit (-)-**2.20b** a été isolé avec un rendement de 70% après 3 h (Tableau 17, entrée 2). L'utilisation du phénate de sodium (2,5 équiv) a permis d'obtenir le produit (-)-**2.20c** avec un rendement de 75% après 4 h (Tableau 17, entrée 3).



Entrée	ROH ou RONa (x équiv)	Temps (h)	Produits 2.20	Rendement ^[a]
1	MeOH (5)	2,5	 (-)- 2.20a	84%
2	 (5)	3	 (-)- 2.20b	70%
3	PhONa (2,5)	4	 (-)- 2.20c	75%

^[a] Rendements isolés.

Tableau 17

- Nucléophiles azotés

L'utilisation de nucléophiles azotés nous a permis d'accéder aux diamines trifluorométhylées **2.21** à partir de (+)-*anti*-**2.4** (Tableau 18). Quand l'ester benzylique de la (*S*)-proline (2,5 équiv) a été utilisé comme nucléophile, le produit réarrangé correspondant (-)-**2.21a** a été isolé avec un rendement de 68% après 3,5 h (Tableau 18, entrée 1). L'utilisation de la morpholine (2,8 équiv) comme nucléophile a permis d'isoler la diamine correspondante (-)-**2.21b** avec un rendement de 80%, ainsi que le sous-produit **2.22** qui a été isolé avec un rendement de 10% après 4 h (Tableau 18, entrée 2). Le sous-produit **2.22** serait issu de l'ouverture de l'aziridinium intermédiaire par l'élimination d'un proton benzylique, probablement due à la basicité de la morpholine qui induirait une élimination de façon concomitante à l'attaque du nucléophile sur l'aziridinium. Le réarrangement de (+)-*anti*-**2.4** impliquant l'aniline (2,7 équiv) a permis d'isoler le produit (+)-**2.21c** avec un excellent rendement de 95% après 3 h à température ambiante (Tableau 18, entrée 3). Le trifluoroacétamide de sodium (2,5 équiv) en solution dans le THF (0,45 M) ne semble pas être assez nucléophile car le produit désiré (-)-**2.21d** a été isolé avec un rendement de 21%, pour une conversion totale du substrat (+)-*anti*-**2.4**, après 4 h de réaction (Tableau 18, entrée 4). Dans cet exemple, les sous-produits **2.22** et **2.23** ont été détectés par analyse GC/MS du brut réactionnel, mais ils n'ont pas pu être isolés (Figure 20). Notons que dans le trifluoroacétamide de sodium, l'atome d'oxygène peut également être nucléophile. L'aziridinium **2.1** a été attaqué par l'oxygène du trifluoroacétamide pour former l'imine **2.L** et, après hydrolyse, le composé **2.23** est formé (Schéma 109).

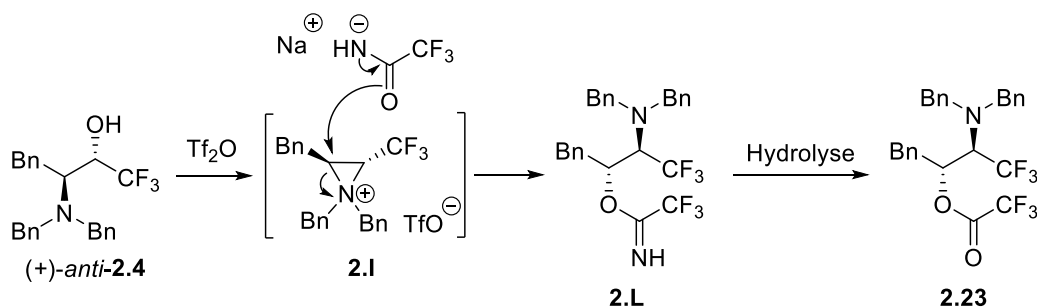
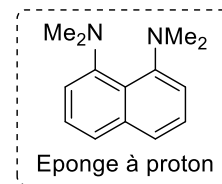
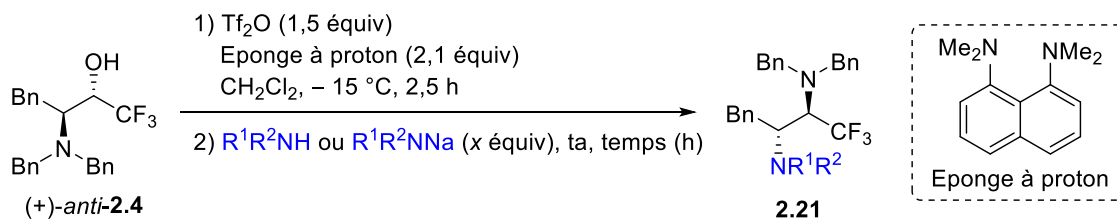


Schéma 109

L'utilisation du pyrazolide de sodium (0,5 M/THF, 3 équiv) en tant que nucléophile azoté hétérocyclique a permis d'obtenir le produit correspondant (+)-**2.21e** avec un excellent rendement de 95% après 3,5 h de réaction (Tableau 18, entrée 5).



Entrée	$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ ou $\text{R}^1\text{R}^2\text{NNa}$ (x équiv)	Temps (h)	Produits 2.21	Rendement ^[a]
1	 (2,5)	3,5	 (-)-2.21a	68%
2	 (2,8)	4	 (-)-2.21b	80% ^[b]
3	PhNH_2 (2,7)	3	 (+)-2.21c	95%
4	NaNHCOCF_3 (0,45 M/THF) (2,5)	4	 (-)-2.21d	21% ^{[b],[c]}
5	 (0,5 M/THF) (3)	3,5	 (+)-2.21e	95%

^[a] Rendement isolé. ^[b] Le sous-produit d'élimination **2.22** été isolé. ^[c] Le sous-produit **2.23** été observé.

Tableau 18

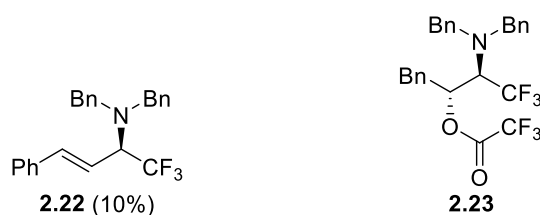
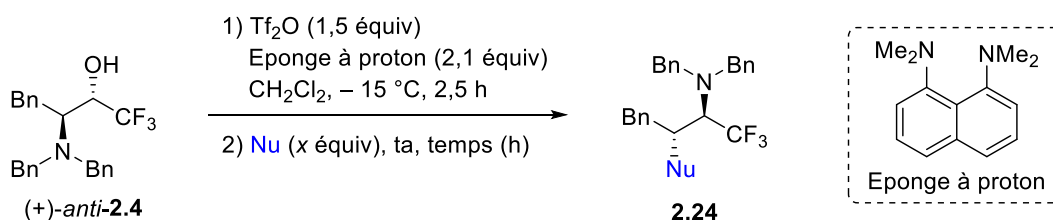


Figure 20

- Autres nucléophiles

D'autres nucléophiles ont été utilisés pour réaliser le réarrangement de (+)-*anti*-**2.4** afin d'accéder à diverses amines α -trifluorométhylées optiquement actives **2.24** (Tableau 19). Lorsque l'éthanethiol (2,5 équiv) a été utilisé, le produit correspondant (–)-**2.24a** a été isolé avec un rendement de 75% après 4 h de réaction (Tableau 19, entrée 1). L'utilisation d'un bromure (3 équiv) et d'un hydrure (2,5 équiv) comme nucléophiles ont permis de former les produits (–)-**2.24b** et (–)-**2.24c** avec des rendements respectifs de 80% et 90% (Tableau 19, entrées 2 et 3). L'utilisation de nucléophiles carbonés tels que le *n*-butylcyanocuprate de lithium (0,15 M/Et₂O, 3,7 équiv) et le cyanure de tétrabutylammonium (2,8 équiv) a conduit aux produits (–)-**2.24d** et (–)-**2.24e** correspondants avec des rendements équivalents de 60% après 3 h de réaction (Tableau 19, entrées 4 et 5).



Entrée	Nu (x équiv)	Temps (h)	Produits 2.24	Rendement ^[a]
1	EtSH (2,5)	4	 (–)- 2.24a	75%
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBr (3)	3	 (–)- 2.24b	80%
3	<i>n</i> -Bu ₄ NBH ₄ (2,5)	5	 (–)- 2.24c	90%
4	<i>n</i> -BuCu(CN)Li (0,15 M/Et ₂ O) (3,7)	3	 (–)- 2.24d	60%
5	<i>n</i> -Bu ₄ NCN (2,8)	3	 (–)- 2.24e	60%

^[a] Rendement isolé.

Tableau 19

4.3. Transformation des produits obtenus

4.3.1. Hydrogénolyse

Afin de déprotéger les amines substituées par des groupements benzyle, nous avons opté pour une hydrogénolyse sous 1 atm de H₂, catalysée par Pd/C (20 mol %) dans le méthanol. Afin d'éviter les problèmes de volatilité, la réaction d'hydrogénolyse a été réalisée sur les composés (–)-**2.18** et (–)-**2.20c**. Lorsque le composé (–)-**2.18** a été soumis à l'hydrogénolyse, l'amine primaire α-trifluorométhylée (+)-**2.25** a été isolée avec un rendement de 86% après 48 h de réaction (Schéma 110).

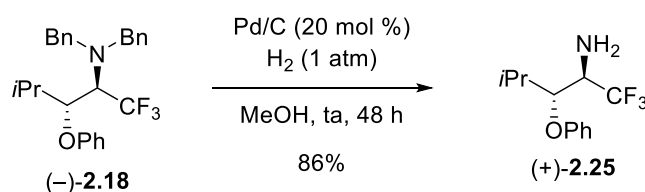


Schéma 110

L'hydrogénolyse de l'amine α-trifluorométhylée (–)-**2.20c** a permis d'obtenir l'amine primaire (+)-**2.26** avec un rendement modéré de 45% après 96 h de réaction (Schéma 111). Signalons que des sous-produits sont formés au cours de la réaction, dont l'amine N-méthylée **2.27**, qui a été isolée avec un rendement de 11%. Il est difficile d'expliquer la formation de **2.27**, nous pouvons supposer que du méthanol se serait transformée en formaldéhyde, puis une amination réductrice du produit (+)-**2.26** aurait pris place.

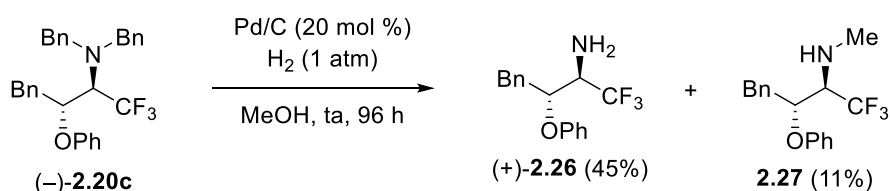


Schéma 111

4.3.2. Couplage peptidique

Après avoir montré que les amines α-trifluorométhylées N,N-dibenzylées optiquement actives pouvaient être déprotégées, nous avons tenté d'impliquer l'amine libre α-trifluorométhylée (+)-**2.29** dans un couplage peptidique avec la L-alanine N-protégée (N-Cbz-L-Ala) (Schéma 112). Le produit (+)-**2.29** a été préparé en deux étapes à partir du substrat (–)-*anti*-**2.6** qui possède un substituant isobutyle. Ainsi, le réarrangement dans les conditions habituelles [Tf₂O (1,5 équiv)/éponge à proton (2,1 équiv)]/– 15 °C] a été réalisé à partir de (–)-*anti*-**2.6** en utilisant le phénate de sodium (2,5 équiv) comme nucléophile pour conduire au produit (–)-**2.28** avec un rendement de 71%.

L'hydrogénolyse du produit (–)-**2.28** a permis d'obtenir l'amine primaire(+)-**2.29** correspondante avec un rendement de 61%.

Le couplage peptidique entre l'amine α-trifluorométhylée optiquement active (+)-**2.29** et la L-alanine N-protégée (N-Cbz-L-Ala) a été réalisé selon les conditions réactionnelles décrites par Koksch *et al.* pour synthétiser des peptides incorporant des acides aminés α-trifluorométhylés. Ce couplage a été réalisé en utilisant la N-méthylmorpholine (1,1 équiv) comme base et le chloroformiate d'isobutyle (1,1 équiv) dans l'acétate d'éthyle.¹⁵³ La réaction a été réalisée à – 15 °C dans un premier temps puis la température a été remontée à température ambiante. Le dipeptide (–)-**2.30** a été isolé avec un rendement de 58% (Schéma 112). Signalons que le couplage peptidique a lieu par l'activation de l'acide carboxylique de la L-alanine N-protégée (N-Cbz-L-Ala) par le chloroformiate d'isobutyle qui génère *in situ* l'anhydride mixte **2.M**, intermédiaire très réactif vis-à-vis des amines, ce qui permet d'obtenir le dipeptide à partir de (+)-**2.29**.

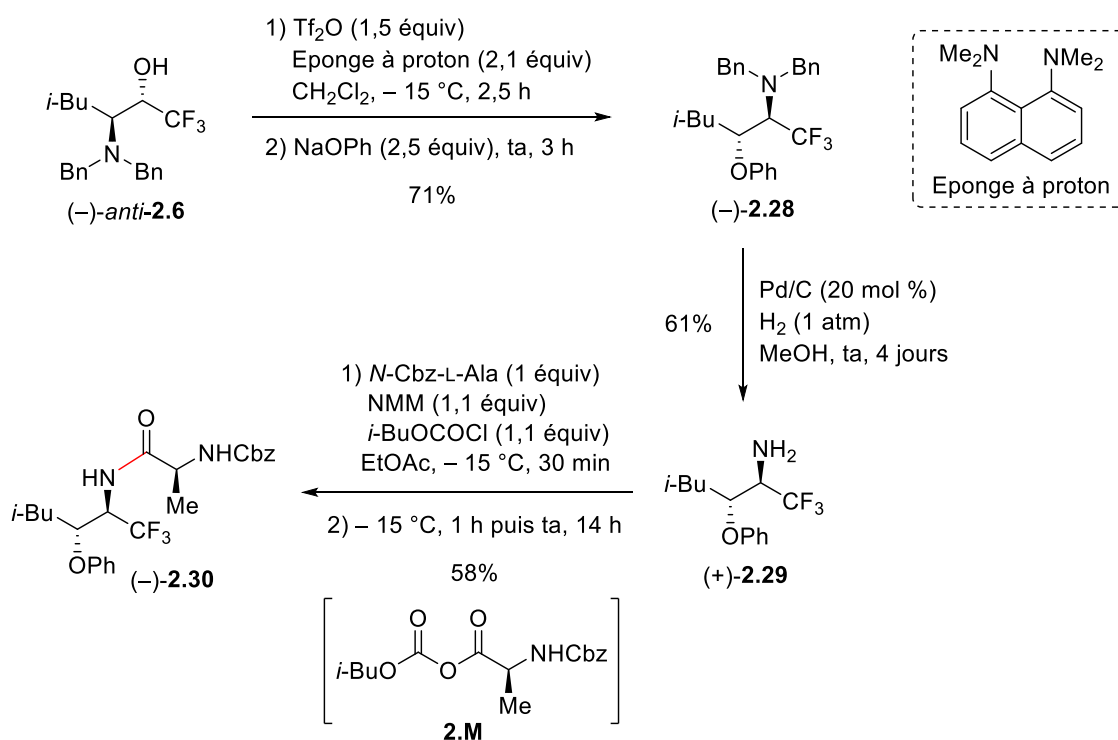
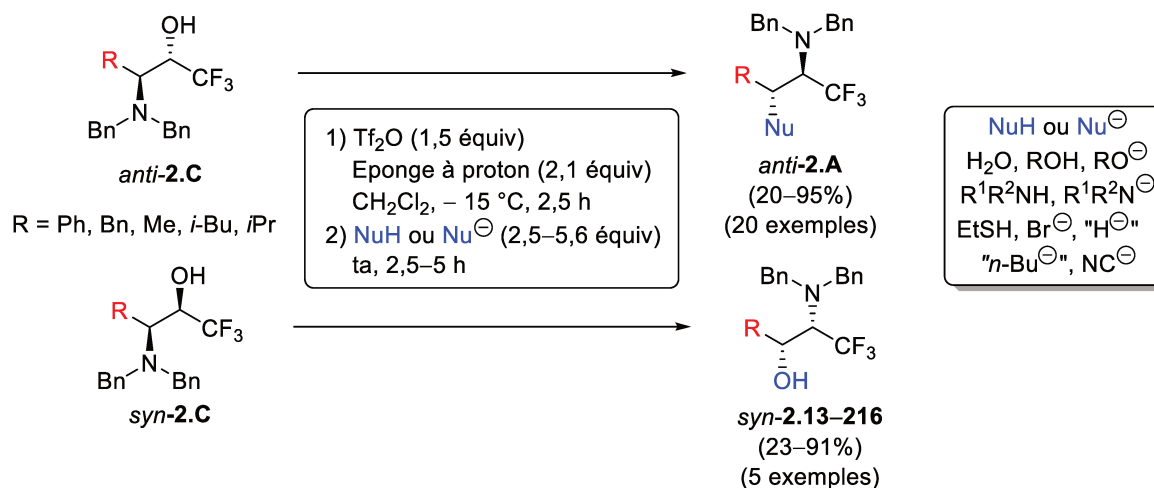


Schéma 112

¹⁵³ Koksch, B.; Sewald, N.; Hofmann, H.-J.; Burger, K.; Jakubke, H.-D. *J. Pept. Sci.* **1997**, *3*, 157–167.

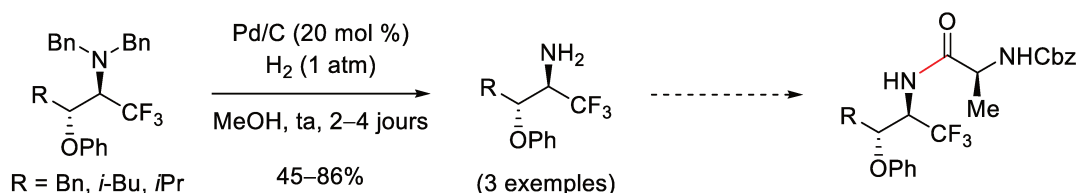
5. Conclusion

L'étude du réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés, *via* un intermédiaire aziridinium selon la stratégie établie au laboratoire, a permis d'accéder à divers β -aminoalcools β -trifluorométhylés et à une variété d'amines α -trifluorométhylées acycliques et énantio-enrichies. Une ouverture régiosélective de l'aziridinium a lieu avec une rétention de la configuration relative, ce qui permet d'accéder aux amines α -trifluorométhylées acycliques *anti*-**2.A** et *syn*-**2.13–2.16** stéréosélectivement à partir des substrats de départ respectivement *anti*-**2.C** et *syn*-**2.C** (Schéma 113). De plus, la synthèse des β -aminoalcools α -trifluorométhylés de départ optiquement actifs **2.C** comporte seulement deux étapes simples à partir de β -aminoalcools *N*-dibenzylés peu onéreux issus du fond chiral naturel. Ce réarrangement est donc efficace.



Sch\u00e9ma 113

Afin de montrer le potentiel synth\u00e9tique des amines α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9es acycliques optiquement enrichies synth\u00e9tis\u00e9es, l'hydrog\u00e9nolyse du groupement benzyle sur l'azote a permis de conduire aux amines primaires correspondantes. Ces amines libres permettent d'acc\u00e9der, par couplage peptidique, \u00e0 des dipeptides trifluorom\u00e9thyl\u00e9s, ce qui peut avoir une importance en chimie m\u00e9dicinale pour \u00e9tudier l'activit\u00e9 de (poly)peptides trifluorom\u00e9thyl\u00e9s par rapport aux (poly)peptides non fluor\u00e9s (Sch\u00e9ma 114).



Sch\u00e9ma 114

6. Perspectives

En vue d'une application en chimie médicinale, il serait intéressant d'approfondir le potentiel synthétique du réarrangement en utilisant des β -aminoalcools α -trifluorométhylés optiquement actifs possédant des substituants fonctionnalisés ou des nucléophiles plus complexes (Schéma 115). Une fois déprotégées et incorporées dans des peptides, les amines α -trifluorométhylées substituées par des alcools, des thiols, des amines, des amides ou par des noyaux (hétéro)aromatiques (en position benzylique) pourraient effectuer des interactions avec des récepteurs enzymatiques. L'étude de ces interactions pourrait permettre de concevoir de nouvelles molécules bioactives. La présence du groupement azide sur les amines α -trifluorométhylées serait utile pour marquer les protéines par chimie «click». De plus, des peptides incorporant des amines α -trifluorométhylées substituées par des bases nucléiques, telles que l'adénine et la cytosine, pourraient permettre d'interagir avec l'ADN ou l'ARN par liaisons hydrogène. Enfin, l'introduction d'un sucre pour obtenir des amines α -trifluorométhylées glycosylées pourrait être intéressante car le motif glycosyle joue un rôle dans l'activité biologique de certaines molécules.

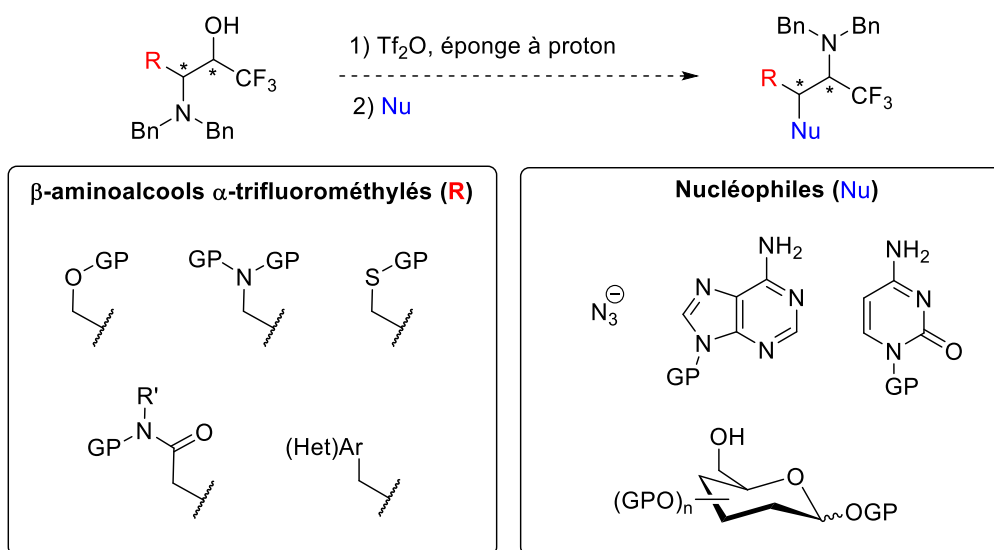


Schéma 115

CHAPITRE 2

Partie Expérimentale

1. General information	185
2. Preparation of the starting materials	186
a. Synthesis of <i>N,N</i> -dibenzylaminoalcohols.....	186
b. Swern oxidation	187
c. Trifluoromethylation reaction.....	190
3. Treatment with DAST	200
4. Rearrangement of β amino-α-trifluoromethyl alcohols	205
5. Hydrogenolysis of benzyl groups	232
6. Application to a peptidic coupling	235

1. General information

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise specified. Flasks were oven-dried at 120 °C and cooled under argon prior to use. CH₂Cl₂ was distilled over calcium hydride, THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone prior to use. All other commercially available chemicals were used directly without purification.

¹H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS) or residual protonated solvents (TMS: $\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm, CHCl₃: $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm). The multiplicity is designated by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, pent = quintet, hex = hextuplet, hept = heptuplet m = multiplet, br = broad, app = apparent. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz). ¹⁹F spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 376 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz). ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to the solvent as an internal indicator (CDCl₃ δ 77.16 ppm). The number of protons present on each carbon, as deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbons, CH₂ = secondary carbons, CH₃ = primary carbons. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz).

TLCs were performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (254 nm), and by treatment with a solution of KMnO₄/K₂CO₃/AcOH/H₂O or with a solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating. Flash column chromatography was performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRTF). The samples were prepared as neat films or as fine powders and the wave numbers are reported 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 by the Centre Regional de Microanalyse (Sorbonne University, Campus Pierre et Marie Curie, Paris, France).

Melting points were determined on a Büchi Melting Point M-560 apparatus with open capillaries.

Optical rotations were measured with an Anton Paar Polarimeter MCP 100 in a 10 cm cell. The concentrations indicated are in g/100mL.

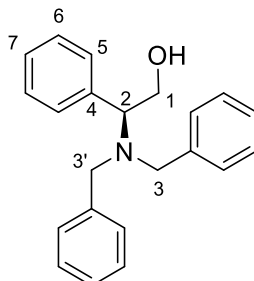
The enantiomeric ratios were determined by supercritical fluid chromatography (SFC) on a chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus, MeOH was used as polar eluent.

The numbering of atoms used for signals attribution was given arbitrarily.

2. Preparation of the starting materials

a. Synthesis of *N,N*-dibenzylaminoalcohols

(*S*)-2-(Dibenzylamino)-2-phenylethan-1-ol (**2.1a**)¹⁵⁴



Formula: C₂₂H₂₃NO **MW=** 317,43 g.mol⁻¹

A mixture of (*S*)-(+)-2-phenylglycinol (500 mg, 3.57 mmol, 1.0 equiv), benzyl bromide (0.92 mL, 7.5 mmol, 2.1 equiv), K₂CO₃ (997 mg, 7.14 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous MeCN (18 mL) was heated at 60 °C for 3 h. The solid was filtered and rinsed with CH₂Cl₂ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (PE/EtOAc = 95:5 then 80:20) to afford **2.1a** (799 mg, 2.52 mmol, 70%) as a colorless viscous oil.

IR (neat): ν_{\max} 3439, 3061, 3028, 2931, 2886, 1602, 1494, 1453, 1409, 1317, 1250, 1130, 1086, 1027, 912, 872, 747, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44–7.37 (m, 3H, H₅ and H₇), 7.35–7.33 (m, 8H, H_{Ar}), 7.28–7.25 (m, 4H, H₆ and H_{Ar}), 4.14 (t, J = 10.6 Hz, 1H, H_{1'}), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H₂), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H_{3'}), 3.61 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H, H₁), 3.14 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₃), 3.03 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.2 (2 x C, C_{Ar}), 135.2 (C, C₄), 129.5 (2 x CH, C₅), 129.1 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (2 x CH, C₆), 128.2 (CH, C₂), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 63.1 (CH, C₂), 60.6 (CH₂, C₁), 53.6 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 286 ([M–CH₂OH]⁺, 47), 194 (4), 181 (6), 118 (3), 91 (100), 77 (2), 65 (9).

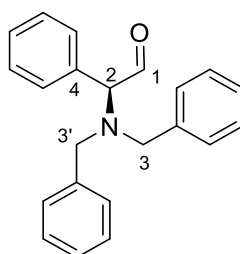
¹⁵⁴ Chong, H.-S.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5912–5915.

b. Swern oxidation

General procedure^{150a}

To a stirred solution of oxalyl chloride (1.24 equiv) in CH₂Cl₂ (*c* = 0.49 M) at –78 °C was added DMSO (2.58 equiv). After 15 min, a solution of *N,N*-dibenzyl aminoalcohols **2.1** (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (*c* = 0.4 M) was added. After 30 min, Et₃N (2.63 equiv) was added and the resulting mixture was then partitioned between CH₂Cl₂ and saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic phase was separated and was dried over Na₂SO₄ and then concentrated under reduced pressure to yield aldehydes **2.2** that were used without further purification in the next step to avoid epimerization. The spectral data of aldehydes **2.2** are in agreement with those reported in the literature.

(S)-2-(Dibenzylamino)-2-phenylacetaldehyde (2.2a)^{150a}



Formula: C₂₂H₂₁NO **MW=** 315.42 g.mol⁻¹

Compound **2.2a** was synthesized from (*S*)-2-(dibenzylamino)-2-phenylethan-1-ol **2.1a** (868.4 mg, 2.41 mmol) as a colorless oil (704.6 mg, 2.23 mmol, 93%).

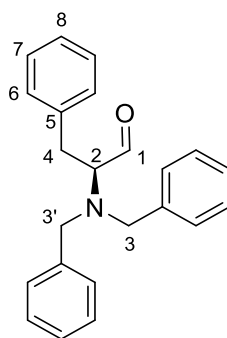
IR (neat): ν_{\max} 3061, 3030, 2924, 2810, 1700, 1670, 1644, 1599, 1495, 1452, 1385, 1312, 1259, 1174, 1076, 1027, 978, 747, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁), 7.39–7.19 (m, 15H, H_{Ar} and H_{Ph}), 4.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 3.83 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, H_{3'}), 3.42 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 200.6 (CH, C₁), 138.5 (2 x C, C_{Ar}), 129.9 (2 x CH, C_{Ph}), 129.1 (4 x CH, C_{Ar}), 129.0 (2 x CH, C_{Ph}), 128.5 (CH, C_{Ph}), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 74.3 (CH, C₂), 57.7 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 286 ([M⁺–CHO], 40), 194 (4), 181 (7), 91 (100), 65 (11).

(S)-2-(Dibenzylamino)-3-phenylpropanal (2.2b)^{150a}



Formula: C₂₃H₂₃NO **MW=** 329.44 g.mol⁻¹

Compound **2.2b** was synthesized from commercially available *N,N*-dibenzyl-L-phenylalaninol **2.1b** (1.3 g, 4.0 mmol) as a colorless oil (1.2 g, 3.75 mmol, 94%).

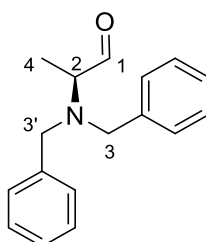
IR (neat): ν_{\max} 3062, 3028, 2923, 2849, 2806, 1722, 1673, 1637, 1600, 1495, 1453, 1367, 1269, 1177, 1119, 1074, 1028, 979 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.72 (s, 1H, H₁), 7.32–7.18 (m, 13H, H_{Ar}, H₇ and H₈), 7.16–7.14 (m, 2H, H₆), 3.82 (d, $J_{AB} = 13.7$ Hz, 2H, H_{3'}), 3.67 (d, $J_{AB} = 13.7$ Hz, 2H, H₃), 3.56 (dd, $J = 7.1, 6.4$ Hz, 1H, H₂), 3.14 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H, H_{4'}), 3.14 (dd, $J = 13.9, 6.1$ Hz, 1H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 202.4 (CH, C₁), 139.3 (C, C₅), 139.0 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (2 x CH, C₆), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (2 x CH, C₇), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C₈), 68.6 (CH, C₂), 54.9 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}), 30.2 (CH₂, C₄).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 329 (M⁺, 0.1), 301 (11), 300 (45), 210 (10), 91 (100), 65 (11).

(S)-2-(Dibenzylamino)propanal (2.2c)^{150a}



Formula: C₁₇H₁₉NO **MW=** 253.35 g.mol⁻¹

Compound **2.2c** was synthesized from commercially available (*S*)-(+)-2-(dibenzylamino)-1-propanol **2.1c** (900 mg, 3.49 mmol) as a colorless oil (835.8 mg, 3.30 mmol, 95%).

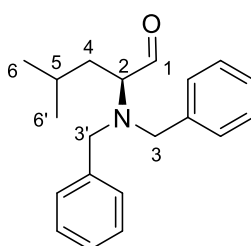
IR (neat): ν_{\max} 3062, 3028, 2977, 2807, 1726, 1602, 1494, 1453, 1378, 1325, 1247, 1153, 1075, 1028, 975, 909 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.73 (s, 1H, H₁), 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.34–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.27–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 3.73 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H_{3'}), 3.57 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H₃), 3.33 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 204.6 (CH, C₁), 139.1 (2 x C, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 63.0 (CH, C₂), 55.1 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}), 6.9 (CH₃, C₄).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 253 (M⁺, 0.03), 225 ([M⁺+1-[•]CHO]), 224 ([M⁺-[•]CHO], 54), 181 (13), 132 (5), 91 (100), 65 (17).

(S)-2-(Dibenzylamino)-4-methylpentanal (2.2d)^{150a}



Formula: C₂₀H₂₅NO **MW=** 295.43 g.mol⁻¹

Compound **2.2d** was synthesized from commercially available *N,N*-dibenzyl-L-leucinol **2.1d** (693 mg, 2.33 mmol) as a cloudy colorless oil (578.2 mg, 1.96 mmol, 84%).

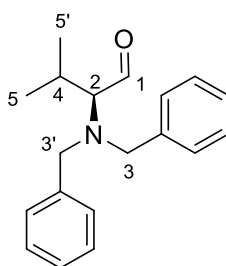
IR (neat): *ν*_{max} 3063, 3028, 2955, 2928, 2868, 2805, 1726, 1678, 1603, 1494, 1454, 1366, 1206, 1145, 1075, 1028, 975 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.75 (s, 1H, H₁), 7.39–7.36 (m, 4H), 7.34–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.27–7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 3.78 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H_{3'}), 3.70 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H₃), 3.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₂), 1.71 (dt_{app}, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H, H_{4'}), 1.61 (dt_{app}, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H, H₄), 1.49 (m, 1H, H₅), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{6'}), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 204.2 (CH, C₁), 139.5 (2 x C, C_{Ar}), 129.0 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 65.0 (CH, C₂), 54.9 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}), 33.2 (CH₂, C₄), 25.4 (CH, C₅), 22.8 (CH₃, C_{6'}), 22.6 (CH₃, C₆).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 295 (M⁺, 0.01), 266 ([M⁺-[•]CHO], 56), 181 (9), 91 (100), 65 (9).

(S)-2-(Dibenzylamino)-3-methylbutanal (2.2e)^{150a}



Formula: C₁₉H₂₃NO **MW=** 281.18 g.mol⁻¹

Compound **2.2e** was synthesized from commercially available (*S*)-2-(*N,N*-dibenzylamino)-3-methylbutanol **2.1e** (1.3 g, 4.14 mmol) as a brown oil (1.3 g, 3.96 mmol, 96%).

IR (neat): ν_{\max} 3029, 2960, 2929, 2804, 1715, 1676, 1602, 1495, 1454, 1367, 1245, 1204, 1142, 1106, 1074, 1028, 975, 745, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₁), 7.38–7.30 (m, 8H, H_{Ar}), 7.26–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 4.02 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 2H, H_{3'}), 3.71 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 2H, H₃), 2.72 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H₂), 2.28 (m, 1H, H₄), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{5'}), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 205.3 (CH, C₁), 139.4 (2 x C, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.3 (2 x CH, C_{Ar}), 71.7 (CH, C₂), 54.7 (2 x CH₂, C₃ and C_{3'}), 26.2 (CH, C₄), 20.3 (CH₃, C_{5'}), 20.0 (CH₃, C₅).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 281 (M⁺, 0.03), 252 ([M⁺ - *CHO], 53), 210 (6), 181 (11), 91 (100), 65 (11).

c. Trifluoromethylation reaction

General procedure¹⁵⁵

To a stirred solution of the *N,N*-dibenzylaminoaldehydes **2.2** (1.0 equiv) in THF (c = 0.2 M) at 0 °C was added TMSCF₃ (2.0 equiv). A solution of TBAF (1 M in THF, 2.0 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at rt. After 19 h, the solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL) and stirred for another 30 min. The solution was concentrated under reduced pressure and diluted in CH₂Cl₂. Both layers were separated and the aqueous phase was extracted once with CH₂Cl₂. The organic layer was washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column

¹⁵⁵ Ryu, J. H.; Kim, S. A.; Ryu, R. H.; Kim, J. S.; Kim, N. H.; Han, H. Y.; Kim, Y. H.; Youn, W.-N.; Lee, Y.-J.; Son, H. J.; Lee, B.-Y.; Park, S. H.; Lee, J.-Y.; Lee, H. J.; Jung, H. C.; Shin, Y. A.; Lee, J. A.; Lee, B. R.; Sa, J. H. **2011** (WO 2011/139107).

chromatography (PE/EtOAc) to afford both diastereoisomers of the products *anti*-**2.3**–**2.7** and *syn*-**2.3**–**2.7**. The *anti/syn* ratio was determined by analysis of ¹⁹F NMR spectra of the crude. The spectral data of compounds **2.3**–**2.7** are in agreement with those reported in the literature. However, for some compounds, the signal of the “CF₃” group is not visible in the ¹³C NMR spectra.

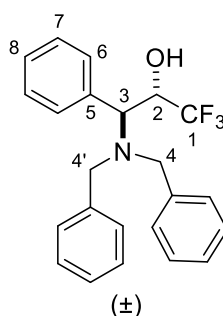
(3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ol (**2.3**)

Compound **2.3** was synthesized from (*S*)-2-(dibenzylamino)-2-phenylacetaldehyde **2.2a** (697 mg, 2.21 mmol) as a mixture of two diastereoisomers in a ratio *anti/syn* = 50:50 determined from the ¹⁹F NMR spectrum of the crude. Due to a racemization of the aldehyde **2.2a** during the reaction, each diastereoisomer is racemic. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded (±)-*anti*-**2.3** (213.9 mg, 0.55 mmol, 25%) as a viscous colorless oil and (±)-*syn*-**2.3** (302.2 mg, 0.78 mmol, 35%) as a viscous orange oil.

For the crude:

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 74.40 (3 x F, CF₃, *anti*), – 76.04 (3 x F, CF₃, *syn*).

(±)-(2*S*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ol [(±)-*anti*-**2.3**]^{150b}



Formula: C₂₃H₂₂F₃NO **MW=** 385.43 g.mol⁻¹

IR (neat): ν_{\max} 3063, 3029, 2932, 2840, 1602, 1495, 1454, 1376, 1275, 1164, 1138, 1078, 1029, 969, 910, 839, 745, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48–7.38 (m, 7 H, H_{Ar}), 7.34–7.23 (m, 8 H, H_{Ar}), 4.66 (m, 1H, H₂), 4.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₃), 3.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, H_{4'}), 3.12 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, H₄), 1.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH).

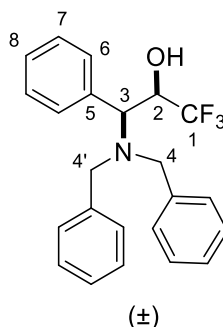
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.9 (2 x C, C_{Ar}), 132.6 (C, C₅), 130.2 (2 x CH, C₆), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (2 x CH, C₇), 128.53 (4 x CH, C_{Ar}), 128.50 (CH, C₈), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 125.0 (d_{app}, *J* = 282.9 Hz, C, C₁)*, 70.3 (q, *J* = 29.3 Hz, CH, C₂), 63.1 (CH, C₃), 54.9 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}).

(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 74.86 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 385 (M^{+} , 0.03), 286 (53), 194 (4), 181 (7), 91 (100), 65 (8).

(±)-(2R,3S)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ol [(±)-*syn*-2.3]^{150b}



Formula: C₂₃H₂₂F₃NO **MW=** 385.43 g.mol⁻¹

IR (neat): ν_{\max} 3064, 3030, 2928, 2849, 1603, 1495, 1454, 1364, 1268, 1169, 1143, 1105, 1029, 959, 912, 884, 750, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49–7.43 (m, 3 H, H_{Ar}), 7.38–7.34 (m, 4 H, H_{Ar}), 7.31–7.25 (m, 8 H, H_{Ar}), 5.27 (br s, 1H, OH), 4.55 (dq, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H, H₂), 3.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H₃), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H, H_{4'}), 3.07 (d, J = 13.2 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.6 (2 x C, C_{Ar}), 132.2 (C, C₅), 129.9 (2 x CH, C₆), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 129.0 (4 x CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C₈), 128.6 (2 x CH, C₇), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 126.4 (s_{app}, C, C₁)*, 67.6 (q, J = 29.7 Hz, CH, C₂), 61.2 (CH, C₃), 53.6 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}).

(*) only one intense signal of the quadruplet is visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 75.05 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 385 (M^{+} , 0.03), 286 (51), 196 (4), 181 (7), 91 (100), 65 (9).

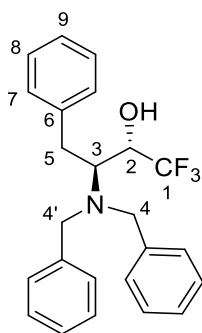
(3S)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (2.4)

Compound **2.4** was synthesized from (*S*)-2-(dibenzylamino)-3-phenylpropanal **2.2b** (655 mg, 1.99 mmol) as a mixture of two diastereoisomers in a ratio *anti/syn* = 79:21 determined from the ¹⁹F NMR spectrum of the crude. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 then 95:5) afforded (+)-*anti*-**2.4** (416.6 mg, 1.04 mmol, 52%) as a white solid (from hexane/EtOAc) and (+)-*syn*-**2.4** (155.7 mg, 0.39 mmol, 20%) as a beige solid (from hexane).

For the crude:

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 75.57 (3 x F, CF₃, *syn*), – 75.94 (3 x F, CF₃, *anti*).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol [(+)-*anti*-2.4]^{150b}



Formula: C₂₄H₂₄F₃NO **MW=** 399.46 g.mol⁻¹

mp = 106–108 °C.

[α]_D²⁵ + 8.7 (c 0.31, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3065, 3030, 2935, 2803, 1605, 1497, 1456, 1349, 1273, 1167, 1142, 1112, 1031, 979, 905, 867, 745, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.27–7.09 (m, 15 H, H_{Ar} and H₇₋₉), 4.21 (m, 1H, H₂), 3.80 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 2H, H_{4'}), 3.55 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 2H, H₄), 3.35 (m, 1H, H₃), 3.09 (dd, J_{AB} = 14.3, 9.4 Hz, 1H, H_{5'}), 2.90 (dd, J_{AB} = 14.3, 5.3 Hz, 1H, H₅), 2.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.2 (C, C₅), 138.9 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (2 x CH, C₇), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (6 x CH, C_{Ar} and H₈), 127.3 (2 x CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C₉), 125.4 (d_{app}, J = 283.3 Hz, C, C₁)*, 68.4 (q, J = 29.7 Hz, CH, C₂), 59.1 (CH, C₃), 54.6 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 31.8 (CH₂, C₅).

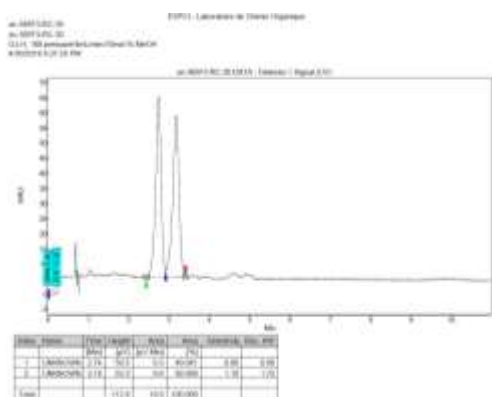
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 75.64 (3 x F, CF₃ (C₁)).

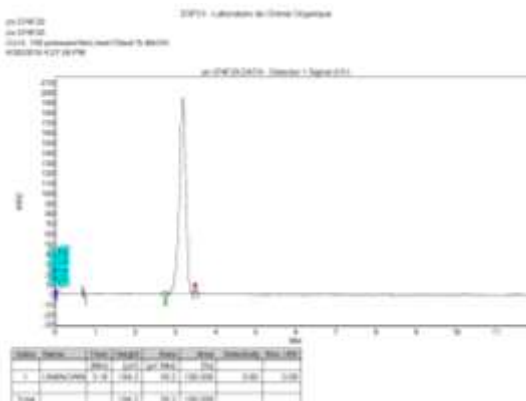
MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 308 ([M⁺–•CH₂Ph], 26), 300 (12), 181 (4), 91 (100), 65 (6).

The enantiomeric excess of (+)-*anti*-2.4 (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO₂/MeOH = 90:10, detection at 210 nm).

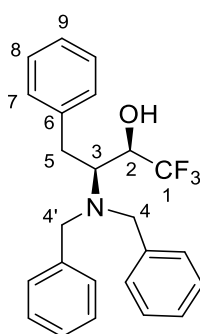
(±)-*anti*-**2.4** :¹⁵⁶



(+)-*anti*-**2.4** :



(+)-**(2*R*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol** [(+)-*syn*-**2.4**]^{150b}



Formula: C₂₄H₂₄F₃NO MW= 399.46 g.mol⁻¹

mp = 81–83 °C.

[α]_D²⁵ + 28.1 (c 0.19, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3063, 3029, 2929, 2856, 1603, 1496, 1454, 1366, 1271, 1200, 1162, 1135, 1098, 1029, 964, 904, 860, 749, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.09 (m, 15 H, H_{Ar} and H₇₋₉), 5.16 (br s, 1H, OH), 3.84–3.79 (m, 3H, H_{4'} and H₃), 3.38–3.36 (m, 3H, H₄ and H₂), 3.12 (dd, J_{AB} = 14.6, 9.7 Hz, 1H, H_{5'}), 2.97 (dd, J_{AB} = 14.6, 3.8 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.1 (C, C₅), 137.7 (2 x C, C_{Ar}), 129.5 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 129.0 (2 x CH, C₈), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C₉), 69.4 (q, J = 29.6 Hz, CH, C₂), 58.0 (CH, C₃), 54.2 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 34.5 (CH₂, C₅).

CF₃ is not visible.

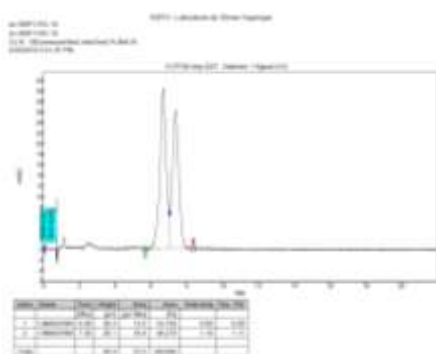
¹⁵⁶ Compounds (±)-*anti*-**2.4** and (±)-*syn*-**2.4** were synthesized from (±)-**2.2b** according to the general procedure of the trifluoromethylation (described above).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) : δ – 75.59 (3 x F, CF_3 (C_1)).

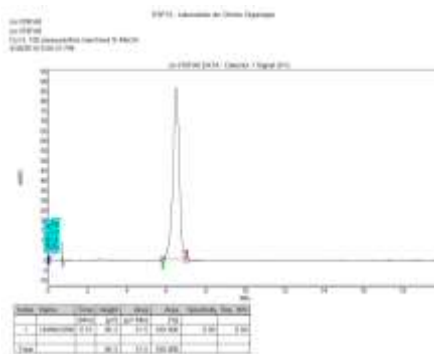
MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 308 ($[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{Ph}]$, 30), 300 (12), 181 (4), 91 (100), 65 (7).

The enantiomeric excess of (+)-*syn*-**2.4** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 95:5, detection at 210 nm).

(\pm)-*syn*-**2.4** :¹⁵⁶



(+)-*syn*-**2.4** :



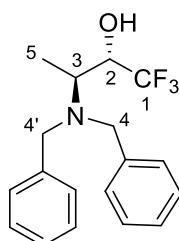
(3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (**2.5**)

Compound **2.5** was synthesized from (*S*)-2-(dibenzylamino)propanal **2.2c** (413 mg, 1.63 mmol) as a mixture of two diastereoisomers in a ratio *anti*/*syn* = 79:21 determined from the ^{19}F NMR spectrum of the crude. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 and 95:5) afforded (+)-*anti*-**2.5** (350.6 mg, 1.08 mmol, 67%) as a colorless oil and (+)-*syn*-**2.5** (92.1 mg, 0.28 mmol, 18%) as a colorless oil.

For the crude:

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ –75.96 (3 x F, CF_3 , *syn*), –76.02 (3 x F, CF_3 , *anti*).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol [(+)-*anti*-**2.5**]^{150b}



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$ MW= 323.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24.2$ (c 0.19, CHCl_3).

IR (neat): ν_{\max} 3416, 3064, 3029, 2991, 2942, 2806, 1602, 1494, 1453, 1367, 1326, 1273, 1152, 1125, 1072, 1028, 905, 845, 745, 697 cm^{-1} .

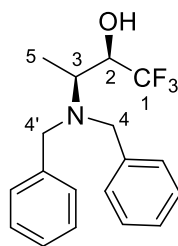
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.35–7.29 (m, 8 H, H_{Ar}), 7.26–7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 4.10 (m, 1H, H_2), 3.74 (d, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 3.58 (d, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 2H, H_4), 3.19 (qd, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 1H, H_3), 2.71 (br s, 1H, OH), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139.5 (2 x C, C_{Ar}), 128.8 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.3 (2 x CH, C_{Ar}), 125.2 (q, $J = 283.2$ Hz, C, C_1), 71.5 (q, $J = 29.3$ Hz, CH, C_2), 54.7 (2 x CH_2 , C_4 and $\text{C}_{4'}$), 52.7 (CH, C_3), 9.0 (CH_3 , C_5).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -76.08 (3 x F, CF_3 (C_1)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 323 (M^{+} , 0.1), 224 (57), 181 (8), 132 (4), 91 (100), 65 (10).

(+)-(2R,3S)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol ((+)-*syn*-2.5)]^{150b}



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$ **MW=** 323.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ + 60.7 (c 0.14, CHCl_3).

IR (neat): ν_{\max} 3256, 3065, 3030, 2976, 2943, 2848, 1603, 1496, 1453, 1365, 1326, 1272, 1154, 1115, 1063, 1029, 905 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.35–7.24 (m, 10 H, H_{Ar}), 5.09 (br s, 1H, OH), 3.79 (d, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 2H, H_4), 3.74 (m, 1H, H_2), 3.38 (d, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 3.00 (dq, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H, H_3), 1.20 (dd, $J = 6.7, 1.0$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 137.8 (2 x C, C_{Ar}), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 125.3 (d_{app} , $J = 281.0$ Hz, C, C_1)*, 70.4 (q, $J = 30.0$ Hz, CH, C_2), 53.3 (2 x CH_2 , C_4 and $\text{C}_{4'}$), 52.9 (CH, C_3), 9.5 (CH_3 , C_5).

(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ - 76.00 (3 x F, CF_3 (C_1)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 323 (M^{+} , 0.1), 224 (55), 181 (8), 132 (4), 91 (100), 65 (10).

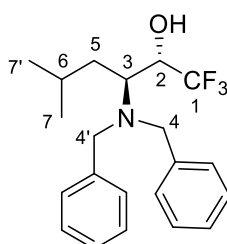
(3S)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (2.6)

Compound **2.6** was synthesized from (S)-2-(dibenzylamino)-4-methylpentanal **2.2d** (583 mg, 1.93 mmol) as a mixture of two diastereoisomers in a ratio *anti/syn* = 72:28 determined from the ¹⁹F NMR spectrum of the crude. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 to 95:5) afforded (–)-*anti*-**2.6** (362.3 mg, 0.99 mmol, 51%) as a colorless oil and (+)-*syn*-**2.6** (168.3 mg, 0.46 mmol, 24%) as a colorless oil.

For the crude:

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 75.72 (3 x F, CF₃, *syn*), – 76.10 (3 x F, CF₃, *anti*).

(–)-(2S,3S)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol [(–)-*anti*-**2.6**]^{150b}



Formula: C₂₁H₂₆F₃NO MW= 365.44 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ – 11.5 (c 0.48, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3426, 3064, 3030, 2956, 2869, 2801, 1602, 1495, 1454, 1367, 1270, 1167, 1144, 1131, 1088, 1028, 968 cm⁻¹.

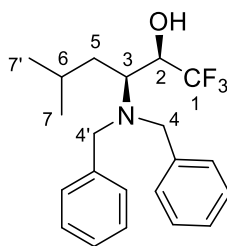
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.22 (m, 10H, H_{Ar}), 4.27 (m, 1H, H₂), 3.83 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.44 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H₄), 3.05 (ddd, J = 9.4, 4.5, 1.9 Hz, 1H, H₃), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 1.85 (m, 1H, H₆), 1.69 (ddd, J = 14.0, 9.5, 4.5 Hz, 1H, H_{5'}), 1.21 (ddd, J = 14.0, 9.3, 4.9 Hz, 1H, H₅), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H₇), 0.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.5 (2 x C, C_{Ar}), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (4 x CH, C_{Ar}), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 125.5 (q, J = 283.7 Hz, C, C₁), 68.0 (q, J = 29.6 Hz, CH, C₂), 54.6 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 54.4 (CH, C₃), 34.7 (CH₂, C₅), 24.2 (CH, C₆), 23.8 (CH₃, C₇), 21.5 (CH₃, C₇).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 76.09 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 365 (M⁺, 0.02), 266 (68), 181 (8), 132 (2), 91 (100), 65 (7).

(+)-(2*R*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol [(+)-*syn*-2.6]^{150b}



Formula: C₂₀H₂₄F₃NO **MW=** 351.41 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ + 23.5 (c 0.39, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3064, 3030, 2959, 2869, 1603, 1496, 1454, 1369, 1266, 1150, 1111, 1075, 1029, 952, 749, 734, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 5.26 (br s, 1H, OH), 3.86 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 2H, H_{4'}), 3.64 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H, H₂), 3.56 (d, J_{AB} = 13.3 Hz, 2H, H₄), 3.04 (m, 1H, H₃), 1.83 (m, 2H, H₆ and H_{5'}), 1.34 (m, 1H, H₅), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_{7'}), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.0 (2 x C, C_{Ar}), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.8 (4 x CH, C_{Ar}), 127.8 (2 x CH, C_{Ar}), 125.4 (q, J = 281.5 Hz, C, C₁), 70.3 (q, J = 29.5 Hz, CH, C₂), 55.1 (CH, C₃), 54.4 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 38.0 (CH₂, C₅), 25.8 (CH, C₆), 23.5 (CH₃, C_{7'}), 22.4 (CH₃, C₇).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 75.81 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 365 (M⁺, 0.01), 266 (60), 181 (7), 132 (2), 91 (100), 65 (7).

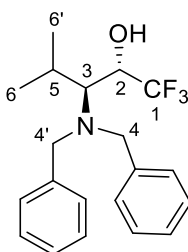
(3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol (2.7)

Compound **2.7** was synthesized from (*S*)-2-(dibenzylamino)-3-methylbutanal **2.2e** (557 mg, 1.98 mmol) as a mixture of two diastereoisomers in a ratio *anti/syn* = 84:16 determined from the ¹⁹F NMR spectrum of the crude. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc =98:2 to 95:5) afforded (+)-*anti*-**2.7** (392 mg, 1.12 mmol, 56%) as a viscous yellow oil and (+)-*syn*-**2.7** (70.1 mg, 0.20 mmol, 10%) as a yellow oil.

For the crude:

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 73.45 (3 x F, CF₃, *anti*), – 76.17 (3 x F, CF₃, *syn*).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol [(+)-*anti*-2.7]^{150b}



Formula: C₂₀H₂₄F₃NO MW= 351.41 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ + 4.6 (c 0.32, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3431, 3064, 3029, 2961, 2874, 2804, 1694, 1602, 1495, 1453, 1345, 1270, 1149, 1126, 1069, 1028, 971, 910 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.24 (m, 10 H, H_{Ar}), 4.06 (m, 1H, H₂), 3.78 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H_{4'}), 3.73 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H₄), 3.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H, OH), 2.75 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H, H₃), 2.34 (dq, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H, H₅), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{6'}), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₆).

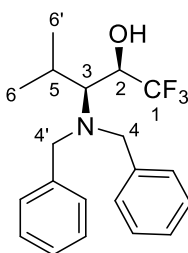
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.2 (2 x C, C_{Ar}), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 125.7 (d_{app}, J = 283.6 Hz, C, C₁)*, 68.2 (q, J = 29.4 Hz, CH, C₂), 64.6 (CH, C₃), 55.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 27.9 (CH, C₅), 23.1 (CH₃, C_{6'}), 21.3 (CH₃, C₆).

(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 73.07 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 351 (M⁺, 0.04), 308 (17), 252 (37), 181 (7), 91 (100), 65 (9).

(+)-(2*R*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol [(+)-*syn*-2.7]^{150b}



Formula: C₂₀H₂₄F₃NO MW= 351.41 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ + 13.7 (c 0.17, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3490, 3064, 3029, 2964, 2876, 1603, 1495, 1454, 1393, 1271, 1151, 1073, 1029, 981, 913 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.23 (m, 10H, H_{Ar}), 5.35 (br s, 1H, OH), 4.02 (pent, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂), 3.91 (d, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 2H, H_{4'}), 3.60 (d, *J*_{AB} = 13.1 Hz, 2H, H₄), 2.86 (dd, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 1H, H₃), 2.29 (m, 1H, H₅), 1.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, H_{6'}), 1.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.8 (2 x C, C_{Ar}), 129.5 (4 x CH, C_{Ar}), 128.8 (4 x CH, C_{Ar}), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 125.3 (d_{app}, *J* = 281.4 Hz, C, C₁)*, 66.4 (q, *J* = 30.7 Hz, CH, C₂), 61.1 (CH, C₃), 54.6 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 27.1 (CH, C₅), 22.5 (CH₃, C_{6'}), 19.8 (CH₃, C₆).

(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 76.32 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 351 (M⁺, 0.06), 308 (12), 252 (31), 181 (5), 91 (100), 65 (7).

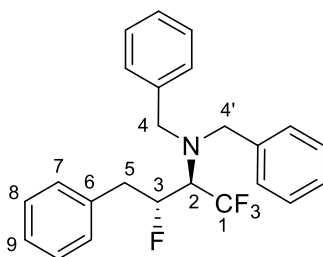
3. Treatment with DAST

General procedure

To a stirred solution of *anti*-β-amino-α-trifluoromethyl alcohols (1.0 equiv) in THF (*c* = 0.095 M) at 0 °C, was added DAST (1.4 equiv) and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C. After 2 h at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (5 mL), extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired compounds.

❖ Treatment of β-amino-α-trifluoromethyl alcohols (+)-*anti*-2.4 and (+)-*syn*-2.4

(–)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluoro-4-phenylbutan-2-amine [(–)-*anti*-2.8]



Formula: C₂₄H₂₃F₄N **MW=** 401.45 g.mol⁻¹

Compound (–)-*anti*-2.8 was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-2.4 (75.9 mg, 0.19 mmol). Purification by flash column chromatography (pentane/EtOAc = 98:2) afforded (–)-*anti*-2.8 (66 mg, 0.16 mmol, 87%) as a viscous colorless oil.

[α]_D²⁵ – 39.2 (*c* 0.36, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3088, 3064, 3030, 2927, 2858, 1603, 1496, 1365, 1247, 1140, 1118, 1073, 1029, 971 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.34–7.19 (m, 13H, H_{Ar} , H_9 and H_8), 7.08 (br d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_7), 4.89 (dddd, $J = 47.4, 9.3, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H_3), 3.92 (d, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 2H, H_4'), 3.81 (d, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 2H, H_4), 3.34 (m, 1H, H_2), 3.21 (ddd, $J_{\text{AB}} = 35.0, 14.7, 3.6$ Hz, 1H, H_5'), 2.65 (ddd, $J_{\text{AB}} = 17.1, 14.8, 9.2$ Hz, 1H, H_5).

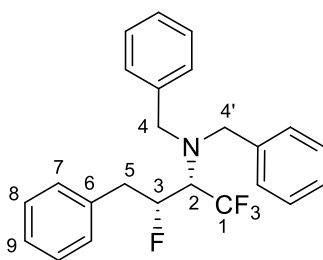
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138.3 (2 x C, C_{Ar}), 136.8 (d, $J = 2.7$ Hz, C, C_6), 129.4 (2 x CH, C_7), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.76 (2 x CH, C_8), 128.75 (4 x CH, C_{Ar}), 127.8 (2 x CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_9), 91.3 (d, $J = 181.1$ Hz, CH, C_3), 61.0 (qd, $J = 24.9, 22.4$ Hz, CH, C_2), 55.3 (2 x CH_2 , C_4 and C_4'), 39.4 (d, $J = 20.9$ Hz, CH_2 , C_5). CF_3 is not visible.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ - 63.27 (d, $J = 15.2$ Hz, 3 x F, CF_3 (C_1)), - 191.69 (q, $J = 15.0$ Hz, F).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 401 ($\text{M}^{+\bullet}$, 0.9), 312 (24), 278 (15), 122 (3), 91 (100), 65 (12).

HRMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402.1839, found : 402.1834.

(+)-(2S,3R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluoro-4-phenylbutan-2-amine [(+)-*syn*-2.8]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}$ **MW=** 401.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound (+)-*syn*-2.8 was synthesized from (2R,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*syn*-2.4 (79.9 mg, 0.2 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (+)-*syn*-2.8 (73.3 mg, 0.18 mmol, 91%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 62.7$ (c 0.78, CHCl_3).

IR (neat): ν_{\max} 3087, 3065, 3031, 2926, 2856, 1604, 1496, 1366, 1254, 1152, 1131, 1075, 1029, 985 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39–7.21 (m, 13H, H_{Ar} , H_9 and H_8), 7.01 (br d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_7), 4.97 (ddt, $J = 47.7, 8.7, 3.5$ Hz, 1H, H_3), 4.19 (d, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, 2H, H_4'), 3.79 (d, $J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, 2H, H_4), 3.30–3.16 (m, 2H, H_5' and H_2), 2.56 (ddd, $J = 33.6, 14.7, 3.6$ Hz, 1H, H_5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.0 (2 x C, C_{Ar}), 136.7 (d, J = 2.8 Hz, C, C₆), 129.43 (4 x CH, C_{Ar}), 129.40 (2 x CH, C₇), 128.7 (6 x CH, C_{Ar} and C₈), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C₉), 126.8 (q, J = 291.6 Hz, C, C₁), 92.6 (d, J = 181.1 Hz, CH, C₃), 60.1 (qd, J = 24.7, 17.9 Hz, CH, C₂), 56.00 (CH₂, C_{4'}), 55.97 (CH₂, C₄), 39.1 (d, J = 21.5 Hz, CH₂, C₅).

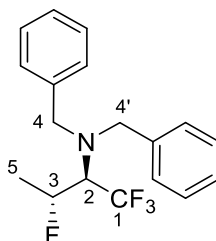
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 64.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 x F, CF₃ (C₁)), - 191.75 (q, J = 6.7 Hz, F).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 401 (M⁺, 0.4), 312 (28), 278 (17), 181 (4), 91 (100), 65 (10).

HRMS: calcd for C₂₄H₂₄F₄N (M+H)⁺ : 402.1839, found : 402.1853.

❖ **Generalisation to β -amino- α -trifluoromethyl alcohols *anti*-2.5–2.7**

(+)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluorobutan-2-amine [(+)-2.10]



Formula: C₁₈H₁₉F₄N **MW=** 325.35 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.10** was synthesized from (2*R*,3*R*)-*N,N*-dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluorobutan-2-amine (+)-*anti*-**2.5** (168 mg, 0.52 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (+)-**2.10** (130.5 mg, 0.40 mmol, 77%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 34.8 (c 0.90, CHCl₃)

IR (neat): ν_{\max} 3071, 3031, 2942, 2859, 1603, 1495, 1454, 1382, 1364, 1247, 1174, 1134, 1101, 1063, 1028, 977, 945 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 4.91 (ddq, J = 47.3, 7.8, 6.3 Hz, 1H, H₃), 3.94 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.75 (dd, J_{AB} = 13.6, 1.3 Hz, 2H, H₄), 3.19 (he_Xapp, J = 8.5 Hz, 1H, H₂), 1.36 (dd, J = 24.7, 6.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.3 (2 x C, C_{Ar}), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 127.1 (d_{app}, J = 292.5 Hz, C, C₁)*, 87.4 (d, J = 172.6 Hz, CH, C₃), 62.4 (qd, J = 23.5, 1.2 Hz, CH, C₂), 55.1 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 19.6 (d, J = 22.2 Hz, CH₃, C₅).

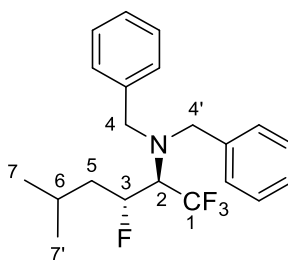
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 63.48 (d, J = 15.1 Hz, 3 x F, CF₃ (C₁)), - 185.23 (q, J = 14.0 Hz, F).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 325 (M⁺, 3), 278 (27), 234 (4), 181 (4), 91 (100), 65 (12).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₀F₄N (M+H)⁺ : 326.1526, found : 326.1528.

(+)-(2R,3R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluoro-5-methylhexan-2-amine [(+)-2.11]



Formula: C₂₁H₂₅F₄N **MW=** 367.43 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.11** was synthesized from (2S,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (–)-*anti*-**2.6** (73.1 mg, 0.2 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (+)-**2.11** (70.1 mg, 0.19 mmol, 95%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 12.6 (c 0.53, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3066, 3031, 2959, 2870, 1603, 1496, 1455, 1366, 1247, 1172, 1138, 1116, 1100, 1071, 1029, 970 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.25 (m, 10H, H_{Ar}), 4.79 (ddt, $J = 48.7, 8.0, 2.6$ Hz, 1H, H₃), 3.94 (d, $J_{AB} = 13.5$ Hz, 2H, H_{4'}), 3.75 (d, $J_{AB} = 13.5$ Hz, 2H, H₄), 3.21 (hex_{app}, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₂), 1.75–1.53 (m, 2H, H₆ and H_{5'}), 1.34 (m, 1H, H₅), 0.91 (t_{app}, $J = 6.7$ Hz, 6H, H_{7'} and H₇).

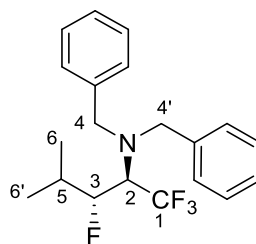
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.4 (2 x C, C_{Ar}), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 127.1 (q, $J = 292.1$ Hz, C, C₁), 89.5 (d, $J = 176.7$ Hz, CH, C₃), 61.6 (qd, $J = 24.4, 2.4$ Hz, CH, C₂), 55.2 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 41.9 (d, $J = 20.2$ Hz, CH₂, C₅), 24.5 (d, $J = 2.3$ Hz, CH, C₆), 23.4 (CH₃, C_{7'}), 21.8 (CH₃, C₇).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 63.20 (d, $J = 15.2$ Hz, 3 x F, CF₃ (C₁)), – 193.27 (q, $J = 15.2$ Hz, F).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 367 (M⁺, 1), 298 (3), 278 (43), 181 (6), 91 (100), 65 (11).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₆F₄N (M+H)⁺ : 368.1996, found : 368.1992.

(+)-(2R,3R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1,3-tetrafluoro-4-methylpentan-2-amine [(+)-2.12]



Formula: C₂₀H₂₃F₄N **MW=** 353.40 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.12** was synthesized from (2S,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (+)-*anti*-**2.7** (56.2 mg, 0.16 mmol). Purification by flash column chromatography (PE 100%) afforded (+)-**2.12** (36.8 mg, 0.10 mmol, 66%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 7.9 (c 0.21, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3065, 3031, 2967, 2935, 2859, 1603, 1495, 1455, 1366, 1248, 1140, 1116, 1093, 1072, 1029, 994, 940 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 4.48 (ddd, *J* = 47.2, 7.9, 3.3 Hz, 1H, H₃), 3.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.75 (d, *J*_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H₄), 3.38 (hex_{app}, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₂), 2.10 (m, 1H, H₅), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{6'}), 0.41 (dd, *J*_{AB} = 6.7, 1.0 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.5 (2 x C, C_{Ar}), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 94.4 (d, *J* = 182.1 Hz, CH, C₃), 58.5 (qd, *J* = 23.7, 2.2 Hz, CH, C₂), 55.1 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 28.8 (d, *J* = 20.1 Hz, CH, C₅), 19.7 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₃, C_{6'}), 14.4 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃, C₆).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 63.11 (d, *J* = 15.6 Hz, 3 x F, CF₃ (C₁)), – 207.9 (q, *J* = 16.3 Hz, F).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 353 (M⁺, 1), 278 (25), 262 (10), 181 (4), 91 (100), 65 (9).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₄F₄N (M+H)⁺ : 354.1839, found : 354.1857.

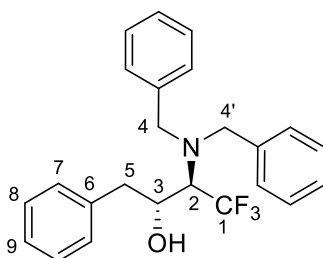
4. Rearrangement of β -amino- α -trifluoromethyl alcohols

General procedure

To a stirred solution of β -amino- α -trifluoromethyl alcohols (1.0 equiv) and proton sponge (2.1 equiv) in CH_2Cl_2 (concentration of the substrate $c = 0.10$ M) at -15 °C was added Tf_2O (1.5 equiv). After 2 h to 2.5 h of stirring, the nucleophile (Nu) was added at -15 °C and the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 2.5 h to 4 h. The reaction mixture was diluted with H_2O (15 mL), extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired compounds.

❖ Rearrangement of β -amino- α -trifluoromethyl alcohols (+)-*anti*-2.4 and (+)-*syn*-2.4

(-)-(2*R*,3*R*)-3-(Dibenzylamino)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-2-ol [(-)-*anti*-2.9]



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}$ MW= 399.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound (-)-*anti*-2.9 was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-2.4 (79.9 mg, 0.20 mmol) using H_2O as the nucleophile (20 μL , 1.12 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (pentane/EtOAc = 95:5) afforded (-)-*anti*-2.9 (64.5 mg, 0.16 mmol, 81%) as a sticky colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 44.0$ (c 0.40, CHCl_3).

IR (neat): ν_{max} 3567, 3457, 3087, 3063, 3029, 2929, 2856, 1603, 1495, 1454, 1367, 1244, 1138, 1071, 1029, 970, 883 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.36–7.35 (m, 7H, H_{Ar}), 7.31–7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.09–7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 4.10 (m, 1H, H_3), 4.01 (d, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 3.81 (dd, $J_{\text{AB}} = 13.6$, 1.3 Hz, 2H, H_4), 3.35 (dd, $J_{\text{AB}} = 13.6$, 2.9 Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.24 (pent_{app}, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_2), 2.28 (dd, $J_{\text{AB}} = 13.8$, 10.0 Hz, 1H, H_5), 1.66 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.6 (2 x C, C_{Ar}), 138.0 (C, C₆), 129.6 (2 x CH, C₇), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (2 x CH, C₈), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C₉), 70.6 (CH, C₃), 62.8 (q, *J* = 23.0 Hz, CH, C₂), 55.4 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 41.7 (CH₂, C₅).

CF₃ is not visible.

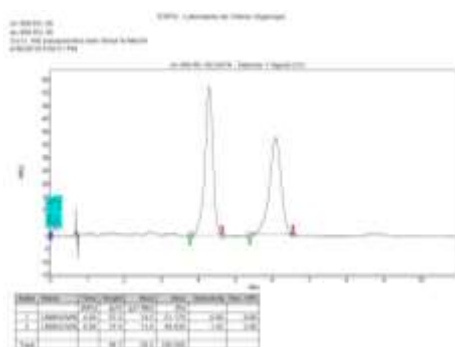
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 62.04 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 399 (M⁺, 1), 308 (2), 278 (25), 181 (3), 91 (100), 65 (5).

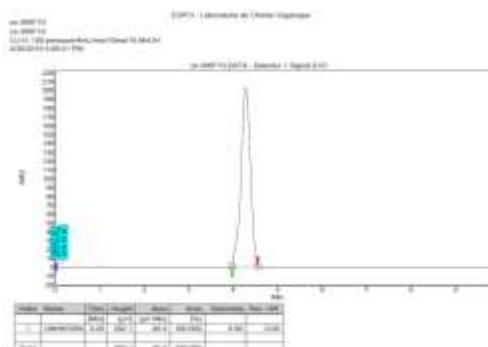
HRMS: calcd for C₂₄H₂₅F₃NO (M+H)⁺ : 400.1883, found : 400.1879.

The enantiomeric excess of (–)-*anti*-**2.9** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO₂/MeOH = 90:10, detection at 210 nm).

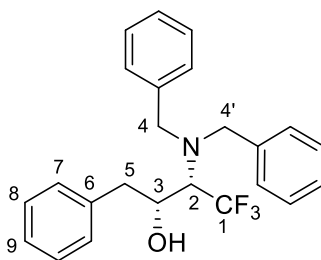
(±)-*anti*-**2.9** :¹⁵⁷



(–)-*anti*-**2.9** :



(+)-(2*R*,3*S*)-3-(Dibenzylamino)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-2-ol [(+)-*syn*-2.9**]**



Formula: C₂₄H₂₄F₃NO **MW=** 399.46 g.mol⁻¹

Compound (+)-*syn*-**2.9** was synthesized from (2*R*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*syn*-**2.4** (107.9 mg, 0.27 mmol) using H₂O as the nucleophile (30 μL, 1.5 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded (+)-*syn*-**2.9** (96.9 mg, 0.24 mmol, 91%) as a sticky yellow oil.

¹⁵⁷ Compound (±)-*anti*-**2.9** was synthesized from (±)-*anti*-**2.4** according to the general procedure of the rearrangement (described above).

$[\alpha]_D^{25} + 38.4$ (c 0.39, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3569, 3453, 3088, 3063, 3030, 2864, 1729, 1603, 1496, 1454, 1368, 1250, 1130, 1075, 1029, 968, 878, 749, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32–7.14 (m, 15H, H_{Ar}), 4.12 (m, 1H, H₃), 4.10 (d, $J_{AB} = 13.3$ Hz, 2H, H_{4'}), 3.69 (dd, $J_{AB} = 13.2, 1.2$ Hz, 2H, H₄), 3.50 (s, 1H, OH), 3.12 (pent_{app}, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₂), 2.90 (d, $J_{AB} = 14.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 2.54 (dd, $J_{AB} = 14.1, 8.7$ Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.93 (C, C₆), 137.86 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (2 x CH, C₇), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.4 (2 x CH, C₈), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 127.2 (d_{app}, $J = 291.6$ Hz, C, C₁)*, 126.5 (CH, C₉), 67.1 (CH, C₃), 62.8 (q, $J = 24.4$ Hz, CH, C₂), 54.7 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 39.7 (CH₂, C₅).

(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

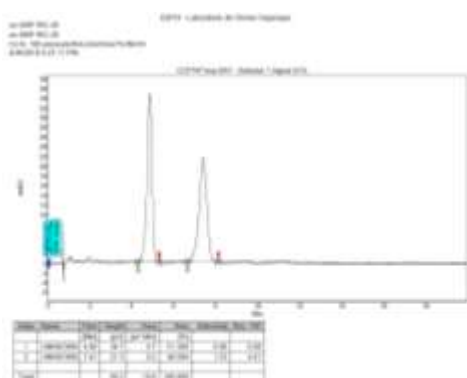
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 62.13 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 399 (M⁺, 2), 278 (26), 91 (100), 65 (6).

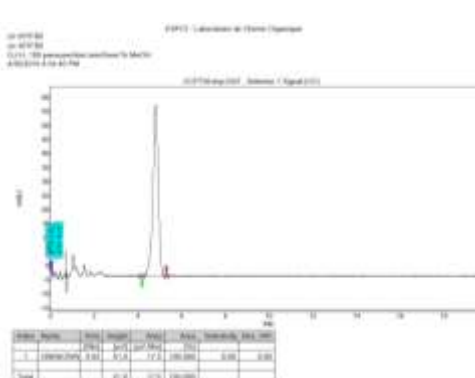
HRMS: calcd for C₂₄H₂₅F₃NO (M+H)⁺ : 400.1883, found : 400.1872.

The enantiomeric excess of (–)-*syn*-**2.9** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO₂/MeOH = 95:5, detection at 210 nm).

(±)-*syn*-**2.9** :¹⁵⁸



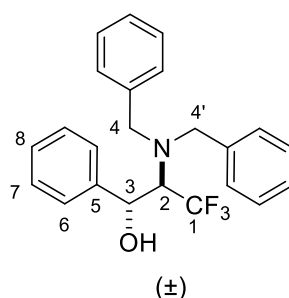
(+)-*syn*-**2.9** :



¹⁵⁸ Compound (±)-*syn*-**2.9** was synthesized from (±)-*syn*-**2.4** according to the general procedure of the rearrangement (described above).

❖ Generalisation to β -amino- α -trifluoromethyl alcohols (\pm)-*anti*-2.3 and *anti*-2.5–2.7

(1*R*,2*R*)-2-(Dibenzylamino)-3,3,3-trifluoro-1-phenylpropan-1-ol [(\pm)-*anti*-2.13]



Formula: C₂₃H₂₂F₃NO **MW=** 385.43 g.mol⁻¹

Compound (\pm)-*anti*-2.13 was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ol (\pm)-*anti*-2.3 (77 mg, 0.20 mmol) using H₂O as the nucleophile (21 μ L, 1.14 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100% to PE/EtOAc =95:5) afforded (\pm)-*anti*-2.13 (15.4 mg, 0.04 mmol, 20%) as a colorless oil.

IR (neat): ν_{\max} 3063, 3031, 2860, 1603, 1495, 1455, 1366, 1242, 1141, 1105, 1077, 1028, 972, 825, 749, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37 (m, 1H, H₈), 7.32–7.28 (m, 2H, H₆), 7.22–7.20 (m, 6H, H₇ and H_{Ar}), 7.09–7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98–6.96 (m, 4H, H_{Ar}), 5.02 (dd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H, H₃), 3.85 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.70 (dd, J_{AB} = 13.7, 1.4 Hz, 2H, H₄), 3.57 (pent_{app}, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 2.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.2 (C, C₅), 138.1 (2 x C, C_{Ar}), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.59 (2 x CH, C₆), 128.56 (CH, C₈), 128.4 (4 x CH, C_{Ar}), 127.8 (2 x CH, C_{Ar}), 127.4 (2 x CH, C₇), 72.6 (CH, C₃), 63.2 (q, J = 23.0 Hz, CH, C₂), 54.7 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}).

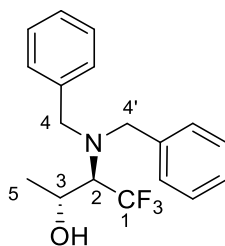
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.19 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 385 (M⁺, 0.01), 278 (23), 181 (2), 91 (100), 77 (3), 65 (5).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₃F₃NONa (M+ H)⁺ : 386.1726, found : 386.1709.

(+)-(2*R*,3*R*)-3-(Dibenzylamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol [(+)-*anti*-2.14]



Formula: C₁₈H₂₀F₃NO **MW=** 323.36 g.mol⁻¹

Compound (+)-*anti*-2.14 was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (+)-*anti*-2.5 (100 mg, 0.31 mmol) using H₂O as the nucleophile (32 μL, 1.75 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded (+)-*anti*-2.14 (89.9 mg, 0.28 mmol, 89%) as a yellow solid.

mp = 77–79 °C.

[α]_D²⁵ + 42.4 (*c* 0.20, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3370, 3086, 3064, 3029, 2974, 2935, 2858, 1603, 1495, 1455, 1366, 1247, 1139, 1071, 1029, 978, 916 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 4.12 (hex_{app}, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₃), 3.98 (d, *J*_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.72 (dd, *J*_{AB} = 13.5, 1.4 Hz, 2H, H₄), 3.08 (pent_{app}, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OH), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.6 (2 x C, C_{Ar}), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 65.9 (CH, C₃), 63.9 (q, *J* = 22.6 Hz, CH, C₂), 55.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 21.9 (CH₃, C₅).

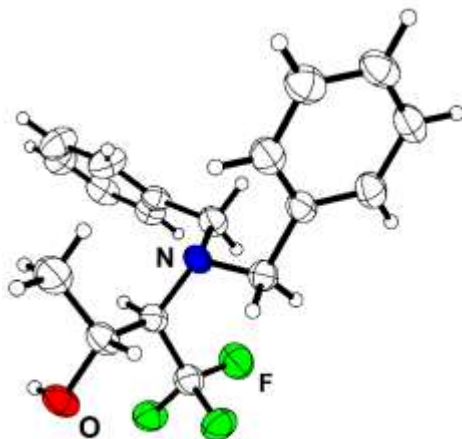
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.27 (3 x F, CF₃ (C₁)).

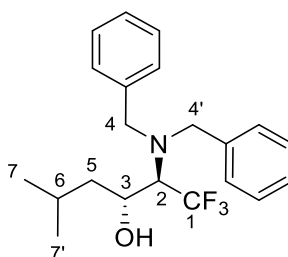
MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 323 (M⁺, 1), 278 (20), 91 (100), 65 (7).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₁F₃NO (M+H)⁺ : 324.1570, found : 324.1566.

Crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by slow evaporation of a solution of (+)-*anti*-**2.14** in PE 100% at rt. In the Supplementary Information, CCDC 1848221 corresponds to crystallographic data. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



(+)-(2*R*,3*R*)-2-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-3-ol [(+)-*anti*-2.15**]**



Formula: C₂₁H₂₆F₃NO **MW=** 365.44 g.mol⁻¹

Compound (+)-*anti*-**2.15** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (–)-*anti*-**2.6** (73.1 mg, 0.2 mmol) using H₂O as the nucleophile (20 μL, 1.12 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded (+)-*anti*-**2.15** (59.7 mg, 0.163 mmol, 82%) as a white solid.

mp = 57–59 °C.

[α]_D²⁵ + 18.4 (*c* 0.49, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3431, 3064, 3031, 2956, 2868, 1603, 1495, 1455, 1367, 1245, 1167, 1136, 1096, 1072, 1029, 971, 915 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 3.97 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H_{4'}), 3.95 (m, 1H, H₃), 3.73 (dd, J_{AB} = 13.5, 1.3 Hz, 2H, H₄), 3.09 (qd, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H, H₂), 1.75 (m, 1H, H₆), 1.64 (m, 1H, H_{5'}),

1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OH), 1.13 (ddd, $J = 14.2, 10.6, 3.9$ Hz, 1H, H₅), 0.90 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, H₇), 0.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.7 (2 x C, C_{Ar}), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 68.0 (CH, C₃), 63.2 (q, $J = 22.4$ Hz, CH, C₂), 55.4 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 44.2 (CH₂, C₅), 24.5 (CH, H₆), 24.0 (CH₃, C₇), 21.5 (CH₃, C₇).

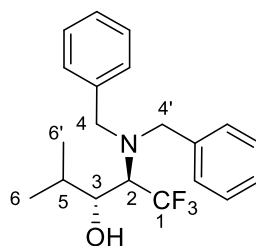
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ - 61.93 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 365 (M⁺, 1), 278 (38), 181 (5), 91 (100), 65 (7).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₇F₃NO (M+ H)⁺: 366.2039, found : 366.2048.

(+)-(2R,3R)-2-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-3-ol [(+)-anti-2.16]



Formula: C₂₀H₂₄F₃NO **MW=** 351,41 g.mol⁻¹

Compound (+)-*anti*-**2.16** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol (+)-*anti*-**2.7** (91.3 mg, 0.26 mmol) using H₂O as the nucleophile (27 μ L, 1.47 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (+)-*anti*-**2.16** (48 mg, 0.136 mmol, 52%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ + 15.9 ° (c 0.54, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3498, 3087, 3065, 3030, 2962, 2933, 2870, 1603, 1495, 1455, 1368, 1245, 1166, 1136, 1029, 969, 918 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.25 (m, 10H, H_{Ar}), 3.94 (d, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 2H, H_{4'}), 3.74 (m, 1H, H₃), 3.72 (dd, $J_{AB} = 13.4, 1.2$ Hz, 2H, H₄), 3.18 (pent_{app}, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₂), 2.16 (m, 1H, H₅), 1.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OH), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{6'}), 0.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.7 (2 x C_q, C_{Ar}), 129.5 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 73.8 (CH, C₃), 60.3 (q, $J = 22.2$ Hz, CH, C₂), 55.1 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 28.9 (CH, C₅), 20.4 (CH₃, C_{6'}), 13.7 (CH₃, C₆).

CF₃ is not visible.

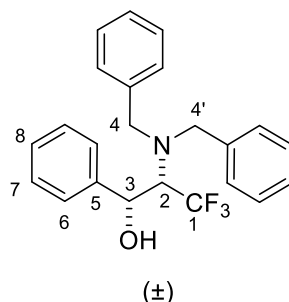
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 61.55 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 351 (M⁺, 0.9), 278 (34), 181 (4), 168 (3), 91 (100), 65 (8).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₅F₃NO (M+H)⁺ : 352.1883, found : 352.1882.

❖ Generalisation to β-amino-α-trifluoromethyl alcohols (±)-*syn*-2.3 and *syn*-2.5–2.7

(1*R*,2*S*)-2-(Dibenzylamino)-3,3,3-trifluoro-1-phenylpropan-1-ol [(±)-*syn*-2.13]



Formula: C₂₃H₂₂F₃NO MW= 385.43 g.mol⁻¹

Compound (±)-*syn*-2.13 was synthesized from (2*R*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ol (±)-*syn*-2.3 (127.2 mg, 0.33 mmol) using H₂O as the nucleophile (33 μL, 1.86 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100% to PE/EtOAc = 95:5) afforded (±)-*syn*-2.13 (29.2 mg, 0.08 mmol, 23%) as a sticky colorless oil.

IR (neat): *v*_{max} 3088, 3065, 3031, 2863, 1604, 1496, 1455, 1367, 1292, 1166, 1131, 1077, 1052, 968, 886, 749, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.23 (m, 13H, H_{Ar}, H₆₋₈), 7.07–7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 4.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₃), 4.25 (s, 1H, OH), 4.18 (d, *J*_{AB} = 13.0 Hz, 2H, H_{4'}), 3.74 (dd, *J*_{AB} = 13.1, 1.0 Hz, 2H, H₄), 3.33 (m, 1H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.9 (C, C₅), 137.7 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (4 x CH, C_{Ar}), 129.0 (4 x CH, C_{Ar}), 128.4 (3 x CH, C₆ and C₈), 128.0 (2 x CH, C_{Ar}), 127.4 (2 x CH, C₇), 68.9 (CH, C₃), 65.3 (q, *J* = 23.6 Hz, CH, C₂), 54.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}).

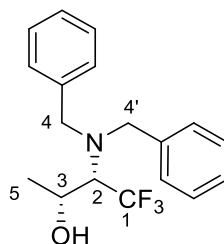
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 61.78 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 385 (M⁺, 0.04), 278 (41), 181 (4), 91 (100), 77 (5), 65 (8).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₃F₃NO (M+H)⁺ : 386.1726, found : 386.1720.

(-)-(2R,3S)-3-(Dibenzylamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol [(-)-syn-2.14]



Formula: C₁₈H₂₀F₃NO **MW=** 323.36 g.mol⁻¹

Compound (-)-syn-2.14 was synthesized from (2R,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (+)-syn-2.5 (74.3 mg, 0.23 mmol) using H₂O as the nucleophile (23 μL, 1.27 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded (-)-syn-2.14 (59.3 mg, 0.18 mmol, 78%) as a yellow oil.

[α]_D²⁵ – 59.4 (c 0.16, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3450, 3065, 3030, 2974, 2935, 2865, 1603, 1496, 1455, 1369, 1250, 1169, 1130, 1093, 1075, 1028, 978, 913 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.23 (m, 10H, H_{Ar}), 4.07 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 2H, H_{4'}), 3.96 (dq, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H, H₃), 3.68 (dd, J_{AB} = 13.2, 1.4 Hz, 2H, H₄), 3.47 (s, 1H, OH), 2.91 (pent_{tapp}, J = 8.8 Hz, 1H, H₂), 1.17 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 3H, H₅).

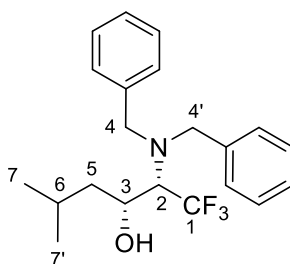
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.0 (2 x C, C_{Ar}), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 127.0 (q, J = 291.3 Hz, C, C₁), 65.3 (q, J = 24.1 Hz, CH, C₂), 62.4 (CH, C₃), 54.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 19.1 (CH₃, C₅).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.36 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 323 (M⁺, 2), 278 (36), 181 (4), 91 (100), 65 (18).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₁F₃NO (M+H)⁺ : 324.1570, found : 324.1568.

(-)-(2S,3R)-2-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-3-ol [(-)-syn-2.15]



Formula: C₂₁H₂₆F₃NO **MW=** 365.44 g.mol⁻¹

Compound (-)-syn-2.15 was synthesized from (2R,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (+)-syn-2.6 (84 mg, 0.23 mmol) using H₂O as the nucleophile (23 μL, 1.29 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (-)-syn-2.15 (53.3 mg, 0.146 mmol, 63%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ – 12.5 (c 0.36, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3451, 3067, 3032, 2958, 2871, 1605, 1498, 1457, 1369, 1280, 1167, 1132, 1105, 1073, 1031, 880, 753, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.23 (m, 10H, H_{Ar}), 4.09 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 2H, H_{4'}), 3.89 (m, 1H, H₃), 3.68 (dd, J_{AB} = 13.2, 1.3 Hz, 2H, H₄), 3.48 (s, 1H, OH), 2.96 (pent_{app}, J = 8.7 Hz, 1H, H₂), 1.81 (hept_{app}, J = 8.0 Hz, 1H, H₆), 1.25 (d, J_{AB} = 7.1 Hz, Hz, 1H, H_{5'}), 1.21 (d, J_{AB} = 7.3 Hz, 1H, H₅), 0.867 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₇), 0.872 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H₇).

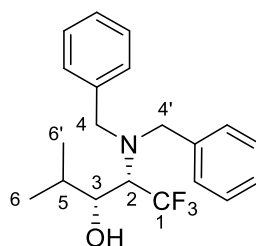
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.0 (2 x C, C_{Ar}), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 127.1 (q, J = 291.4 Hz, C, C₁), 64.3 (q, J = 24.0 Hz, CH, C₂), 64.2 (CH, C₃), 54.7 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 42.3 (CH₂, C₅), 24.5 (CH, H₆), 24.1 (CH₃, C₇), 21.2 (CH₃, C₇).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 61.90 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 365 (M⁺, 1), 278 (43), 181 (6), 91 (100), 65 (8).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₇F₃NO (M+H)⁺ : 366.2039, found : 366.2054.

(-)-(2*S*,3*R*)-2-(Dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-3-ol [(-)-*syn*-2.16]



Formula: C₂₀H₂₄F₃NO **MW=** 351,41 g.mol⁻¹

Compound (-)-*syn*-2.16 was synthesized from (2*R*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol (+)-*syn*-2.7 (56.2 mg, 0.16 mmol) using H₂O as the nucleophile (18 μL, 0.98 mmol, 5.6 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc =98:2) afforded (-)-*syn*-2.16 (18 mg, 0.05 mmol, 31%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ – 13.2 (c 0.75, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3429, 3091, 3066, 3033, 2965, 2935, 2874, 1605, 1498, 1457, 1369, 1251, 1164, 1131, 1076, 1031, 967, 753, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.25 (m, 10H, H_{Ar}), 4.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H, H_{4'}), 3.74 (dd, *J*_{AB} = 13.0, 1.4 Hz, 1H, H₃), 3.66 (dd, *J*_{AB} = 9.1, 1.6 Hz, 2H, H₄), 3.61 (s, 1H, OH), 3.19 (pent_{app}, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₂), 1.74 (pent_{app}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₅), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{6'}), 0.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.8 (2 x C, C_{Ar}), 129.5 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 69.2 (CH, C₃), 60.3 (q, *J* = 24.4 Hz, CH, C₂), 54.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 29.1 (CH, C₅), 21.0 (CH₃, C_{6'}), 13.5 (CH₃, C₆).

CF₃ is not visible.

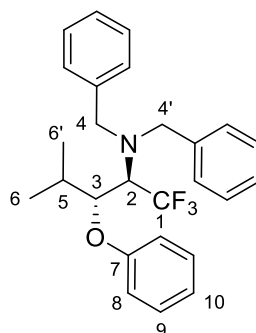
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.74 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 351 (M⁺, 0.5), 278 (22), 91 (100), 65 (5).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₅F₃NO (M+H)⁺ : 352.1883, found : 352.1876.

❖ Scope of nucleophiles

(-)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-methyl-3-phenoxy-pentan-2-amine [(-)-**2.18**]



Formula: C₂₆H₂₈F₃NO **MW=** 427.51 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.18** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol (+)-*anti*-**2.7** (91.3 mg, 0.26 mmol) using NaOPh as the nucleophile (78.4 mg, 0.67 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded (-)-**2.18** (88.4mg, 0.21 mmol, 77%) as a viscous colorless oil.

[α]_D²⁵ – 20,0 (*c* 0.47, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3064, 3030, 2364, 2872, 1596, 1493, 1454, 1366, 1246, 1164, 1136, 1107, 1074, 1028, 970, 885, 749, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 7.24–7.18 (m, 2H, H₈), 6.89–6.84 (m, 3H, H₁₀ and H₉), 4.51 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H₃), 3.98 (d, *J*_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H_{4'}), 3.75 (d, *J*_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H₄), 3.47 (pent_{app}, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₂), 2.34 (dtd, *J* = 13.8, 6.9, 1.9 Hz, 1H, H₅), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{6'}), 0.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.5 (C, C₇), 138.6 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (4 x CH, C_{Ar}), 129.4 (2 x CH, C₈), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.7 (2 x CH, C_{Ar}), 120.9 (CH, C₁₀), 115.5 (2 x CH, C₉), 73.4 (CH, C₃), 60.0 (q, *J* = 23.2 Hz, CH, C₂), 55.4 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 29.8 (CH, C₅), 21.1 (CH₃, C_{6'}), 14.7 (CH₃, C₆).

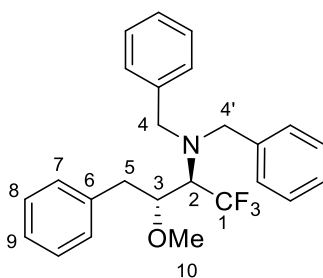
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 61.69 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 427 (M⁺, 0.4), 334 (5), 278 (51), 149 (8), 91 (100), 65 (7).

HRMS: calcd for C₂₆H₂₉F₃NO (M+H)⁺ : 428.2196, found : 428.2195.

(-)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-3-methoxy-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.20a]



Formula: C₂₅H₂₆F₃NO **MW=** 413.48 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.20a** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using anhydrous MeOH as the nucleophile (41 μ L, 1.0 mmol, 5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100% to PE/EtOAc = 95:5) afforded (-)-**2.20a** (69.5 mg, 0.17 mmol, 84%) as a viscous yellow oil.

[α]_D²⁵ – 39.4 (c 0.34, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3087, 3063, 3029, 2935, 2835, 1603, 1495, 1454, 1364, 1247, 1138, 1100, 1075, 1024, 984, 968 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33–7.21 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.13–7.11 (m, 2H, H₇), 3.87 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.82 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H₄), 3.65 (m, 1H, H₂), 3.24 (dd, J_{AB} = 13.6, 4.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.19 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, H₃), 3.04 (s, 3H, H₁₀), 2.48 (dd, J_{AB} = 13.8, 8.8 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.69 (2 x C, C_{Ar}), 138.66 (C, C₆), 129.6 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (2 x CH, C₈), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.5 (CH, C₉), 81.2 (CH, C₃), 61.5 (q, J = 23.5 Hz, CH, C₂), 59.2 (CH₃, C₁₀), 55.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 39.6 (CH₂, C₅).

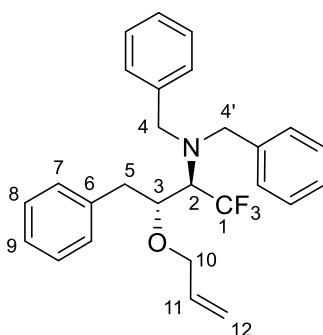
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.73 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 413 (M⁺, 1), 278 (36), 135 (15), 103 (7), 91 (100), 65 (7).

HRMS: calcd for C₂₅H₂₆F₃NONa (M+Na)⁺ : 436.1859, found : 436.1840.

(-)-(2R,3R)-3-(Allyloxy)-N,N-dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.20b]



Formula: C₂₇H₂₈F₃NO **MW=** 439,52 g.mol⁻¹

Compound **(-)-2.20b** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using allylic alcohol as the nucleophile (70 μ L, 1.0 mmol, 5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded **(-)-2.20b** (61.5 mg, 0.14 mmol, 70%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ – 32.3 (c 0.19, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3086, 3063, 3029, 2925, 2856, 1603, 1544, 1495, 1328, 1188, 1137, 1074, 1027, 921 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.19 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.13–7.11 (m, 2H, H₇), 5.62 (m, 1H, H₁₁), 5.04–4.99 (m, 2H, H₁₂), 3.91 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.81 (d, J_{AB} = 13.1 Hz, 2H, H₄), 3.80 (m, 1H, H₃), 3.71 (dd, J_{AB} = 11.5, 5.8 Hz, 1H, H_{10'}), 3.41 (dd, J_{AB} = 11.5, 6.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.32 (dd, J_{AB} = 13.9, 3.9 Hz, 1H, H_{5'}), 3.24 (pent_{app}, J = 8.2 Hz, 1H, H₂), 2.44 (dd, J_{AB} = 13.8, 9.1 Hz, 1H, H₅).

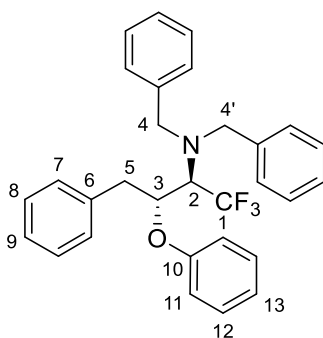
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.8 (C, C₆), 138.6 (2 x C, C_{Ar}), 134.1 (CH, C₁₁), 129.7 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (6 x CH, C_{Ar} and C₈), 127.7 (q, J = 292.7 Hz, C, C₁), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 126.6 (CH, C₉), 117.4 (CH₂, C₁₂), 79.2 (CH, C₃), 72.9 (CH₂, C₁₀), 61.8 (q, J = 23.2 Hz, CH, C₂), 55.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 40.1 (CH₂, C₅).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.23 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 439 (M⁺, 0.35), 278 (32), 197 (10), 143 (13), 91 (100), 65 (7).

HRMS: calcd for C₂₇H₂₉F₃NO (M+H)⁺ : 440.2196, found : 440.2193.

(-)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-3-phenoxy-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.20c]



Formula: C₃₀H₂₈F₃NO **MW=** 475.56 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.20c** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using dry NaOPh as the nucleophile (44 mg, 0.38 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2) afforded (-)-**2.20c** (53.7 mg, 0.11 mmol, 75%) as a sticky colorless oil.

[α]_D²⁵ – 22.4 (c 0.25, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3089, 3065, 3031, 2930, 2857, 2812, 1600, 1496, 1456, 1366, 1239, 1142, 1112, 1076, 1004, 973, 922 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30–7.14 (m, 15H, H_{Ar} and H₇₋₉), 7.07–7.05 (m, 2H, H₁₁), 6.87 (t_{app}, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₃), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₂), 4.77 (q_{app}, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₃), 3.87 (d, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.71 (d, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H₄), 3.43 (m, 1H, H₂), 3.25 (dd, *J*_{AB} = 14.0, 6.5 Hz, 1H, H_{5'}), 2.88 (dd, *J*_{AB} = 14.0, 7.0 Hz, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.6 (C, C₁₀), 138.6 (2 x C, C_{Ar}), 137.3 (C, C₆), 129.8 (2 x CH, C₁₁), 129.5 (2 x CH, C₇), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.8 (2 x CH, C₈), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C₉), 121.3 (CH, C₁₃), 115.6 (2 x CH, C₁₂), 76.8 (CH, C₃), 60.7 (q, *J* = 24.4 Hz, CH, C₂), 55.4 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 38.8 (CH₂, C₅).

CF₃ is not visible.

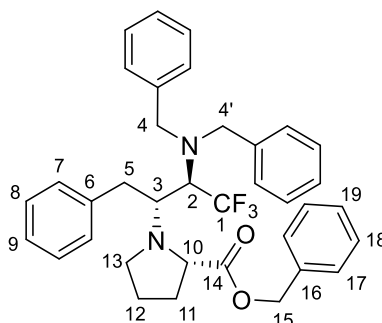
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 63.10 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 475 (M⁺, 0.01), 382 ([M⁺–O⁺Ph], 20), 278 (26), 119 (4), 91 (100), 65 (5).

HRMS: calcd for C₃₀H₂₉F₃NO (M+H)⁺ : 476.2196, found : 476.2186.

(-)-Benzyl-N-[(2R,3R)-3-(dibenzylamino)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-2-yl]-L-prolinate

[(-)-2.21a]



Formula: C₃₆H₃₇F₃N₂O₂ **MW=** 586.70 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.21a** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using L-proline benzyl ester as the nucleophile (103 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 to 95:5) afforded (-)-**2.21a** (80 mg, 0.13 mmol, 68%) as a colorless sticky oil.

[α]_D²⁵ – 28.9 (c 0.38, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3063, 3029, 2947, 2864, 1742, 1602, 1495, 1454, 1367, 1241, 1157, 1132, 1105, 1075, 1029, 996, 908 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33–7.14 (m, 20H, H_{Ar}), 5.01 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H_{15'}), 4.96 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H₁₅), 4.00–3.89 (m, 3H, H_{4'} and H₃), 3.69 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H₄), 3.47 (dd, J_{AB} = 14.4, 2.9 Hz, 1H, H_{5'}), 3.16 (dq, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H, H₂), 2.80 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H, H₃), 2.72 (m, 1H, H_{11'}), 2.60 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 2.39 (dd, J_{AB} = 14.4, 10.9 Hz, 1H, H₅), 1.79 (m, 1H, H_{12'}), 1.71–1.57 (m, 2H, H_{13'} and H₁₂), 1.23 (m, 1H, H₁₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 173.6 (C, C₁₄), 140.5 (C, C₁₆), 138.8 (2 x C, C_{Ar}), 136.3 (C, C₆), 129.54 (4 x CH, C_{Ar}), 129.49 (2 x CH, C₇), 128.63 (2 x CH, C₈), 128.58 (4 x CH, C_{Ar}), 125.51 (2 x CH, C₁₇), 128.2 (2 x CH, C₁₈), 128.1 (CH, C₁₉), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.4 (CH, C₉), 66.2 (CH₂, C₁₅), 63.9 (CH₂, C₁₀), 61.8 (q, J = 21.6 Hz, CH, C₂), 58.4 (CH, C₃), 54.9 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 44.5 (CH₂, C₁₁), 34.3 (CH₂, C₅), 28.6 (CH₂, C₁₃), 25.0 (CH₂, C₁₂).

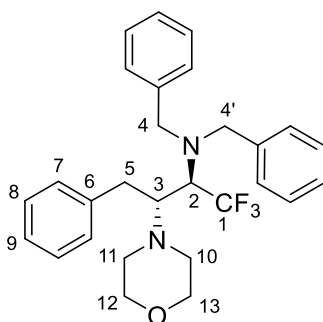
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.86 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 451 ([M⁺ – [•]CO₂Bn], 1), 308 (100), 217 (7), 172 (9), 104 (8), 91 (67).

HRMS: calcd for C₃₆H₃₇F₃N₂O₂Na (M+Na)⁺: 609.2699, found: 609.2696.

(–)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-3-morpholino-4-phenylbutan-2-amine [(–)-2.21b]



Formula: C₂₈H₃₁F₃N₂O **MW=** 468.56 g.mol⁻¹

Compound (–)-**2.21b** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using morpholine as the nucleophile (38 μ L, 0.42 mmol, 2.8 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100% and PE/EtOAc = 95:5) afforded (–)-**2.21b** (57 mg, 0.12 mmol, 80%) as a pale pink solid.

mp = 101–103 °C.

[α]_D²⁵ – 12.4 (*c* 0.48, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3086, 3062, 3028, 2951, 2856, 1683, 1602, 1495, 1265, 1156, 1132, 1115, 1075, 997, 912 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33–7.16 (m, 15H, H_{Ar} and H₇₋₉), 4.05 (br d, J_{AB} = 11.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.79 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H₄), 3.48–3.43 (m, 3H, H_{10'} and H₅), 3.40–3.28 (m, 3H, H₁₁ and H₃), 3.18 (pent_{app}, J = 8.5 Hz, 1H, H₂), 2.43–2.33 (m, 3H, H₁₂ and H₁₀), 2.19–2.14 (m, 2H, H₁₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.0 (2 x C, C_{Ar}), 138.7 (C, C₆), 129.4 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.8 (2 x CH, C₈), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 128.3 (d_{app}, J = 293.3 Hz, C, C₁)*, 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 126.3 (CH, C₉), 67.5 (2 x CH₂, C₁₁ and C₅), 64.8 (CH, C₃), 61.0 (q, J = 20.9 Hz, CH, C₂), 55.1 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 50.0 (2 x CH₂, C₁₃ and C₁₂), 34.4 (CH₂, C₁₀).

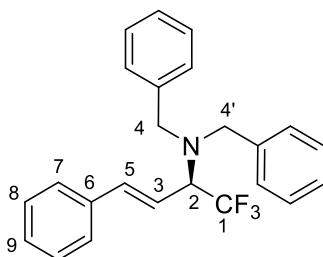
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 61.57 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 377 ([M⁺ – [•]Bn], 0.1), 190 (100), 91 (24).

HRMS: calcd for C₂₈H₃₂F₃N₂O (M+H)⁺: 469.2461, found : 469.2443.

(*R,E*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-phenylbut-3-en-2-amine (2.22)



Formula: C₂₄H₂₂F₃N **MW=** 381,44 g.mol⁻¹

Compound **2.22** was obtained as a by-product from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol). Purification by flash column chromatography (PE 100%) afforded **2.22** (6 mg, 0.015 mmol, 10%) as a colorless oil.

IR (neat): ν_{\max} 3063, 3029, 2928, 2849, 1602, 1495, 1454, 1377, 1267, 1171, 1142, 1129, 1101, 970, 747, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.25 (m, 15H, H_{Ar} and H₇₋₉), 6.64 (d, J_{AB} = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.28 (dd, J_{AB} = 15.9, 8.4 Hz, 1H, H₃), 3.98 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H_{4'}), 3.79 (pent_{app}, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.62 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H₄).

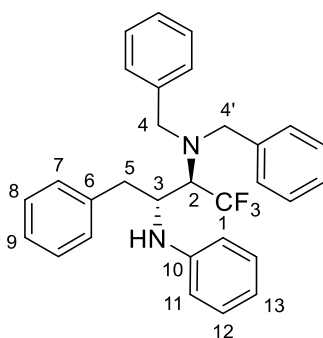
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.0 (2 x C, C_{Ar}), 137.8 (CH, C₅), 136.1 (C, C₆), 128.9 (2 x CH, C₇), 128.8 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (6 x CH, C_{Ar} and CH₈), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C₉), 118.7 (CH, C₃), 62.0 (q, J = 28.1 Hz, CH, C₂), 54.9 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}).

CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 69.71 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 381 (M⁺, 1), 312 (60), 165 (5), 91 (100), 65 (9).

(+)-(2R,3R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-N',4-diphenylbutane-2,3-diamine [(+)-2.21c]



Formula: C₃₀H₂₉F₃N₂ **MW=** 474,57 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.21c** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using PhNH₂ as the nucleophile (50 μ L, 0.55 mmol, 2.7 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5) afforded (+)-**2.21c** (90 mg, 0.19 mmol, 95%) as a sticky yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} + 3.1$ (c 0.65, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3405, 3087, 3062, 3028, 2927, 2855, 1601, 1496, 1454, 1366, 1323, 1244, 1133, 1097, 1074, 1028, 970, 919 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31–7.17 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.07–7.05 (m, 2H, H₇), 6.94 (dd, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 2H, H₁₂), 6.64 (t_{app}, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₁₃), 6.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₁₁), 4.02 (m, 1H, H₃), 3.88 (d, $J_{AB} = 13.7$ Hz, 2H, H_{4'}), 3.83 (d, $J_{AB} = 13.7$ Hz, 2H, H₄), 3.57 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, NH), 3.34 (m, 1H, H₂), 3.07 (dd, $J_{AB} = 13.6, 6.7$ Hz, 1H, H_{5'}), 2.80 (dd, $J_{AB} = 13.6, 6.9$ Hz, 1H, H₅).

.31–7.17 (m, 13H),), 6.94 (dd, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 2H), 6.64 (, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, NH), 3.34 (m, 1H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 146.6 (C, C₁₀), 138.8 (2 x C, C_{Ar}), 138.0 (C, C₆), 129.6 (2 x CH, C₁₂), 129.4 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.7 (2 x CH, C₈), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.7 (CH, C₉), 117.8 (CH, C₁₃), 113.5 (2 x CH, C₁₁), 60.5 (q, $J = 23.3$ Hz, CH, C₂), 55.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 54.0 (CH, C₃), 39.3 (CH₂, C₅).

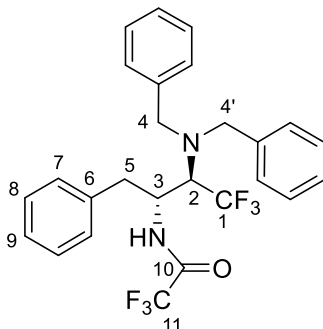
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : $\delta - 62.77$ (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 474 (M⁺, 0.2), 259 (11), 196 (100), 118 (12), 104 (8), 91 (38).

HRMS: calcd for C₃₀H₃₀F₃N₂ (M+H)⁺ : 475.2356, found : 475.2353.

(-)-N-((2R,3R)-3-(dibenzylamino)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide [(-)-2.21d]



Formula: C₂₆H₂₄F₆N₂O **MW=** 494,48 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.21d** was synthesized from (2S,3S)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using NaNHCOF₃ as the nucleophile (0.45 M in THF) (0.83 mL, 0.37 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (EP/EtOAc 95:5) afforded (-)-**2.21d** (15.7 mg, 0.031 mmol, 21%) as a white solid.

mp = 128–130 °C.

[α]_D²⁵ – 24.4 (c 0.21, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3293, 3030, 2859, 1705, 1604, 1565, 1496, 1455, 1368, 1249, 1165, 1112, 1029, 868 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 7.23–7.22 (m, 3H, H₈ and H₉), 6.87–6.85 (m, 2H, H₇), 5.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H, NH), 4.53 (ddd, J = 18.0, 9.4, 5.0 Hz, 2H, H₃), 4.04 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.78 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H₄), 3.44 (p, J = 8.7 Hz, 1H, H₂), 3.32 (dd, J_{AB} = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H_{5'}), 2.50 (dd, J_{AB} = 14.0, 9.3 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.4 (q, J = 34.9 Hz, CH, C₁₁), 138.1 (2 x C, C_{Ar}), 136.0 (C, C₆), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 129.3 (2 x CH, C₇), 128.9 (6 x CH, C_{Ar} and C₈), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 127.3 (CH, C₉), 60.8 (q, J = 24.2 Hz, CH, C₂), 55.0 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 49.4 (CH, C₃), 38.4 (CH₂, C₅).

CF₃ is not visible.

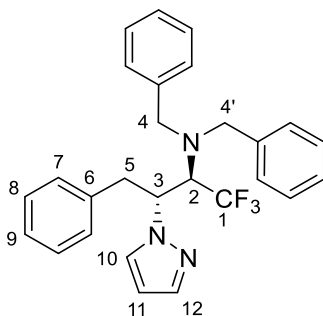
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.74 (3 x F, CF₃ (C₁)), – 76.31 (3 x F, CF₃ (C₁₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 494 (M⁺, 0.07), 278 (30), 91 (100), 65 (4).

HRMS: calcd for C₂₆H₂₅F₆N₂O (M+H)⁺ : 495.1866, found :495.1864.

(+)-(2*R*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-phenyl-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)butan-2-amine

[(+)-2.21e]



Formula: C₂₇H₂₆F₃N₃ **MW=** 449.52 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.21e** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using sodium 1*H*-pyrazolide as the nucleophile (0.5 M in THF) (0.9 mL, 0.45 mmol, 3 equiv). Purification by flash column chromatography (EP/EtOAc 98:2) afforded (+)-**2.21e** (64 mg, 0.14 mmol, 95%) as a sticky colorless oil.

[α]_D²⁵ + 50.9 (c 0.22, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3064, 3030, 2946, 2860, 1603, 1495, 1455, 1367, 1239, 1140, 1108, 1076, 1028, 969, 917 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47–7.30 (m, 11H, H_{Ar}), 7.09–7.07 (m, 3H, H₈ and H₉), 6.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₂), 6.68 (d, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 2H, H₇), 5.96 (t_{app}, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.47 (td, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, H₃), 4.13 (d, *J*_{AB} = 13.4 Hz, 2H, H_{4'}), 4.01 (m, 1H, H₂), 3.84 (d, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H₄), 3.73 (dd, *J*_{AB} = 13.8, 2.5 Hz, 1H, H_{5'}), 3.02 (dd, *J*_{AB} = 13.6, 11.9 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.0 (CH, C₁₀), 138.2 (C, C₆), 138.0 (2 x C, C_{Ar}), 131.1 (CH, C₁₂), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 128.9 (6 x CH, C_{Ar} and C₇), 128.4 (2 x CH, C₈), 127.9 (2 x CH, C_{Ar}), 126.6 (CH, C₉), 125.7 (d_{app}, *J* = 294.5 Hz, C, C₁)*, 104.6 (CH, C₁₁), 62.8 (q, *J* = 23.5 Hz, CH, C₂), 62.6 (CH, C₃), 55.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 38.6 (CH₂, C₅).

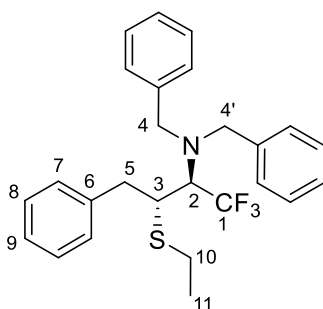
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 64.21 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 449 (M⁺, 0.01), 358 ([M⁺ – •Bn], 40), 290 (13), 278 (10), 91 (100), 65 (6).

HRMS: calcd for C₂₇H₂₇F₃N₃ (M+H)⁺ : 450.2152, found : 450.2164.

(-)-(2*S*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-3-(ethylthio)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.24a]



Formula: C₂₆H₂₈F₃NS **MW=** 443.57 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.24a** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using EtSH as the nucleophile (28 μ L, 0.37 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 98:2 then 95:5) afforded (-)-**2.24a** (50 mg, 0.11 mmol, 75%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ – 28.7 (*c* 1.78, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3087, 3063, 3029, 2969, 2929, 2857, 1603, 1595, 1454, 1367, 1245, 1130, 1101, 1074, 1029, 969, 919 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31–7.21 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.12–7.10 (m, 2H, H₇), 3.97 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 2H, H_{4'}), 3.88 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H₄), 3.46 (dd, J_{AB} = 13.9, 5.1 Hz, 1H, H_{5'}), 3.38 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H, H₃), 3.02 (pent_{app}, J = 5.1 Hz, 1H, H₂), 2.52 (dd, J_{AB} = 13.9, 10.0 Hz, 1H, H₅), 2.21–2.05 (m, 2H, H₁₀), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.5 (C, C₆), 138.7 (2 x C, C_{Ar}), 129.5 (2 x CH, C₇), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (6 x CH, C_{Ar} and C₈), 127.5 (2 x CH, C_{Ar}), 126.6 (CH, C₉), 61.6 (q, J = 23.6 Hz, CH, C₂), 55.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 46.7 (CH, C₃), 40.3 (CH₂, C₅), 26.0 (CH₂, C₁₀), 14.2 (CH₃, C₁₁).

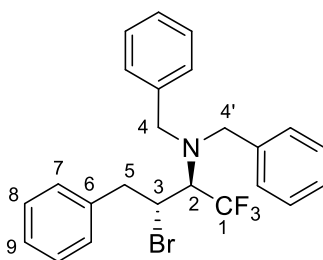
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.22 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 382 ([M⁺ – [•]SEt], 13), 278 (33), 181 (4), 91 (100), 65 (6).

HRMS: calcd for C₂₆H₂₈F₃NSNa (M+Na)⁺ : 466.1787, found : 466.1766.

(-)-(2*S*,3*R*)-*N,N*-Dibenzyl-3-bromo-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.24b]



Formula: C₂₄H₂₃BrF₃N **MW=** 462.35 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.24b** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using dry *n*-Bu₄NBr as the nucleophile (195.4, 0.6 mmol, 3 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100% and PE/EtOAc = 95:5) afforded (-)-**2.24b** (74 mg, 0.16 mmol, 80%) as a pale green oil.

[α]_D²⁵ – 32.9 (c 2.47, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3089, 3066, 3032, 2826, 2859, 1605, 1498, 1456, 1369, 1252, 1127, 1103, 1076, 1031, 969 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.25 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.07 (dd_{app}, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H, H₇), 4.25 (ddd, $J = 10.5, 6.6, 4.7$ Hz, 1H, H₃), 3.96 (d, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H_{4'}), 3.88 (d, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H₄), 3.72 (dd, $J_{AB} = 14.6, 4.6$ Hz, 1H, H_{5'}), 3.55 (m, 1H, H₂), 2.72 (dd, $J_{AB} = 14.6, 10.2$ Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.2 (C, C₆), 138.2 (2 x C, C_{Ar}), 129.3 (6 x CH, C_{Ar} and C₇), 128.8 (2 x CH, C₈), 128.7 (4 x CH, C_{Ar}), 127.8 (2 x CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C₉), 126.7 (d_{app}, $J = 291.2$ Hz, C, C₁)*, 63.0 (q, $J = 24.7$ Hz, CH, C₂), 55.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 49.4 (CH, C₃), 43.3 (CH₂, C₅).

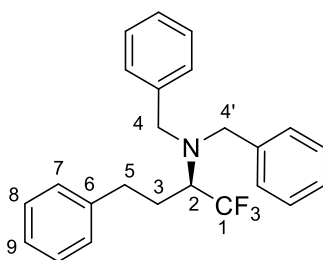
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.02 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 462 (M⁺, 0.02), 382 ([M⁺ – Br], 27), 278 (4), 196 (8), 185 (13), 91 (100).

HRMS: calcd for C₂₄H₂₄¹⁹BrF₃N (M+H)⁺ : 462.1039, found : 462.1029 and calcd for C₂₄H₂₄¹⁸BrF₃N (M+H)⁺ : 464.1018, found : 464.1007.

(-)-(R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-amine [(-)-2.24c]



Formula: C₂₄H₂₄F₃N **MW=** 383.46 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.24c** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using *n*-Bu₄NB₄ as the nucleophile (131.3 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (EP/EtOAc 98:2) afforded (-)-**2.24c** (69 mg, 0.18 mmol, 90%) as a brown oil.

[α]_D²⁵ – 30.9 (c 0.48, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3064, 3029, 2956, 2858, 1603, 1495, 1454, 1371, 1250, 1140, 1102, 1073, 1029, 969 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.14 (m, 13H, H_{Ar} and H₈ and H₉), 7.01 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 3.96 (d, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.71 (dd, *J*_{AB} = 13.6, 1.3 Hz, 2H, H₄), 3.16 (m, 1H, H₂), 2.91 (ddd, *J*_{AB} = 14.6, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H_{5'}), 2.41 (ddd, *J*_{AB} = 13.9, 10.1, 6.4 Hz, 1H, H₅), 2.00 (m, 1H, H_{3'}), 1.87 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.4 (C, C₆), 139.2 (2 x C, C_{Ar}), 129.2 (4 x CH, C_{Ar}), 128.61 (2 x CH, C₇), 128.58 (4 x CH, C_{Ar}), 128.5 (2 x CH, C₈), 1281 (d_{app}, *J* = 291.5 Hz, C, C₁)*, 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 126.2 (CH, C₉), 58.1 (q, *J* = 24.8 Hz, CH, C₂), 54.3 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 32.7 (CH₂, C₅), 28.6 (CH₂, C₃).

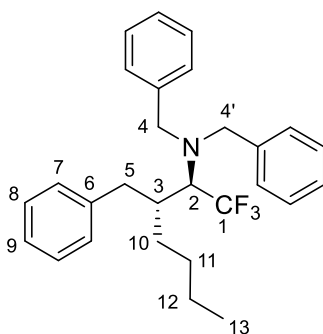
(*) only the two main intense signals of the quadruplet are visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 67.72 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 383 (M⁺, 7), 314 (21), 292 (27), 188 (6), 91 (100), 65 (10).

HRMS: calcd for C₂₄H₂₅F₃N (M+H)⁺ : 384.1934, found : 384.1934.

(–)-(2*R*,3*R*)-*N,N*,3-Tribenzyl-1,1,1-trifluoroheptan-2-amine [(–)-2.24d]



Formula: C₂₈H₃₂F₃N **MW=** 439.57 g.mol⁻¹

Compound (–)-**2.24d** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (79.9 mg, 0.20 mmol) using *n*BuCu(CN)Li as the nucleophile (0.15 M/Et₂O) (5 mL, 0.74 mmol, 3.7 equiv). Purification by flash column chromatography (PE 100%) afforded (–)-**2.24d** (52.9 mg, 0.12 mmol, 60%) as a cloudy colorless oil.

[α]_D²⁵ – 6.9 (*c* 0.47, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3062, 3028, 2957, 2861, 1603, 1496, 1454, 1367, 1242, 1132, 1091, 1073, 1029, 913, 749, 968, 913 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.24–7.07 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 6.98 (d_{app}, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 3.87 (d, *J*_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.68 (dd, *J*_{AB} = 13.5, 0.7 Hz, 2H, H₄), 3.19–3.11 (m, 2H, H_{5'} and H₂), 2.21 (dd, *J* = 13.5, 10.5 Hz, 1H, H₅), 2.01 (m, 1H, H₃), 1.26 (m, 1H, H_{10'}), 1.12 (m, 1H, H₁₀), 1.01–0.85 (m, 2H, H₁₂), 0.71 (m, 2H, H₁₁), 0.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.0 (C, C₆), 139.1 (2 x C, C_{Ar}), 129.4 (4 x CH, C_{Ar}), 129.3 (2 x CH, C₇), 128.5 (6 x CH, C_{Ar} and C₈), 127.4 (2 x CH, C_{Ar}), 126.1 (CH, C₉), 59.6 (q, *J* = 23.3 Hz, CH, C₂), 55.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 39.3 (CH, C₃), 37.0 (CH₂, C₅), 28.3 (CH₂, C₁₀), 27.7 (CH₂, C₁₁), 22.8 (CH₂, C₁₂), 13.9 (CH₃, C₁₃).

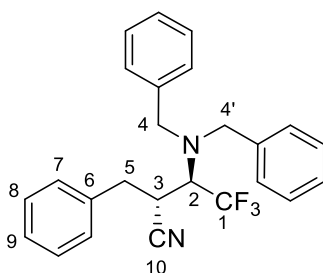
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 63.15 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 439 (M⁺, 5), 348 (13), 278 (29), 188 (4), 91 (100), 65 (6).

HRMS: calcd for C₂₈H₃₃F₃N (M+H)⁺ : 440.2560, found : 440.2559.

(-)-(2R,3R)-2-Benzyl-3-(dibenzylamino)-4,4,4-trifluorobutanenitrile [(-)-2.24e]



Formula: C₂₅H₂₃F₃N₂ **MW=** 408.47 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.24e** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ol (+)-*anti*-**2.4** (59.9 mg, 0.15 mmol) using dry *n*-Bu₄NCN as the nucleophile (120 mg, 0.42 mmol, 2.9 equiv). Purification by flash column chromatography (EP/EtOAc 95:5) afforded (-)-**2.24e** (36.6 mg, 0.089 mmol, 60%) as a yellow oil.

[α]_D²⁵ – 41.0 (c 0.61, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3064, 3031, 2933, 2861, 1603, 1496, 1455, 1369, 1247, 1143, 1128, 1103, 1075, 1028, 970 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.25 (m, 13H, H_{Ar}, H₈ and H₉), 7.10–7.07 (m, 2H, H₇), 3.92 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H_{4'}), 3.83 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, H₄), 3.42 (pent_{app}, J = 8.1 Hz, 1H, H₂), 3.27 (dd, J_{AB} = 13.7, 5.3 Hz, 1H, H_{5'}), 3.05 (ddd, J = 10.1, 7.7, 5.3 Hz, 1H, H₃), 2.58 (dd, J_{AB} = 13.7, 10.2 Hz, 1H, H₅).

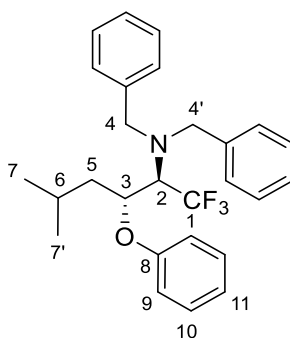
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.6 (2 x C, C_{Ar}), 136.3 (C, C₆), 129.20 (4 x CH, C_{Ar}), 129.15 (2 x CH, C₇), 129.1 (2 x CH, C₈), 128.9 (4 x CH, C_{Ar}), 128.0 (2 x CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C₉), 126.4 (q, J = 291.5 Hz, C, C₁), 60.2 (q, J = 26.0 Hz, CH, C₂), 54.8 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 36.6 (CH₂, C₅), 32.8 (CH, C₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 64.05 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 408 (M⁺, 0.6), 278 (18), 91 (100), 65 (6).

HRMS: calcd for C₂₅H₂₃F₃N₂Na (M+Na)⁺: 431.1706, found: 431.1704.

(-)-(2R,3R)-N,N-Dibenzyl-1,1,1-trifluoro-5-methyl-3-phenoxyhexan-2-amine [(-)-2.28]



Formula: C₂₇H₃₀F₃NO **MW=** 441.54 g.mol⁻¹

Compound (-)-**2.28** was synthesized from (2*S*,3*S*)-3-(dibenzylamino)-1,1,1-trifluoro-5-methylhexan-2-ol (-)-*anti*-**2.6** (174 mg, 0.476 mmol) using dry NaOPh as the nucleophile (139.4 mg, 1.19 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 99:1) afforded (-)-**2.28** (148.9 mg, 0.34 mmol, 71%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ – 31.0 (c 0.39, CHCl₃).

IR (neat): ν_{max} 3064, 3030, 2957, 2869, 1598, 1493, 1455, 1368, 1238, 1135, 1097, 1074, 1028, 971 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32–7.20 (m, 12H, H_{Ar} and H₁₀), 6.90 (tt_{app}, *J* = 1.0, 0.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.84–6.82 (m, 2H, H₉), 4.69 (dt_{app}, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H, H₃), 3.95 (d, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 2H, H_{4'}), 3.81 (dd, *J*_{AB} = 13.6, 1.0 Hz, 2H, H₄), 3.42 (m, 1H, H₂), 1.76 (m, 1H, H_{5'}), 1.57–1.40 (m, 2H, H₅ and H₆), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₇), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.1 (C, C₈), 138.7 (2 x C, C_{Ar}), 129.6 (2 x CH, C₁₀), 129.3 (4 x CH, C_{Ar}), 128.6 (4 x CH, C_{Ar}), 127.6 (2 x CH, C_{Ar}), 127.4 (q, *J* = 292.1 Hz, C, C₁), 121.0 (CH, C₁₁), 115.3 (2 x CH, C₉), 74.2 (CH, C₃), 61.2 (q, *J* = 23.7 Hz, CH, C₂), 55.5 (2 x CH₂, C₄ and C_{4'}), 41.8 (CH₂, C₅), 24.3 (CH, H₆), 23.4 (CH₃, C₇), 22.6 (CH₃, C₇).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 62.44 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 441 (M⁺, 0.4), 278 (64), 107 (8), 91 (100), 69 (9), 65 (8).

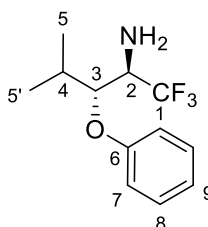
HRMS: calcd for C₂₇H₃₁F₃NO (M+H)⁺ : 442.2352, found : 442.2350.

5. Hydrogenolysis of benzyl groups

General procedure

To a stirred solution of *N*-dibenzyl- α -trifluoromethylamines derivatives (1.0 equiv) in anhydrous methanol, 10% Pd/C (20 mol %) was added. The mixture was stirred under hydrogen pressure (1 atm) at rt for 48–96 h. The mixture was then filtered over a Celite pad, washed with methanol and CH₂Cl₂ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (EP/EtOAc) afforded the desired products.

(+)-(2*R*,3*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-methyl-3-phenoxy-pentan-2-amine [(+)-2.25]



Formula: C₁₂H₁₆F₃NO **MW=** 247.26 g.mol⁻¹

Compound (+)-2.25 was synthesized from (2*R*,3*R*)-*N,N*-dibenzyl-1,1,1-trifluoro-4-methyl-3-phenoxy-pentan-2-amine (–)-2.18 (46 mg, 0.108 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 90:10) afforded (+)-2.25 (23 mg, 0.093 mmol, 86%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 8.3 (*c* 0.12, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3041, 2967, 2878, 1596, 1492, 1372, 1235, 1197, 1142, 1028, 1006, 817, 752, 681 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28–7.24 (m, 2H, H₇), 6.98–6.92 (m, 3H, H₈ and H₉), 4.34 (t_{app}, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₃), 3.51 (dt, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H, H₂), 2.29 (td, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H, H₄), 1.45 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H, NH₂), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{5'}), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₅).

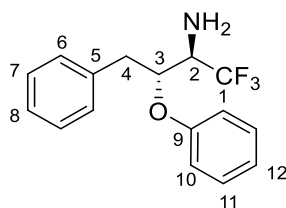
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.6 (C, C₆), 129.7 (2 x CH, C₇), 126.5 (q, *J* = 283.2 Hz, C, C₁), 121.3 (CH, C₉), 115.8 (2 x CH, C₈), 81.7 (CH, C₃), 55.1 (q, *J* = 27.2 Hz, CH, C₂), 30.5 (CH, C₄), 20.1 (CH₃, C_{5'}), 17.7 (CH₃, C₅).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 73.11 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 247 (M⁺, 12), 149 (100), 107 (44), 98 (54), 94 (43), 55 (47).

HRMS: calcd for C₁₂H₁₇F₃NO (M+H)⁺ : 248.1257, found :248.1267.

(+)-(2R,3R)-1,1,1-Trifluoro-3-phenoxy-4-phenylbutan-2-amine [(+)-2.26]



Formula: C₁₆H₁₆F₃NO **MW=** 295.31 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.26** was synthesized from (2R,3R)-*N,N*-dibenzyl-1,1,1-trifluoro-3-phenoxy-4-phenylbutan-2-amine (–)-**2.20c** (54 mg, 0.113 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded (+)-**2.26** (14.9 mg, 0.050 mmol, 45%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 38.9 (*c* 0.55, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3030, 2928, 2853, 1725, 1597, 1493, 1411, 1229, 1165, 1118, 1031, 891 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28–7.21 (m, 7H, H₆₋₈ and H₁₀), 6.94 (t_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 6.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁₁), 4.68 (dt, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H, H₃), 3.55 (qd, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H, H₂), 3.15 (dd, *J*_{AB} = 14.2, 8.1 Hz, 1H, H_{4'}), 3.06 (dd, *J*_{AB} = 14.2, 4.0 Hz, 1H, H₄), 1.58 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.5 (C, C₉), 137.4 (C, C₆), 129.8 (2 x CH, C₁₀), 129.7 (2 x CH, C₆), 128.6 (2 x CH, C₇), 126.8 (CH, C₈), 122.0 (CH, C₁₂), 116.4 (2 x CH, C₁₁), 78.1 (CH, C₃), 55.1 (q, *J* = 27.5 Hz, CH, C₂), 35.8 (CH, C₄).

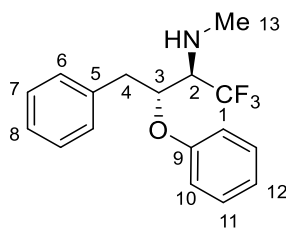
CF₃ is not visible.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 73.16 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 295 (M⁺, 5), 202 (55), 197 (92), 119 (100), 98 (77), 91 (99).

HRMS: calcd for C₁₇H₁₆F₃NO (M+H)⁺ : 296.1257, found : 296.1258.

(2*R*,3*R*)-1,1,1-trifluoro-*N*-methyl-3-phenoxy-4-phenylbutan-2-amine (2.27)



Formula: C₁₇H₁₈F₃NO **MW=** 309.33 g.mol⁻¹

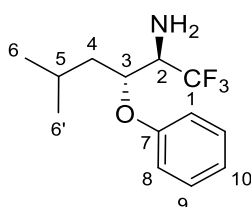
Compound **2.27** was obtained from (2*R*,3*R*)-*N,N*-dibenzyl-1,1,1-trifluoro-3-phenoxy-4-phenylbutan-2-amine (–)-**2.20c** (54 mg, 0.113 mmol) as a by-product. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded **2.27** (4 mg, 0.013 mmol, 11%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28–7.20 (m, 7H, H₆₋₈ and H₁₀), 6.95 (t_{app}, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₂), 6.79 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 2H, H₁₁), 4.70 (m, 1H, H₃), 3.30 (qd, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 1H, H₂), 3.13–3.02 (m, 2H, H₄), 2.57 (s, 3H, H₁₃), 1.55 (br s, 1H, NH).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ – 69.77 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 309 (M⁺, 0.14), 216 ([M⁺ – •OPh], 85), 197 (66), 119 (100), 112 (40), 91 (60).

(+)-(2*R*,3*R*)-1,1,1-Trifluoro-5-methyl-3-phenoxyhexan-2-amine [(+)-2.29]



Formula: C₁₃H₁₈F₃NO **MW=** 261.29 g.mol⁻¹

Compound (+)-**2.29** was synthesized from (2*R*,3*R*)-*N,N*-dibenzyl-1,1,1-trifluoro-5-methyl-3-phenoxyhexan-2-amine (–)-**2.28** (99.2 mg, 0.22 mmol). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 99:1 then 95:5) afforded (+)-**2.29** (35.6 mg, 0.14 mmol, 61%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ + 38.7 (c 0.47, CHCl₃).

IR (neat): *ν*_{max} 3350, 2959, 1597, 1493, 1268, 1228, 1165, 1133, 1115, 992, 958 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33–7.25 (m, 2H, H₉), 7.00–6.93 (m, 3H, H₈ and H₁₀), 4.64 (dt, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H, H₃), 3.62 (qd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H, H₂), 1.90–1.82 (2H, H₅ and H_{4'}), 1.52 (br s, 2H, NH₂), 1.39 (m, 1H, H₄), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_{6'}), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.5 (C, C₇), 131.0 (q, *J* = 261.7 Hz, C, C₁), 130.0 (2 x CH, C₈), 121.8 (CH, C₁₀), 116.0 (2 x CH, C₉), 73.9 (CH, C₃), 55.1 (q, *J* = 27.3 Hz, CH, C₂), 37.8 (CH₂, C₄), 24.5 (CH, H₅), 23.7 (CH₃, C_{6'}), 21.8 (CH₃, C₆).

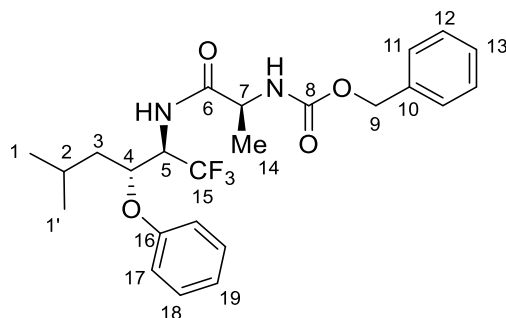
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 73.61 (3 x F, CF₃ (C₁)).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 261 (M⁺, 14), 163 (100), 121 (33), 107 (78), 98 (54), 69 (97).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₉F₃NO (M+H)⁺ : 262.1413, found : 262.1414.

6. Application to a peptidic coupling

(–)-Benzyl-((*S*)-1-oxo-1-[[*(2*R*,3*R*)-1,1,1-trifluoro-5-methyl-3-phenoxyhexan-2-yl]amino]-propan-2-yl)carbamate [(–)-2.30]*



Formula: C₂₄H₂₉F₃N₂O₄ **MW=** 466.50 g.mol⁻¹

Compound (–)-2.30 was prepared according to a described procedure.¹⁵³ To a stirred solution of *N*-CBz-*L*-Alanine (28.3 mg, 0.124 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous ethyl acetate (1.25 mL) at –15 °C, were added *N*-methylmorpholine (15.3 μL, 0.137 mmol, 1.1 equiv) and isobutyl chloroformate (18.2 μL, 0.137 mmol, 1.1 equiv). After 30 min, a solution of (*2*R*,3*R*)-1,1,1-trifluoro-5-methyl-3-phenoxyhexan-2-amine (+)-2.29 (32.8 mg, 0.124 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous EtOAc (0.7 mL) was added, the resulting mixture was stirred at – 15 °C for 1 h and then warmed to rt before stirring for 14 h. The reaction mixture was extracted with the following order: H₂O (x 2), a 10 % aqueous solution of citric acid (x 2), H₂O (x 2), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (x 2) and H₂O (x 2). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column*

chromatography (PE/EtOAc = 95:5 to 80:20) afforded (–)-**2.30** (33.6 mg, 0.072 mmol, 58%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ – 19.2 (c 0.10, CHCl₃).

IR (neat): ν_{\max} 3292, 3067, 3036, 2958, 2873, 1672, 1597, 1588, 1533, 1493, 1330, 1224, 1180, 1150, 1112, 1073, 1028, 996, 952 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.25 (m, 7H, H₁₁₋₁₇), 6.99 (t_{app}, J = 7.4 Hz, 1H, H₁₉), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₁₈), 6.88 (m, 1H, NH_{amide}), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H, NH_{carbamate}), 5.08–5.01 (m, 2H, H₉), 4.94 (m, 1H, H₅), 4.60 (m, 1H, H₄), 4.30 (m, 1H, H₇), 1.87–1.74 (m, 2H, H₂ and H_{3'}), 1.49 (m, 1H, H₃), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₄), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{1'}), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.5 (C, C₈), 157.6 (C, C₁₆), 156.4 (C, C₆), 136.0 (C, C₁₀), 130.0 (2 x CH, C₁₇), 128.7 (2 x CH, C₁₁), 128.4 (CH, C₁₃), 128.2 (2 x CH, C₁₂), 124.4 (q, J = 282.9 Hz, C, C₁), 122.3 (CH, C₁₉), 116.5 (2 x CH, C₁₈), 74.5 (CH, C₄), 67.4 (CH₂, C₉), 52.5 (q, J = 28.9 Hz, CH, C₅), 50.6 (CH, C₇), 39.2 (CH₂, C₃), 24.5 (CH, C₂), 23.4 (CH₃, C_{1'}), 22.1 (CH₃, C₁), 17.9 (CH₃, C₁₄).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ – 70.49 (3 x F, CF₃ (C₁₅)).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 466 (M⁺, 0.2), 373 (25), 163 (19), 107 (16), 91 (100), 69 (18).

HRMS: calcd for C₂₄H₂₉F₃N₂O₄ (M+Na)⁺: 489.1972, found : 489.1970.

Résumé

En chimie organique, le développement de méthodes de synthèse robustes et respectueuses de l'environnement a toujours été un défi. De plus, en chimie médicinale, la mise au point de méthodes de synthèse de synthons fluorés de haute valeur ajoutée sont importantes pour avoir accès à des composés bioactifs. Dans ce manuscrit, nous présentons des méthodes efficaces et faciles à mettre en œuvre pour la formation de liaisons carbone-carbone catalysée par le nickel et la formation de liaisons carbone-hétéroatome par un réarrangement de β -aminoalcools α -trifluorométhylés.

Nous avons montré que le couplage croisé entre un éther d'énol méthylique et un réactif de Grignard pouvait être catalysé par un système simple à base de $\text{Ni}(\text{OAc})_2/(\text{O})\text{PPh}_3$ dans des conditions douces ($40\text{ }^\circ\text{C}$) *via* l'insertion du nickel dans la liaison C-OCH₃. Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'un composé antitumoral, le DMU-212.

La synthèse d'amines α -trifluorométhylées acycliques énatio-enrichies a été réalisée selon une réaction de réarrangement régiosélectif de β -aminoalcools α -trifluorométhylés en se basant sur une stratégie établie dans le laboratoire *via* un intermédiaire aziridinium. Nous avons montré que les produits obtenus pouvaient être engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation.

Mots Clés

Couplage croisé de Kumada, activation de liaisons C-O, nickel, éther d'énol méthylique, composés stilbéniques, réarrangement, β -aminoalcools α -trifluorométhylés, amines α -trifluorométhylées, aziridinium

Abstract

In organic chemistry, the development of robust and sustainable synthetic methods has always been a challenge. Moreover, in medicinal chemistry, the development of fluorinated building blocks synthetic methods with high value is important to access bioactive compounds. In this manuscript, we report efficient and easy to carry methods for the formation of carbon-carbon bonds catalyzed by nickel and the formation of carbon-heteroatom bonds by a rearrangement of α -trifluoromethyl- β -aminoalcohols.

We demonstrated that it is possible to perform a cross-coupling reaction of an alkenyl methyl ether with a Grignard reagent using a simple catalytic system based on $\text{Ni}(\text{OAc})_2/(\text{O})\text{PPh}_3$ under mild conditions ($40\text{ }^\circ\text{C}$) *via* the insertion of nickel into C-OCH₃ bond. This method has been applied to the synthesis of an antitumoral agent, DMU-212.

The synthesis of enantioenriched acyclic α -trifluoromethylamines is reported consisting in a rearrangement of α -trifluoromethyl- β -aminoalcohols based on an established strategy in our group *via* an aziridinium ion intermediate. We have shown that the synthesized compounds can be involved in post-functionalization reactions.

Keywords

Kumada cross-coupling, C-O bond activation, nickel, alkenyl methyl ether, stilbenic compounds, rearrangement, α -trifluoromethyl- β -aminoalcohols, α -trifluoromethylamines, aziridinium ion