



Aminocatalyse et Réactions en Cascade pour la Synthèse de Polycycles Tridimensionnels

Loïc Pantaine

► To cite this version:

Loïc Pantaine. Aminocatalyse et Réactions en Cascade pour la Synthèse de Polycycles Tridimensionnels. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV084 . tel-01534100

HAL Id: tel-01534100

<https://theses.hal.science/tel-01534100>

Submitted on 7 Jun 2017

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.

NNT : 2016SACLV084

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE VERSAILLES SAINT-QUENTIN EN YVELINES

ÉCOLE DOCTORALE N°571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

M. Loïc PANTAINÉ

AMINOCATALYSE ET REACTIONS EN CASCADE
POUR LA SYNTHÈSE
DE POLYCYCLES TRIDIMENSIONNELS

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 28 octobre 2016 :

Composition du Jury :

Mme. Corinne AUBERT,	Directrice de recherche, Université Pierre et Marie Curie,	Présidente
M. Eric FOUQUET,	Professeur, Université de Bordeaux,	Rapporteur
M. Laurent MICOUIN,	Directeur de recherche, Université Paris-Descartes,	Rapporteur
M. Frédéric TARAN,	Directeur de recherche, CEA Saclay,	Examineur
Mme. Christine GRECK,	Professeur, UVSQ,	Directrice de thèse
M. Vincent COEFFARD,	Chargé de recherche, UVSQ,	Co-encadrant de thèse
M. Xavier MOREAU,	Maître de conférence, UVSQ,	Membre Invité

Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer mes remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Merci à M. Eric Fouquet, de l'Université de Bordeaux, et M. Laurent Micouin, de l'Université Paris-Descartes, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Merci également aux examinateurs, Mme. Corinne Aubert, de l'Université Pierre et Marie Curie, et M. Frédéric Taran, du CEA de Saclay.

Je remercie aussi l'Ecole Doctorale de Paris-Saclay de m'avoir accordé un financement pour ces travaux, sous la forme d'une bourse IDEX.

Je tiens à remercier mes encadrants de thèse, le Pr. Christine Greck et le Dr. Vincent Coeffard, de m'avoir accueilli au sein de leur équipe et d'avoir encadré ces travaux de thèse. Je les remercie pour leur aide et leur patience au cours de ces trois dernières années, surtout lors de la période de rédaction de ce manuscrit.

Tout particulièrement, je tiens à remercier Vincent Coeffard d'avoir été une source inépuisable d'idées, de bons conseils et de (re)motivation lorsque les expériences au labo refusaient de donner les résultats attendus. Merci aussi à ses blagues et jeux de mots, certes assez... particuliers, mais toujours appréciés, qui m'ont bien fait rire ! Ma thèse aurait vraiment été très différente sans lui, à la fois humainement et scientifiquement, et je le remercie fortement pour tout ce qu'il a fait pour moi au cours de ces trois années !

De même j'aimerais remercier Xavier Moreau pour son dynamisme, son ironie et son aide apportée au cours de ma thèse. S'il s'est souvent décrit comme simplement mon « collègue » (voir même mon « technicien HPLC »), je l'ai toujours vu comme mon troisième encadrant, qui a toujours été là lorsque j'avais besoin de lui.

Xavier et Vincent ont aussi tentés de me m'inculquer leurs références culturelles, en particulier dans le monde du sport (notamment par la diffusion obligatoire du Tour de France durant tout le mois de Juillet) et de la chanson ! Si j'ai aussi essayé de les initier à mes goûts sportifs et musicaux particuliers, je pense que nous partageons un scepticisme pour les goûts de l'autre assez prononcé, et cet échange culturel n'a pas abouti à de grands changements. Merci à eux d'avoir tout de même fait preuve de patience et d'ouverture d'esprit, en particulier lorsqu'ils me laissaient choisir la musique au labo !

Je remercie aussi Flavien Bourdreux et Estelle Loire, ainsi que Sylvain Marque et Christine Thomassigny, d'avoir toujours été de bonne humeur, de bon conseil et prêts à m'aider (surtout, pour l'une de ces 4 personnes, s'il y avait du chocolat à la clé !). Une petite pensée aussi pour Anne Vallée, avec qui Vincent Coeffard et moi avons commencé à travailler à la fin de ma thèse. Un grand merci à Abel Carlin Sinclair enfin, qui m'a sorti de pas mal de pétrins durant mes TP HPLC. Et bien sur, Merci à tout le reste du personnel de l'ILV avec qui j'ai échangé et/ou travaillé durant ces 3 dernières années !

Tout particulièrement, je voudrais remercier mes collègues doctorants et voisins de paillasse qui ont aussi du supporter ma présence au labo (et mes goûts musicaux) : Maxime Giardinetti, la force tranquille, Ministre des Solvants et chauffard émérite, et Anne-Sophie Marques, partageant mon amour des chansons Disney et dont les cris de guerre « Fais chier ! Putain ! J'ai pas l'temps ! » resteront longtemps gravés dans ma mémoire. Arrivés en envahisseurs dans MON labo, ils m'ont appris l'art de la patience et du compromis, en particulier, encore une fois, dans le domaine des goûts musicaux, principale source de litiges (si on oublie la verrerie et les pissettes vides). Grâce à eux, j'aurais au moins appris l'existence de versions Rock de chansons Disney et de cette incroyable chanson qui est devenue l'hymne de notre labo : *La Petite Patate* !!!

En parlant de collègues thésards, qu'aurait été ma thèse sans Hamza Boufroua ?? Arrivés le même jour, assis en face l'un de l'autre dans le bureau des doctorants pendant 3 longues (et belles ?) années, Hamza et moi avons vécu tant de choses ensemble durant la thèse, qu'il serait impossible (et probablement déconseillé) de toutes les citer !!! Il y a eut des hauts et des bas bien sûr, exacerbés par le sens du dramatique très développé chez lui comme chez moi, mais cela n'a fait qu'accroître la complicité que nous avons pu créer entre nous, à travers les bêtises, les fou rires, les épreuves, les disputes, les tea-parties et tous les aléas, petits et grands, que la vie aime tant mettre sur le chemin déjà tortueux des doctorants ! A travers tout cela, la présence d'Hamza, exaspérante ou bienvenue (voir les deux à la fois) a transformé une expérience professionnelle en une leçon de vie et une avalanche de souvenirs qui me feront sourire longtemps après mon départ.

Deux autres personnes, doctorants à mon entrée en thèse, ont aussi joué un rôle conséquent au cours de ces 3 années, venant compléter, avec Hamza et moi, les 4 fantastiques. Je parle bien sur d'Alexandre Requet, insupportable amateur de débats en tout genre, et Olivier Colin, grand sage parmi les fous ! Ils m'ont accueilli dans leur bureau, m'ont intégré à

leur cercle d'amis (ex)doctorants et ont fortement contribué à faire de ma thèse plus qu'un simple boulot (allant parfois quand même un poil trop loin...).

Un grand merci aussi à « mes » stagiaires, non seulement pour leur travail effectué au labo mais aussi pour leur bonne humeur et leur convivialité : Laurence Crouillebois, élégante couturière partageant mes goûts musicaux, au grand désespoir de Xavier, Sandra Cadé, discrète patineuse artistique (le monde est petit !), François Richard, le métalleux sarcastique et effronté, et Aragorn Laverny, le brun ténébreux anti-alcool. Tous les 4 ont été des travailleurs sérieux et efficaces, tout en étant aussi prêts à suivre les doctorants dans leurs délires, et je les remercie pour la bonne ambiance et le bon travail auxquels ils ont participé durant leurs séjours parmi nous ! Merci aussi bien sur aux autres stagiaires que j'ai côtoyé au cours de ces 3 ans : Kathleen, Morgane, Xiao, Assia, Jahouar, Maïssa, Léa, Agnès, Marco, Yvan, Alexandre ou encore Sébastien.

Je n'oublie bien sûr pas mes autres camarades doctorants ou post-doctorants (voir carrément plus vieux), passés ou présents, qui ont aussi été là et avec qui j'ai partagé de nombreux bons moments, autant à l'intérieur qu'à l'extérieur des labos : Sébastien le rouquin ; Cédric alias Simone la Chose ; Marion la Gradace ; Kévin le Belge pas du tout stéréotypé ; Amandine la thésarde-depuis-un-an-seulement-mais-j'ai-l'impression-qu'elle-est-là-depuis-toujours ; William, toujours prêt à rendre service et qui m'a appris que l'inorga' ce n'est pas juste dissoudre des sels dans de l'eau (suis toujours pas 100% convaincu) ; Mhamad Aly, my favorite little middle-eastern political refugee ; Dame Gaëlle, preuve vivante qu'on peut vivre tout à fait sainement avec un régime composé exclusivement de cracottes, de coca-cola et de crème de marron ; Damien Aureau, qui semble avoir découvert le secret de la Jouvence Eternelle ; Paul Fabry, l'irrésistible Casanova de l'institut ; Christian et sa positive attitude débordante ; Serge le boomerang (il est parti... puis il est revenu !) ; Talia, avec qui toutes mes conversations commençaient par « Comment, Talia ? Hein ? Bon sang, parle plus fort, j'entends rien ! » ; Pierre alias mon meilleur ennemi ; et enfin Vincent B., l'expert en blagues pourries (ça doit être un truc de Vincent...). Merci aussi aux autres doctorants et post-doctorants de l'institut, que j'ai pu côtoyer mais que je n'ai pas eu le plaisir de connaître aussi bien que ceux cités précédemment : Nghi, Nancy, Irene, Lucy, Kamal, Paul R., Elsa, Damien F., Nastya, Tommy, Pierrick, Hala, Abdou, Amel, Dimitri, Marvin, Arbia, Armando et Hussein. J'en profite enfin pour souhaiter bonne chance et bon courage à la nouvelle génération de doctorants : Quentin, Grégoire, Benjamin, Arcadie et Anne-Laure.

De plus, je voudrais remercier tous mes amis pour leur soutien, à la fois pendant la thèse et pendant les années précédentes qui m'y ont menée, en particulier ceux du « noyau », présents depuis les années lycée (voir collège), et ceux de l'ENSCM.

Enfin, je tiens à remercier ma famille qui a toujours été là pour moi et sans qui rien de tout ceci n'aurait été possible ! Merci tout particulièrement à ceux venus pour ma soutenance des 4 coins de la France et d'Angleterre, et qui ont aussi été les organisateurs, traiteurs et serveurs lors de mon pot de soutenance. Cette journée clôturant ma thèse a été d'un grand succès grâce à eux. Merci donc à mes parents Daniel et Clare, mon frère Grégory et sa copine Elodie, mon cousin Eric, ainsi que mon oncle Phil, ma tante Cath et mon cousin James.

*To my mother, father and brother,
Who have always been there for me, in more ways than I could ever count.*

*To Elodie Saint-Martin and Claire D'Addario,
Sisters to me in all but name.*

*And Finally to Hamza Boufroua,
Without whom these three years would have been a much duller affair.*

Table des matières

Liste des principales abréviations	5
Introduction Générale.....	9
Chapitre I : Introduction à l'aminocatalyse asymétrique	13
I. Généralités sur la catalyse.....	15
I.1. Introduction à l'organocatalyse	15
I.2. L'essor de l'aminocatalyse.....	15
II. Les modes d'activations en aminocatalyse	19
II.1. Activation énamine	19
II.1.a) Activation énamine : premiers exemples	19
II.1.b) Activation énamine : cycle catalytique	20
II.1.c) Activation énamine : stéréosélectivité	21
II.2. Activation iminium et diénamine.....	24
II.2.a) Activation iminium : premiers exemples	25
II.2.b) Activation iminium : cycle catalytique	26
II.2.c) Activation iminium : stéréosélectivité	27
II.2.d) Activation diénamine	28
II.3. Activation iminium vinilique et triénamine	30
II.3.a) Activation iminium vinilique	31
II.3.b) Activation triénamine.....	32
III. Combinaison de ces modes d'activation : séquences réactionnelles monotopes	34
III.1. Introduction aux réactions en cascade	34
III.2. Réactions monotopes aminocatalysée : activations multiples	36
III.2.a) Double activation aminocatalysée	36
III.2.b) Triple activation aminocatalysée	37
III.2.c) Quadruple activation aminocatalysée	38
IV. Objectif de travail.....	40

Chapitre II : De l'aminocatalyse asymétrique aux réactions sans solvant : nouvelles approches pour la synthèse d'hydrazines cycliques..... 43

I.	Introduction.....	45
I.1.	Synthèse d'hydrazines cycliques chirales : rappels bibliographiques.....	46
I.1.a)	Voie A	46
I.1.b)	Voie B	51
I.2.	Projet de recherche	54
II.	Approche aminocatalysée pour la formation d'hydrazines cycliques énantioenrichies ...	56
II.1.	Premiers résultats	56
II.2.	Influence de la nature des substrats	57
II.2.a)	Utilisation d'un diénal cyclique	58
II.2.b)	Rupture de conjugaison.....	59
II.2.c)	Modification du composé azo	60
II.3.	Conclusion et perspectives.....	62
III.	Accès aux hydrazines cycliques par réaction sans solvant et sans catalyseur	62
III.1.	Objectif de recherche.....	62
III.2.	Rappels bibliographiques	63
III.3.	Résultats et discussions	67
III.3.a)	Optimisation des conditions réactionnelles	67
III.3.b)	Champ d'application et transformations synthétiques.....	69
III.3.c)	Etude mécanistique	72
IV.	Conclusion.....	74

Chapitre III : L'alliance de l'aminocatalyse asymétrique avec des réactions de désaromatisation ou désymétrisation pour un accès énantiosélectif à des architectures polycycliques..... 75

I.	Désaromatisation et aminocatalyse.....	77
I.1.	Rappels bibliographiques	77
I.1.a)	Organocatalyseurs non iodés	78
I.1.b)	Catalyseurs à base d'iode hypervalent	79
I.1.c)	Alliance d'un aminocatalyseur et d'un réactif iodé non chirale.....	81
I.2.	Travaux du laboratoire et projet de recherche	84
I.3.	Résultats et discussion	85
I.3.a)	Optimisation des conditions réactionnelles	85

I.3.b) Généralisation de la méthode	88
I.3.c) Photooxygénation et aminocatalyse : une nouvelle approche	91
I.4. Conclusion	102
II. Désymétrisation et aminocatalyse	102
II.1. Rappels bibliographiques	103
II.2. Projet de recherche et problématique	108
II.3. Résultats et discussion	110
II.3.a) Approche one-pot	110
II.3.b) Approche séquentielle	111
II.3.c) Optimisation des conditions réactionnelles	114
II.3.d) Généralisation de la méthode	116
II.3.e) Étude mécanistique	120
II.4. Extension aux cycles à 6 atomes	123
III. Conclusion	125

Chapitre IV : De la synthèse de sulfamides à la formation stéréosélective de polycycles 127

I. Introduction	129
I.1. Importance des motifs sulfamides	129
I.2. Méthodes de synthèse	132
I.2.a) Synthèse de sulfamides symétriques	133
I.2.b) Synthèse de sulfamides non symétriques	134
I.3. Objectif de recherche	137
II. Résultats et discussions	138
II.1. Optimisation des conditions réactionnelles	138
II.2. Champ d'application de la méthode	139
II.3. Etudes mécanistiques	146
III. Utilisation des sulfamides dans des réactions stéréosélectives	147
III.1. Premiers essais	147
III.2. Optimisation des conditions réactionnelles	148
III.3. Généralisation de la méthode	149
III.4. Détermination de la configuration relative	151
III.5. Synthèse énantiosélective	151
IV. Conclusion	153

Conclusion générale	155
Partie Expérimentale	161
General Information	163
Analyses.....	163
Partie Expérimentale du Chapitre II	165
Partie Expérimentale du Chapitre III	187
Partie Expérimentale du Chapitre IV	237

Liste des principales abréviations

Ac : acétyl

app. : apparent

aq. : aqueux

Ar : aryle, aromatique

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-
1,1'-binaphthyle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

BODIPY : dipyrrométhène de bore

br. s : singulet large (broad singlet)

Bz : benzoyl

γ : nombre d'onde (exprimée en cm^{-1})

cat. : catalyseur

Cbz : benzyloxycarbonyl

δ : déplacement chimique (exprimé en
ppm)

d : doublet

dba : dibenzylidèneacétone

dd : doublet de doublet

ddd : doublet de doublet dédoublé

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBAD : dibenzyl azodicarboxylate

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DEAD : diéthyl azodicarboxylate

DIBAL-H : hydrure de
diisobutylaluminium

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMP : périodine de Dess-Martin

DMSO : diméthyl sulfoxyde

DTBAD : di-*tert*-butyl azodicarboxylate

E : électrophile

e.e. : excès énantiomérique

EN : activation énamine

et al. : *et alia* (et collaborateurs)

éq. : équivalent

ESI : ionisation par électrospray

Et : éthyle

GEA : groupement électroattracteur

GF : groupement fonctionnel

GP : groupement protecteur

HPLC : chromatographie en phase liquide
à haute performance

HRMS : spectre de masse ultra-haute
résolution

IBX : acide 2-iodoxybenzoïque

IM : activation iminium

iPr : isopropyl

IR : infrarouge

J : constante de couplage (exprimée en Hz)

L : ligand

m : multiplet

M : mol.L⁻¹

Me : méthyle

% mol. : pourcentage molaire

MW : activation par micro-ondes

n.d. : non déterminé

NIS : N-iodosuccinimide

NMM : N-méthylmorpholine

n.r. : non réagi (pas de réaction)

Nu : nucléophile

PCC : chlorochromate de pyridinium

PIDA : (diacétoxy)iodobenzène

PIFA : bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène

Pd/C : palladium sur charbon

Ph : phényl

ppm : partie par million

q : quadruplet

r.d. : rapport diastéréoisomérique

Rdt : rendement

Rf : rapport frontal

RMN/NMR : résonance magnétique
nucléaire

s : singulet

sat. : saturé(e)

t : triplet

t.a. : température ambiante

TBDMS ou TBS : *tert*-butyldiméthylsilyl

tBu : *tert*-butyle

td : triplet dédoublé

TEA : triéthylamine (NEt₃)

TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

T.M. : tamis moléculaire

TMS : triméthylsilyl

TPAP : tétrapropylammonium
perruthénate

t_r : temps de rétention

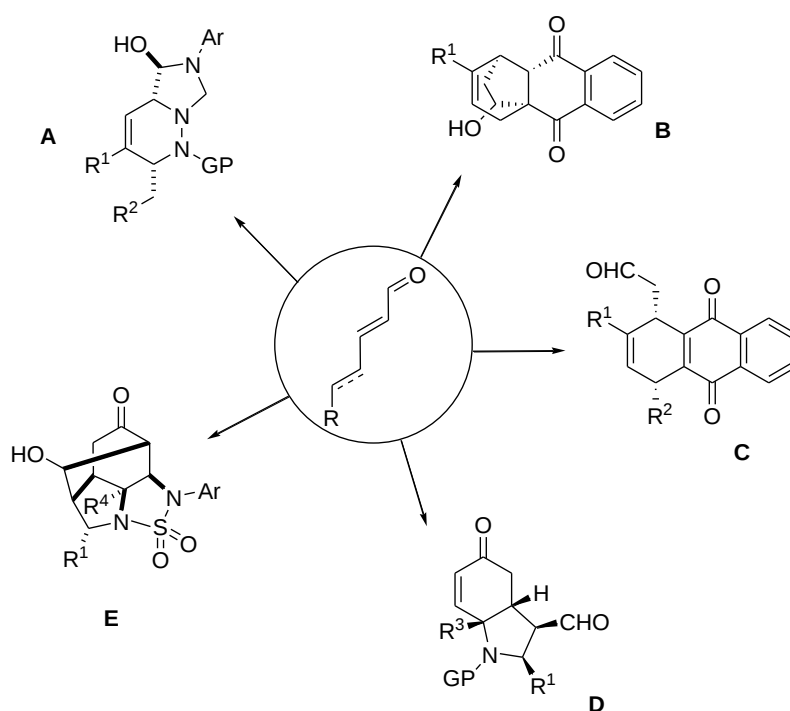
Ts : tosyle

Introduction Générale

Depuis le début du siècle, l'intérêt de la communauté scientifique pour la formation d'architectures chirales par des méthodologies de synthèse simples, efficaces et respectueuses de l'environnement, n'a cessé de croître. Dans ce cadre, l'organocatalyse asymétrique connaît un succès grandissant. En particulier, l'aminocatalyse permet la fonctionnalisation de composés carbonyles de façon régio- et stéréosélective à partir d'une vaste gamme de réactifs, dans des conditions douces.

Les réactions en cascade connaissent aussi un essor considérable, du fait de la diminution du nombre de traitements et purifications intermédiaires. La combinaison de plusieurs étapes réactionnelles en une séquence monotope permet de réaliser des synthèses plus performantes, en réduisant les pertes en produits, en coût et/ou en temps. L'alliance des réactions en cascades et de l'aminocatalyse asymétrique est une stratégie de plus en plus développée pour la synthèse d'architectures chirales d'une complexité croissante.

Dans le but de développer de nouvelles méthodes de synthèses asymétriques, les travaux de ce manuscrit présenteront diverses stratégies mises en place pour la formation diastéro- et/ou énantiosélective d'architectures polycycliques à partir d'aldéhydes insaturés.



Le chapitre I fait le point sur la bibliographie concernant l'aminocatalyse asymétrique. Le chapitre II concerne la formation des hétérocycles **A**, et le chapitre III celle des polycycles **B**, **C** et **D**. Enfin, le chapitre IV porte sur la synthèse des polycycles **E**.

Chapitre I

Introduction à l'aminocatalyse asymétrique

I. Généralités sur la catalyse

I.1. Introduction à l'organocatalyse

La catalyse est un processus qui permet ou accélère une réaction chimique. En activant un ou plusieurs réactifs, le catalyseur ne change pas l'équation bilan de la réaction, mais modifie le chemin réactionnel suivi : l'état de transition est remplacé par un autre, dont l'énergie d'activation est moins importante. La réaction nécessite ainsi moins d'énergie pour s'effectuer. De plus, le catalyseur peut favoriser un produit plutôt qu'un autre et même contrôler la stéréosélectivité de la réaction. La catalyse, et tout particulièrement la catalyse asymétrique, a connue un développement considérable au cours des dernières décennies, en corrélation avec deux phénomènes qui ont façonné la synthèse organique de ce début de siècle : la nécessité croissante d'obtenir des molécules chirales complexes de manière simple, rapide et efficace, ainsi que celle d'établir des méthodologies synthétiques plus respectueuses de l'environnement.

La catalyse peut être divisée en plusieurs parties dépendant de la nature de la molécule employée comme catalyseur : par exemple, la biocatalyse emploie des enzymes pour mimer des processus chimiques cellulaires,¹ la catalyse organométallique a recours à un ion métallique coordonné à un ou plusieurs ligands,² et l'organocatalyse utilise des molécules organiques comme catalyseurs.³ Au sein de ce dernier domaine, il existe plusieurs grandes familles de catalyseurs organiques chiraux, telles que les acides phosphoriques, les carbènes N-hétérocycliques, les (thio)urées ou les aminocatalyseurs. Ces derniers sont au coeur des travaux décrits dans ce manuscrit.

I.2. L'essor de l'aminocatalyse

L'aminocatalyse asymétrique utilise de petites molécules portant une fonction amine capable de se condenser sur un composé carbonyle. Elles forment alors des intermédiaires capables de réagir à travers différents modes d'activation.

¹ (a) Bezborodov A., Zagustina N., *Appl. Biochem. Microbiol.* **2016**, 52, 237-249; (b) Narancic T., Davis R., Nikodinovic-Runic J., O'Connor K., *Biotechnol. Lett.* **2015**, 37, 943-954.

² (a) Cherney A., Kadunce N., Reisman S., *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9587-9652; (b) Kuzmina O., Steib A., Moyeux A., Cahiez G., Knochel P., *Synthesis* **2015**, 47, 1696-1705 ; (c) Engle K., Yu J.-Q., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8927-8955.

³ (a) Pellissier H., *Tetrahedron* **2016**, 72, 3133-3150 ; (b) Holland M., Gilmour R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3862-3871.

Malgré quelques travaux pionniers au cours du XX^{ème} siècle,⁴ l'aminocatalyse asymétrique n'a vraiment commencé à se développer qu'à l'aube du XXI^{ème} siècle. Son essor a été notamment initié par les travaux du groupe de Barbas⁵ sur l'activation énamine (schéma 1), et ceux du groupe de MacMillan pour l'activation iminium (schéma 2).⁶

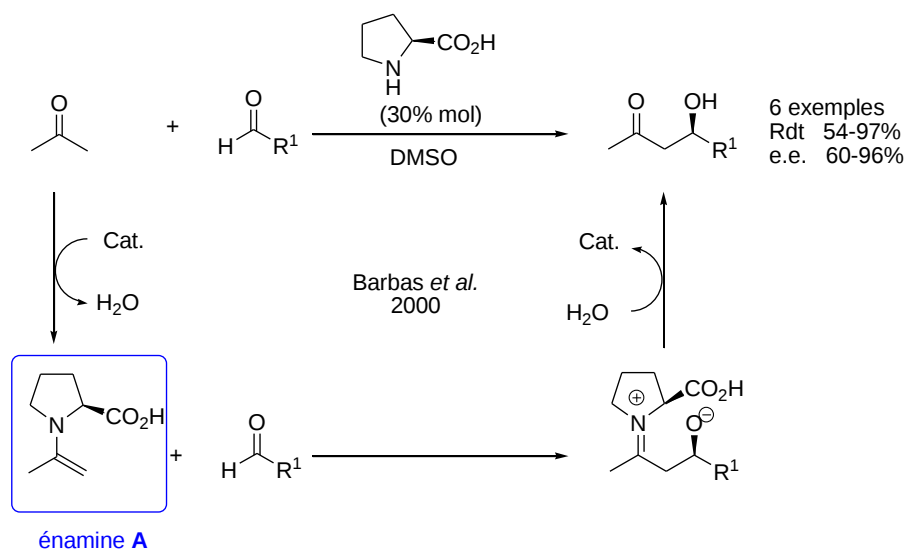


Schéma 1 : Travaux précurseurs de Barbas sur l'activation énamine

Barbas *et al.* ont utilisé la proline pour catalyser une aldolisation mixte asymétrique : la proline se condense sur l'acétone pour former un intermédiaire énamine **A**. Cet intermédiaire **A** s'additionne alors sur l'aldéhyde de façon diastéréosélective, donnant le produit final après régénération du catalyseur par hydrolyse.

⁴ List B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734.

⁵ List B., Lerner R., Barbas C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

⁶ Ahrendt K., Borths C., MacMillan D., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

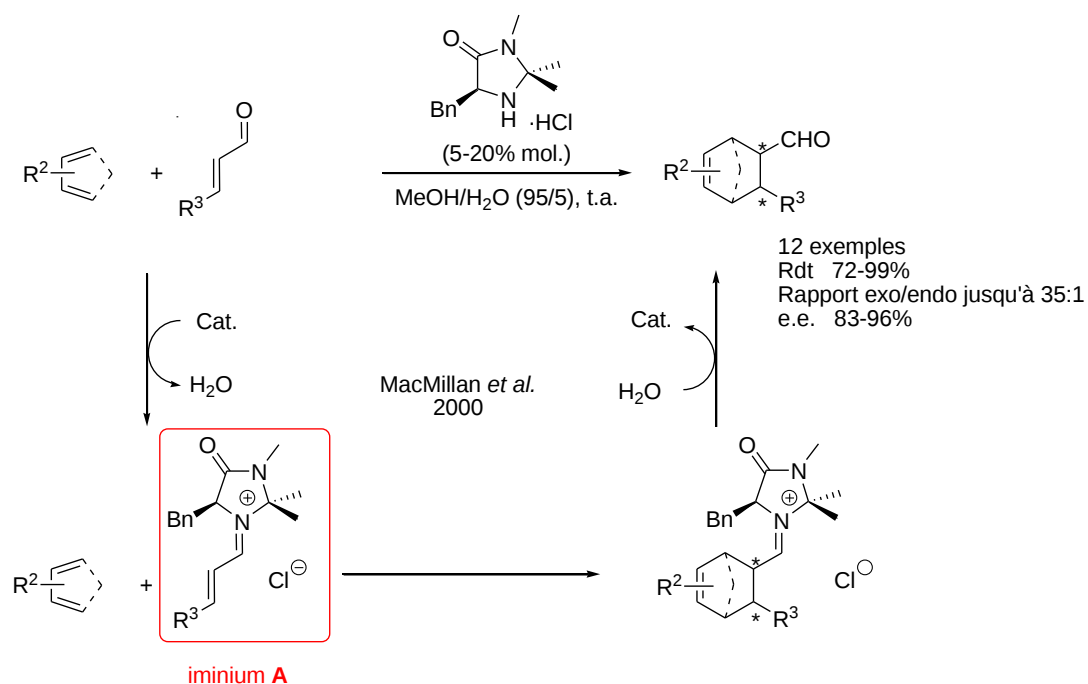


Schéma 2 : Travaux précurseurs de MacMillan sur l'activation iminium

Le groupe de MacMillan a décrit l'utilisation d'une imidazolidinone comme catalyseur -nommé couramment catalyseur de MacMillan- pour une cycloaddition de Diels-Alder asymétrique. Le diénophile réactif n'est pas l'aldéhyde α,β -insaturé mais l'intermédiaire iminium **A** issu de la condensation de l'imidazolidinone sur cet aldéhyde. Le cycloadduit énantioenrichi obtenu est hydrolysé pour former le produit final et régénérer le catalyseur.

Ces deux réactions, donnant de très bons résultats, ont ainsi lancé le développement de cette branche de la catalyse asymétrique. Suite à ces travaux, les activations iminium et énamine ont été appliquées à de nombreuses réactions. De nouveaux modes d'activation (diénamine, triénamine, iminium vinilogue) ont également été développés. Dans le but d'améliorer la réactivité et la stéréosélectivité des réactions, de nouveaux systèmes catalytiques ont été employés. Dans ce cadre, les diarylprolinols encombrés, le plus souvent *O*-protégés par un groupement silylé, ont été employés comme aminocatalyseurs asymétriques depuis plus d'une décennie. Résistants à l'air et l'eau, ils ne nécessitent donc pas de précautions particulières lors de leur utilisation, et sont compatibles avec un grand nombre de conditions réactionnelles, donnant le plus souvent de très bons résultats, en

particulier concernant l'énantiocontrôle de la réaction qu'ils catalysent.⁷ Tout ceci en fait des catalyseurs de choix. Nos travaux dans ce manuscrit se concentreront sur l'utilisation de diarylprolinols *O*-silylés en aminocatalyse asymétrique à partir d'aldéhydes.

Ce type d'aminocatalyseur a été développé indépendamment par les groupes de Jørgensen et de Hayashi en 2005, qui décrivent l'addition nucléophile asymétrique entre un aldéhyde et un électrophile, activée par le diphenylprolinol triméthylsilylé.⁸ De ce fait, ce catalyseur a été nommé *Catalyseur de Hayashi-Jørgensen*. La même année, le groupe de Jørgensen a employé un autre diarylprolinol silylé, portant des groupements trifluorométhyles en position 3 et 5 sur les cycles aromatiques, comme aminocatalyseur chiral dans diverses réactions, telles que des aminations, halogénations ou sulfenylations.⁹ Ce composé a depuis été nommé *Catalyseur de Jørgensen*. Les deux catalyseurs mentionnés (figure 1) sont les deux composés les plus utilisés au sein de la famille des diarylprolinols encombrés, en catalyse asymétrique. Néanmoins, d'autres composés, portant des groupements protecteurs silylés plus encombrants, ont aussi été employés pour améliorer la stéréosélectivité des réactions catalysées, le plus souvent au prix d'un temps de réaction plus long.

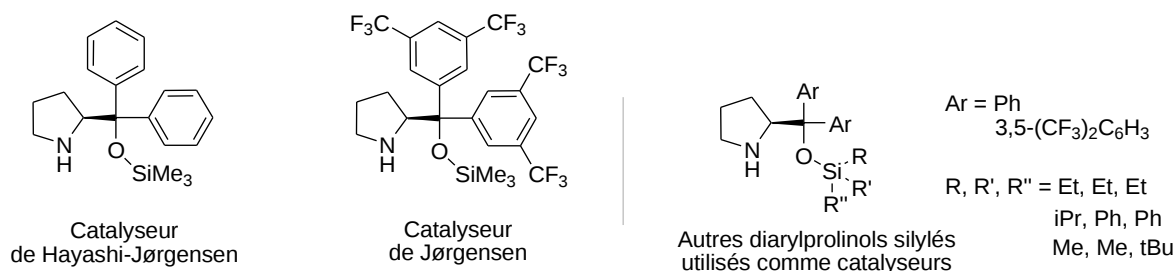


Figure 1 : Exemples de diarylprolinols encombrés *O*-protégés par un groupement silylé, employés comme aminocatalyseur

⁷ Donslund B., Johansen T., Poulsen P., Halskov K., Jørgensen K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13860-13874.

⁸ (a) Hayashi Y., Gotoh H., Hayashi T., Shoji M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212-4215; (b) Marigo M., Wabnitz T., Fielenbach D., Jørgensen K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794-797.

⁹ Franzén J., Marigo M., Fielenbach D., Wabnitz T., Kjærsgaard A., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296-18304.

II. Les modes d'activations en aminocatalyse

II.1. Activation énamine

II.1.a) Activation énamine : premiers exemples

Une des premières utilisations du diphenylprolinol triméthylsilylé a donc été rapportée en 2005 par le groupe de Hayashi pour effectuer une addition de Michael d'un aldéhyde sur une nitrooléfine.^{8a} Elle est basée sur une activation dite énamine, du nom de l'intermédiaire formé lors de la condensation du catalyseur sur l'aldéhyde (schéma 3). L'énamine formée possède un site nucléophile plus réactif que celui de l'énol correspondant car le niveau d'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) de l'énamine est plus élevé que celui du substrat seul.¹⁰

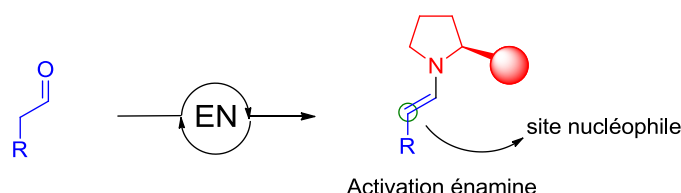


Schéma 3 : Activation énamine

Hayashi *et al.* ont ainsi utilisé ce mode d'activation (schéma 4) avec de bons rendements, de très bons rapports diastéréoisomériques et d'excellents excès énantiomériques.^{8a}

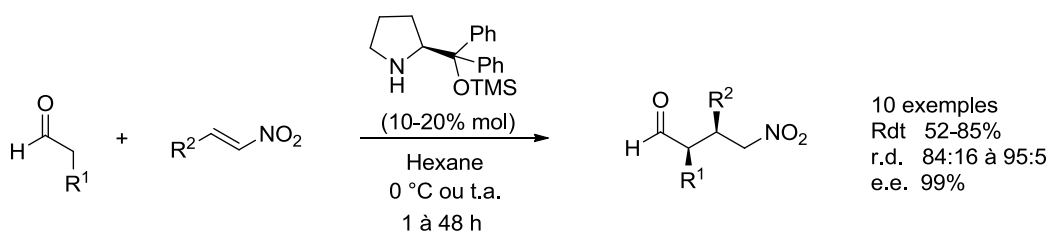


Schéma 4 : Première utilisation des diarylprolinols encombrés en aminocatalyse : addition de Michael par activation énamine

¹⁰ Nielsen M., Worgull D., Zweifel T., Gschwend B., Bertelsen S., Jørgensen K., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649.

II.1.b) Activation énamine : cycle catalytique

Le cycle catalytique débute par l'addition de l'aminocatalyseur sur l'aldéhyde, formant l'hémiaminal **A**. L'iminium **B** est ensuite formé et donne l'énamine **C** correspondante. Cette énamine **C** est favorisée par rapport à la forme iminium **B** car l'équilibre **B/C** est inversé par rapport à l'équilibre céto-énolique, l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) de l'énamine étant augmentée par rapport à celle d'un énol.¹⁰ La nucléophilie du centre en position α est alors exaltée. Cette position peut être fonctionnalisée par un électrophile de façon irréversible. C'est durant cette étape de fonctionalisation que l'énantiosélectivité est induite par la présence du catalyseur chiral. Après l'addition nucléophile, l'hydrolyse du composé intermédiaire **D** permet la régénération du catalyseur et l'obtention du produit attendu (schéma 5).

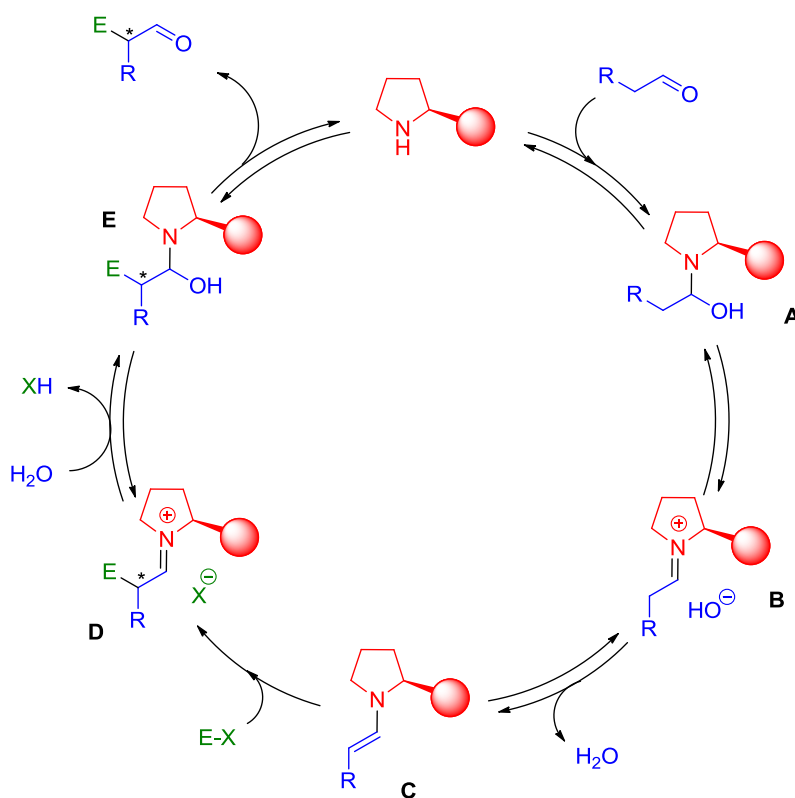


Schéma 5 : Cycle catalytique de l'activation énamine

Du fait de la forte réactivité et de la petite quantité d'énamine intermédiaire présente dans le milieu à tout instant, celle-ci est difficilement observable. Le mécanisme étant basé autour de la formation et la réactivité de cet intermédiaire, il n'a pu être prouvé que récemment, lorsque le groupe de Gschwind a réussi à observer, par analyse RMN, l'énamine

formée *in situ*, lors de la mise en présence de prolinols encombrés et d'aldéhydes dans le DMSO deutéré, validant ainsi le mécanisme.¹¹

II.1.c) Activation énamine : stéréosélectivité

L'excellent énantiocontrôle de la réaction est dû principalement à deux paramètres :

- Le rôle du groupement orienteur, porté par le catalyseur
- La configuration et la conformation de l'énamine intermédiaire

Le groupement orienteur contrôle la stéréosélectivité en favorisant par liaison hydrogène ou en défavorisant par encombrement stérique l'approche de l'électrophile sur une face de l'énamine par rapport à l'autre (schéma 6). Si le catalyseur possède un groupement très encombrant, comme c'est le cas pour le catalyseur de Hayashi-Jørgensen, alors l'encombrement de ce groupement va défavoriser l'approche de l'électrophile sur la face supérieure Ré de l'énamine. Au contraire, quand le groupement sur le catalyseur possède une fonction capable d'établir des liaisons hydrogène avec l'électrophile, comme pour la proline, alors le groupement n'est plus stériquement gênant mais au contraire assiste l'approche du réactif électrophile, ce qui favorise l'approche sur la face Ré.

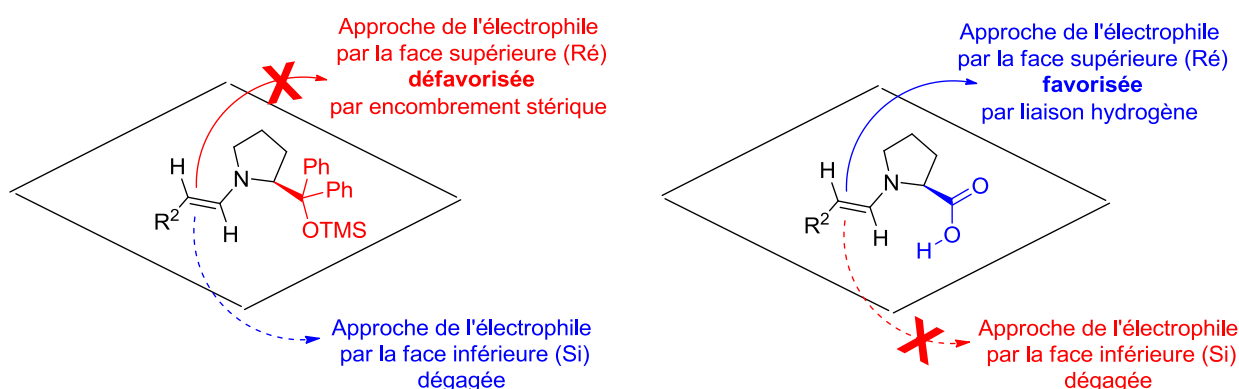


Schéma 6 : Détermination de la face (dé)favorisée, selon la nature du groupement orienteur

¹¹ Schmid M., Zeitler K., Gschwind R., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7065-7074.

Cependant, ce n'est pas le seul paramètre qui entre en jeu : l'énantiosélectivité de la réaction est aussi dépendante de la réactivité et de la prépondérance dans le milieu de l'énamine intermédiaire sous sa forme *s-trans-E*, comme représentée sur tous les schémas ci-dessus. Or, lors de sa formation, l'énamine peut exister sous forme de quatre stéréoisomères (figure 2) : ils diffèrent par la configuration de la double liaison (*Z* ou *E*) et la conformation de la liaison C-N (*s-cis* ou *s-trans*), décrivant l'orientation de la double liaison par rapport au groupement exocyclique du catalyseur. Comme différents isomères ne favorisent pas la même face de l'énamine et ne mènent donc pas au même énantiomère, il faut comprendre en quoi l'isomère *s-trans-E* est favorisé lors de la réaction pour expliquer les excellents excès énantiomériques.

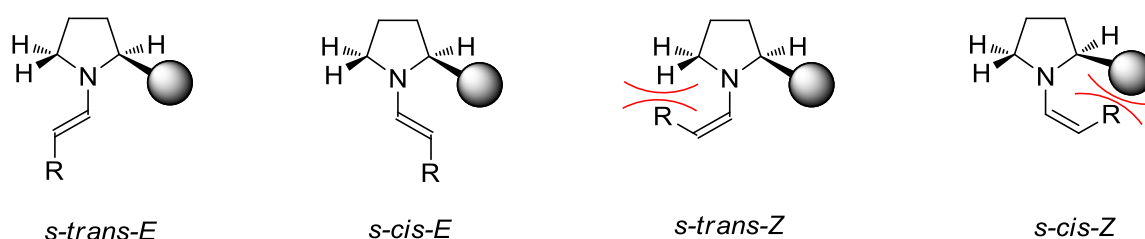


Figure 2 : Les quatre stéréoisomères possibles de l'énamine

Pour ces quatre stéréoisomères, le groupe de Jørgensen a pu déterminer les énergies relatives de chaque, par rapport à l'énamine *s-trans-E* qui sert de référence (schéma 7).¹² Que ce soit pour $R = \text{Me}$ ou $R = {}^t\text{Bu}$, il est clair que les énamines de configuration *Z* sont défavorisées par l'encombrement stérique du CH_2 ou du groupement orienteur, portés par le catalyseur, et cela se reflète dans leur niveau d'énergie. Or, un niveau d'énergie plus élevé témoigne d'une plus faible stabilité : les stéréoisomères de configuration *Z* sont donc présents dans le milieu de façon minoritaire. La même différence d'énergie entre les énamines *Z* et *E* a été observée lorsque la proline est employée comme catalyseur, par le groupe de Houk.¹³ Par contre, il n'y a qu'une faible différence d'énergie entre les deux isomères de configuration *E* : les deux isomères *E* possèdent donc des stabilités équivalentes et sont ainsi présents dans le milieu réactionnel en proportions similaires. La différenciation doit donc être causée par les états de transition différents, issus des deux énamines *E*, lors de l'addition nucléophile.

¹² Dinér P., Kjaersgaard A., Lie M., Jørgensen K., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122-127.

¹³ Cheong P., Houk K., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912-13913.

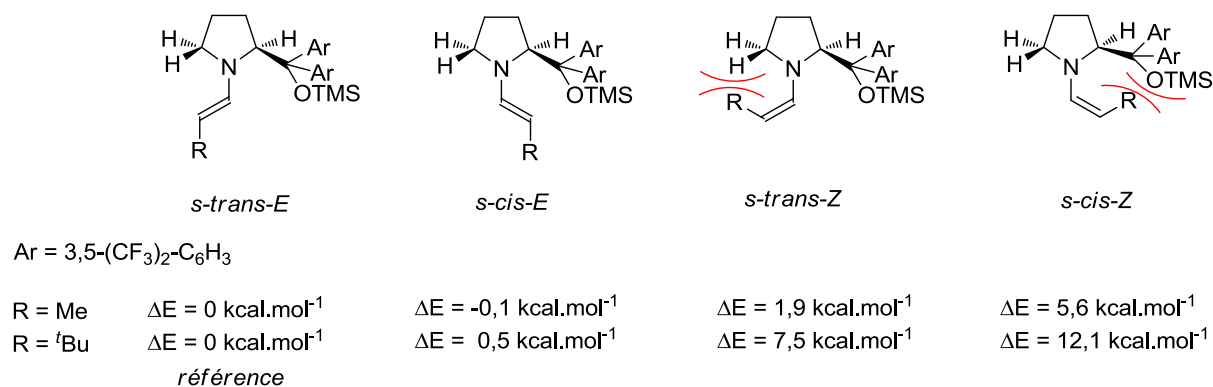


Schéma 7 : Comparaison de la stabilité relative des stéréoisomères de l'énamine

Jørgensen *et al.* ont déterminé les énergies des états de transition lors de l'addition nucléophile d'un groupement fluoré sur l'énamine formé à partir du 3,3-diméthylbutanal et du catalyseur de Jørgensen (schéma 8).¹²

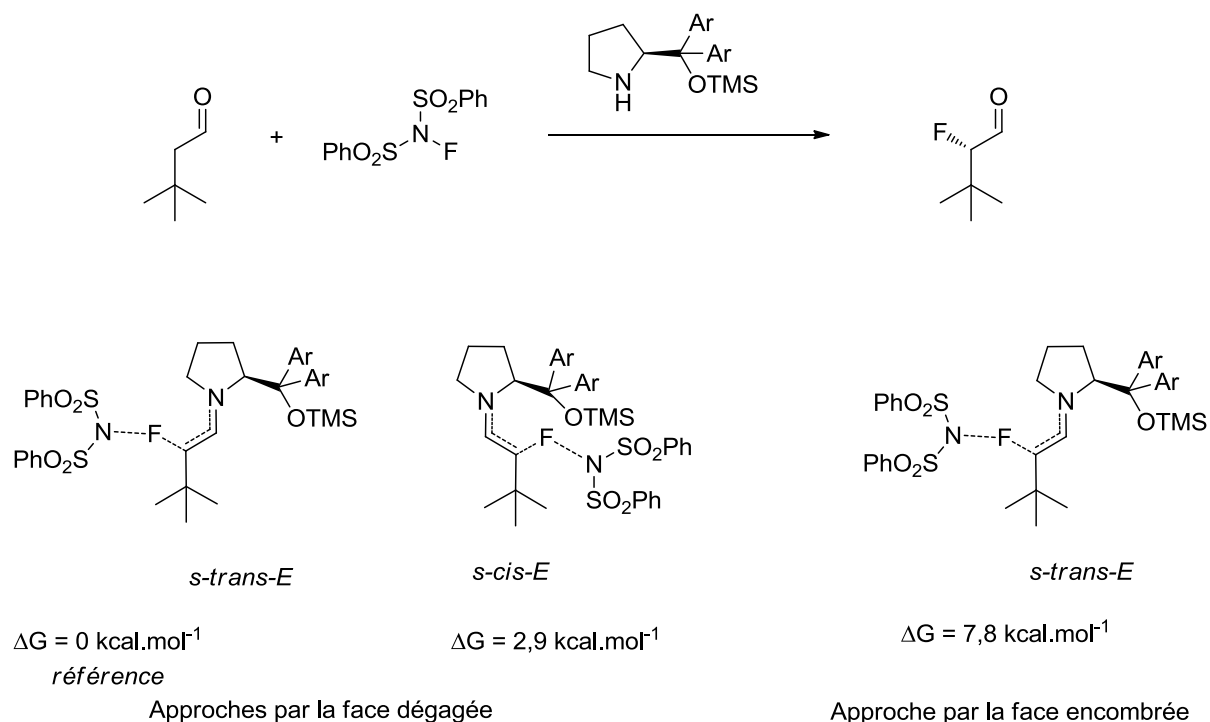


Schéma 8 : Comparaison des états de transition des deux énamines E : exemple de la fluoration

Cela confirme tout d'abord l'approche de l'électrophile sur la face dégagée de l'énamine : en effet, pour l'énamine *s-trans-E*, l'addition sur la face encombrée mène à un état de transition bien plus énergétique (7,8 kcal.mol⁻¹) que l'addition sur la face dégagée (0 kcal.mol⁻¹). De plus, concernant l'addition sur la face dégagée (favorisée), et malgré des niveaux d'énergie similaires pour les deux énamines formées, les isomères *s-cis-E* et *s-trans-E* mènent à des états de transitions de niveaux d'énergie différents lors de l'addition nucléophile. En effet, l'addition de l'électrophile pour l'énamine *s-cis-E* s'effectue du même côté que le groupement encombrant du prolinol, ce qui mène à un état de transition de plus haute énergie que celui issu de l'addition sur l'énamine *s-trans-E*, s'effectuant du côté opposé au groupement encombrant. Les travaux effectués par les groupes de Houk¹³ et de Hayashi¹⁴ sur l'addition entre le nitrosobenzène et l'énamine issue du proprionaldéhyde et de la proline, ont abouti à la même conclusion : l'état de transition issu de l'énamine *s-trans-E* est celui de plus basse énergie. Dans ce cas toutefois, l'addition favorisée s'effectue sur la même face que celle de la fonction acide carboxylique de la proline, du fait de liaisons hydrogène possibles avec le nitrosobenzène, qui assistent son approche.

Pour résumer, les énamines *Z* ont une énergie plus élevée que celle des énamines *E* : les énamines *E* sont donc prédominantes dans le milieu réactionnel. Les deux isomères *E* possèdent des niveaux d'énergie, et donc des populations dans le milieu, similaires. Cependant, les états de transition issus de chacun des deux stéréoisomères *E* durant l'addition de l'électrophile sont différents. L'énamine *s-trans-E* mène vers un état de transition de plus basse énergie que celui issu de l'énamine *s-cis-E*. L'addition sur l'énamine *s-trans-E* nécessite donc moins d'énergie pour s'effectuer et est ainsi favorisée, expliquant les excellents excès énantiomériques obtenus lors de ces réactions.

II.2. Activation iminium et diénamine

L'utilisation de diarylprolinols encombrés a rapidement été étendue aux aldéhydes α,β -insaturés, via deux modes d'activation différents : l'activation iminium ou l'activation diénamine (schéma 9).

¹⁴ Hayashi Y., Yamaguchi J., Hibino K., Shoji M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293-8296.

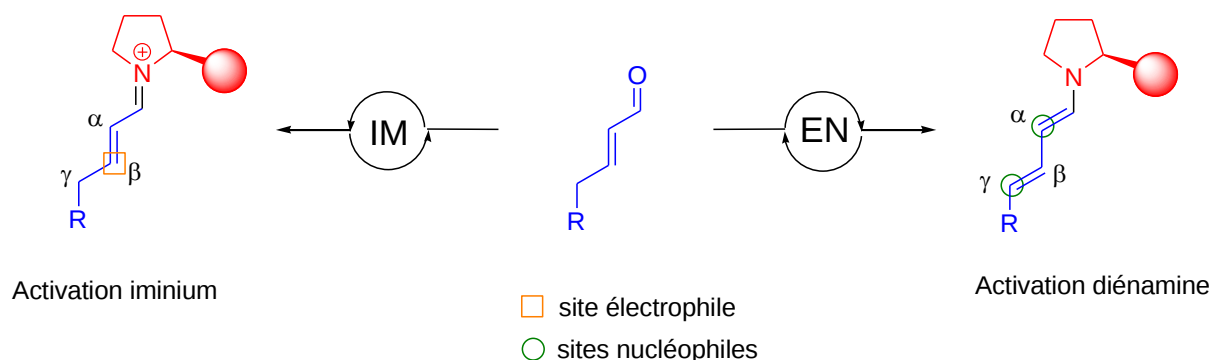


Schéma 9 : Activation iminium ou diénamine

L'activation iminium permet l'exaltation d'un site électrophile en position β , l'activation diénamine génère deux sites nucléophiles en α et γ .

II.2.a) Activation iminium : premiers exemples

L'activation iminium, déjà étudiée *via* d'autres catalyseurs,^{4,6} a été premièrement combinée avec un catalyseur de type diarylprolinol encombré par Jørgensen *et al.* en 2005.¹⁵ Il a depuis été employé pour l'addition d'un grand nombre de nucléophiles sur des aldéhydes α,β -insaturés, comme par exemple les thiols, en présence du catalyseur de Jørgensen et d'acide benzoïque, dans le toluène (schéma 10).¹⁶ Le produit est obtenu avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

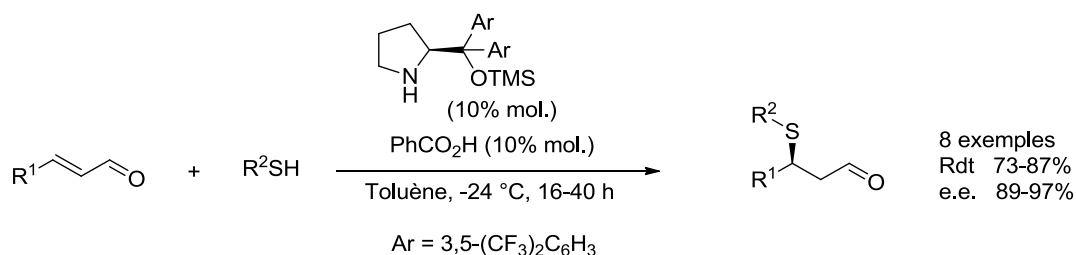


Schéma 10 : addition de Michael d'un thiol sur un aldéhyde insaturé par activation iminium

¹⁵ Marigo M., Franzén J., Poulsen T., Zhuang W., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.

¹⁶ Marigo M., Schulte T., Franzén J., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710-15711.

II.2.b) Activation iminium : cycle catalytique

Le cycle catalytique décrivant le mécanisme est très similaire à celui décrit pour l'activation énamine : en présence d'un acide AH, le catalyseur s'additionne sur l'aldéhyde pour former un hémiaminal **A** qui subit une déshydratation pour générer l'iminium **B** correspondant. La formation de cet iminium abaisse le niveau d'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante : cet intermédiaire possède une électrophilie exacerbée en position β . Un nucléophile peut alors s'additionner sur l'iminium et former l'énamine **C** de façon irréversible. C'est aussi lors de l'addition du nucléophile que l'énantiosélectivité est induite par le groupement orienteur sur le catalyseur. Le catalyseur est ensuite régénéré par hydrolyse de **D** et le produit attendu est obtenu (schéma 11).

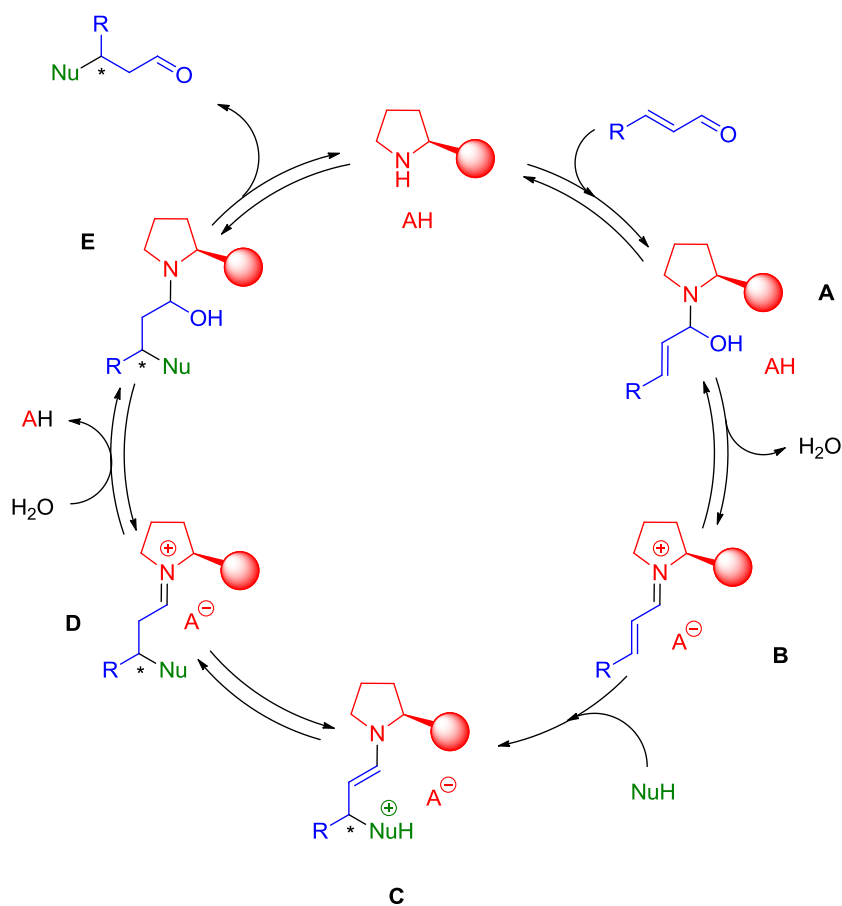


Schéma 11 : Cycle catalytique de l'activation iminium

II.2.c) Activation iminium : stéréosélectivité

L'énantiosélectivité de la réaction est gouvernée par les mêmes principes que ceux de l'activation énamine : comme précédemment, si le groupement orienteur est stériquement encombrant, il défavorise l'approche du nucléophile sur la face sur laquelle il se trouve. Si le groupement orienteur peut au contraire former des liaisons hydrogènes avec le nucléophile, cette assistance favorise l'approche du nucléophile sur la face comportant le groupement orienteur. De plus, il existe ici aussi 4 stéréoisomères possibles pour l'iminium et les calculs d'énergie de ces isomères et de leurs états de transition montrent les mêmes résultats que précédemment (figure 3).

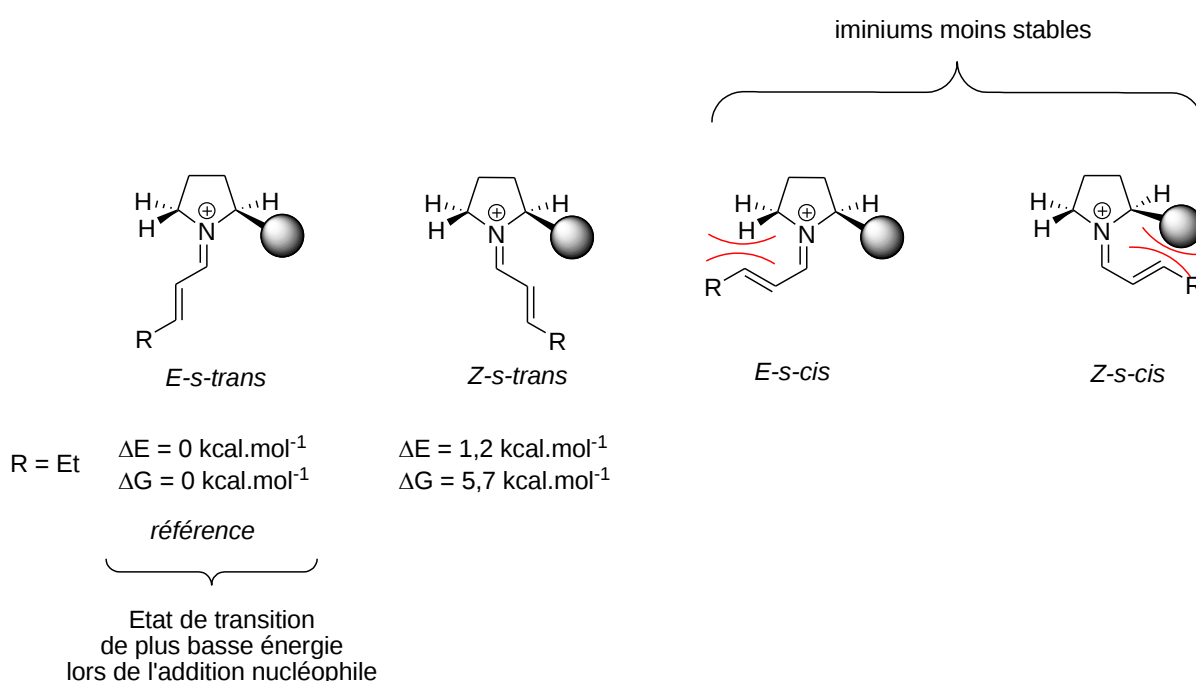


Figure 3 : Les quatre stéréoisomères possible de l'iminium

L'iminium *E-s-trans* est le plus stable et mène à l'état de transition le plus bas lors de l'addition nucléophile: c'est donc cet isomère qui réagit majoritairement pour former le produit énatioenrichi final.¹⁷

¹⁷ Dinér P., Nielsen M., Marigo M., Jørgensen K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983-1987.

II.2.d) Activation diénamine

L'activation diénamine a été introduite en 2006 par le groupe de Jørgensen.¹⁸ L'intermédiaire diénamine présente différentes réactivités, il peut être employé comme nucléophile lors d'une addition nucléophile, ou comme diène dans une cycloaddition [4+2] (schéma 12). Le mécanisme et la stéréosélectivité suivent les mêmes principes que ceux détaillés pour l'activation énamine.

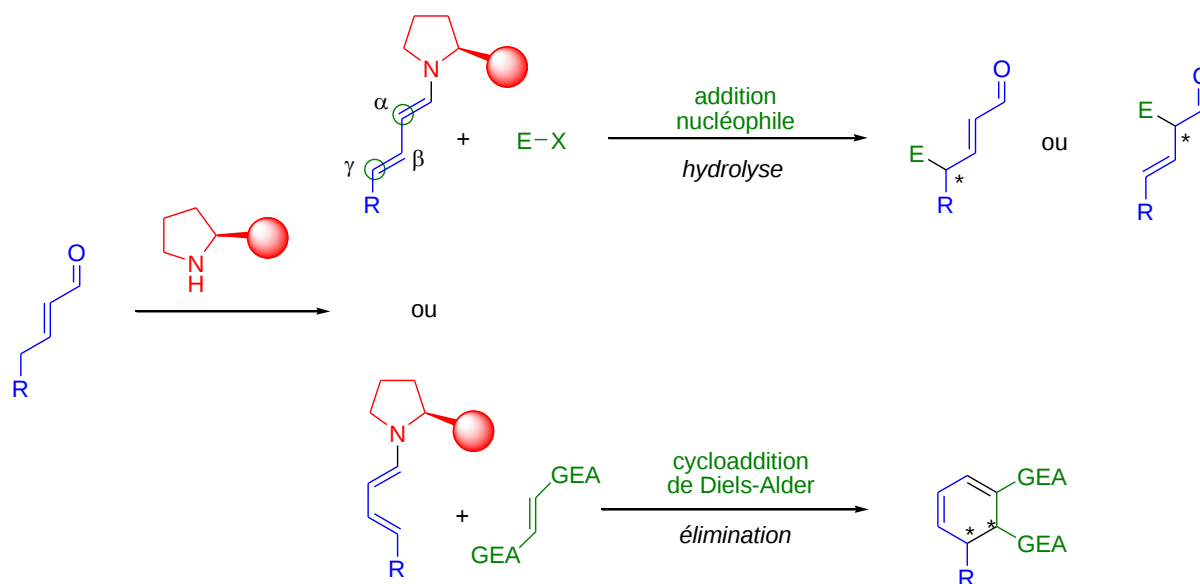


Schéma 12 : Réactivité de l'activation diénamine

- Addition de Michael aminocatalysée

L'addition nucléophile peut s'effectuer à partir de deux positions (α et γ) sur la diénamine. En général, la position favorisée est celle de moindre gêne stérique. De ce fait, la position γ réagit le plus souvent, en raison de son éloignement du catalyseur encombrant. Il existe cependant certains cas où, l'aldéhyde étant particulièrement encombré en position γ , l'addition nucléophile s'effectue préférentiellement en position α .¹⁹ Malgré l'éloignement de la position réactive γ par rapport au groupement orienteur du catalyseur, ces réactions d'additions nucléophiles s'effectuent avec d'excellentes énantiosélectivités. Par exemple, d'excellentes régio- et énantiosélectivités ont été obtenues par Melchiorre *et al.* lors de leur

¹⁸ Bertelsen S., Marigo M., Brandes P., Dinér P., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973-12980.

¹⁹ Stiller J., Marquéz-López E., Herrera R., Fröhlich R., Strohmman C., Christmann M., *Org. Lett.* **2011**, 13, 70-73.

utilisation de diarylméthanols comme électrophiles, en présence d'un acide (la saccharine),²⁰ (schéma 13).

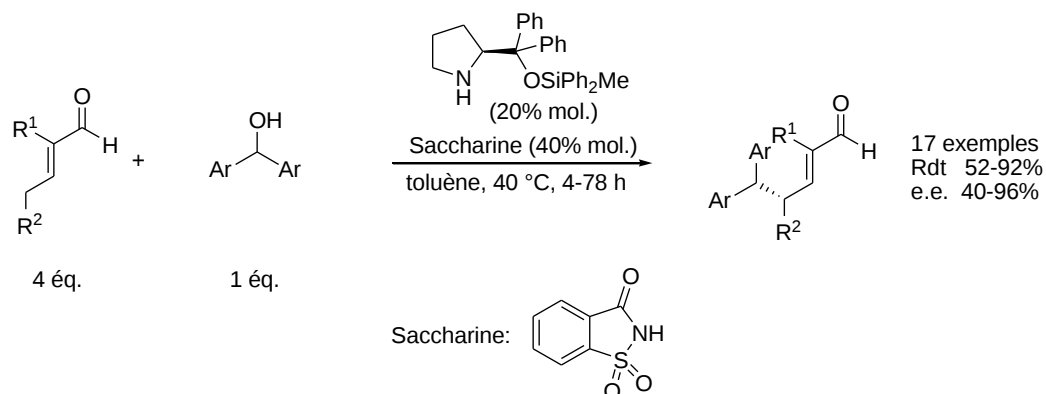


Schéma 13 : Addition de Michael d'un aldéhyde insaturé sur un alcool par activation diénamine

En présence de saccharine, l'alcool est protoné, permettant le départ d'une molécule d'eau et la formation d'un carbocation stabilisé par les deux groupements aromatiques. Ce carbocation sert alors d'électrophile sur lequel la diénamine peut s'additionner, et ce exclusivement en position γ . Après régénération du catalyseur, le produit est obtenu avec, le plus souvent, de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

- Cycloaddition de Diels-Alder aminocatalysée

Un exemple illustrant la capacité des diénamines à réagir en tant que diène a été rapporté par le groupe de Vicario,²¹ qui utilise des dihydropyranones comme diénophile, en présence de catalyseur de Hayashi-Jørgensen et d'acide *para*-nitrobenzoïque, dans le chloroforme (schéma 14).

²⁰ Silvi M., Cassani C., Moran A., Melchiorre P., *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95, 1985-2006.

²¹ Orue A., Reyes E., Vicario J., Carillo L., Uria U., *Org. Lett.* **2012**, 14, 3740-3743.

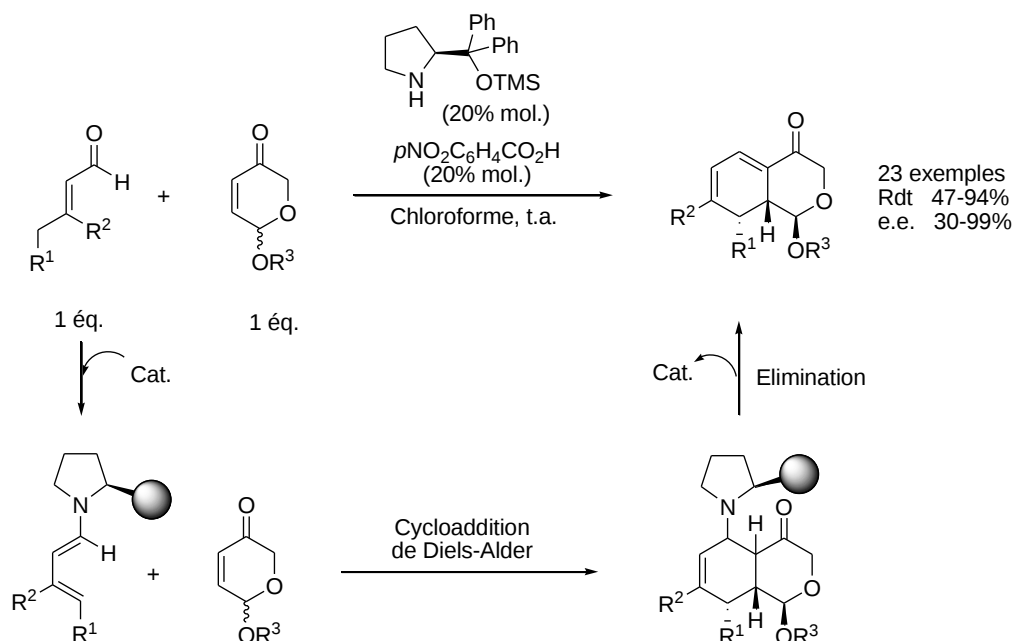


Schéma 14 : Cycloaddition de Diels-Alder par activation diénamine

La réaction donne en général de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Cependant, il est important de noter que le catalyseur ne peut alors plus être régénéré par hydrolyse et le produit final n'est obtenu qu'après une élimination.

II.3. Activation iminium vinilologue et triénamine

En 2011, l'emploi des diarylprolinols encombrés en tant qu'aminocatalyseurs a été étendue aux aldéhydes $(\alpha,\beta),(\gamma,\delta)$ -insaturés, ou diénals.²² Tout comme l'activation des énales précédente, elle peut se diviser en deux modes différents : l'activation iminium (vinilologue) et l'activation triénamine (schéma 15). Ces composés possèdent un grand nombre de sites réactifs, qui en font de très bons candidats pour des réactions en cascade enchainant plusieurs modes d'activation différents.²³

²² Jurberg I., Chatterjee I., Tannert R., Melchiorre P., *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4869-4883.

²³ Jia Z.-J., Jiang H., Li J.-L., Gschwend B., Li Q.-Z., Lin X., Grouleff J., Chen Y.-C., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5053-5061.

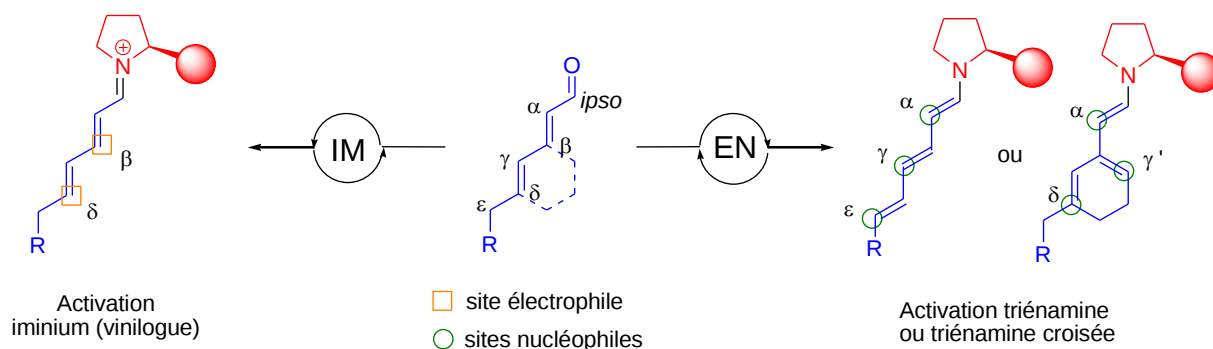


Schéma 15 : Activation iminium vinilologue ou triénamine (croisée)

Malgré l'éloignement encore accru de ces nouveaux sites réactifs par rapport au groupement orienteur, les produits obtenus présentent d'excellents excès énantiomériques, suivant les mêmes règles de stéréosélectivité détaillées précédemment.

II.3.a) Activation iminium vinilologue

Le premier exemple d'activation iminium vinilologue a été établi en 2013 par Jørgensen (schéma 16).²⁴

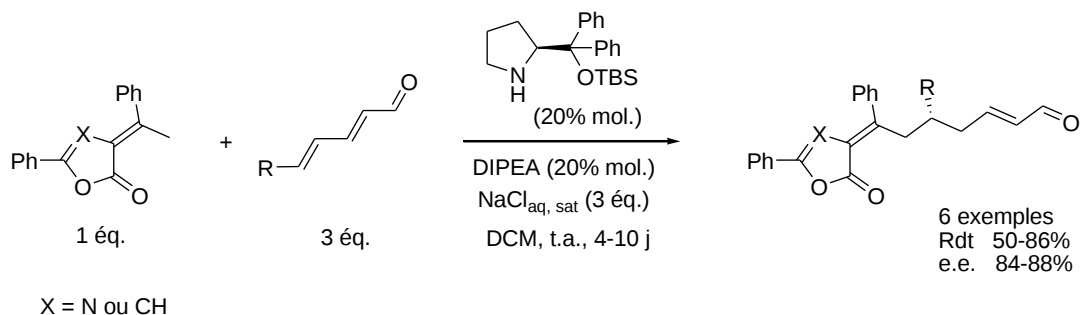


Schéma 16 : Addition de Michael par activation iminium vinilologue

Lors de cette addition de Michael aminocatalysée, et malgré la possible compétition entre les différents sites réactifs, le nucléophile s'additionne exclusivement en position δ (> 99%) lorsque le groupement R est une chaîne aliphatique linéaire. Cependant, lorsque cette chaîne aliphatique est remplacée par un phényle, l'augmentation de la gêne stérique et

²⁴ Dell'Amico L., Albrecht L., Naicker T., Poulsen P., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8063-8070.

l'apparition d'interactions π entre les deux substrats favorisent l'addition en β , et la réaction n'est alors plus régiosélective. Le produit est obtenu avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques, similaires à ceux obtenus via la même réaction effectuée à partir d'un énal.

II.3.b) Activation triénamine

L'activation triénamine²⁵ est majoritairement employée pour des cycloadditions de Diels-Alder. Bien que l'intermédiaire triénamine puisse réagir sous forme de deux diènes différents, les données théoriques indiquent que la barrière de rotation est plus élevée pour la formation du diène *s-cis* **B** que celle du diène *s-cis* **C**, pouvant s'expliquer par la gêne stérique plus importante de la triénamine dans sa conformation **B**. Les résultats expérimentaux effectués confirment ces données : la réaction favorisée s'effectue à partir du diène *s-cis* **C** en position β - ϵ (schéma 17).²³

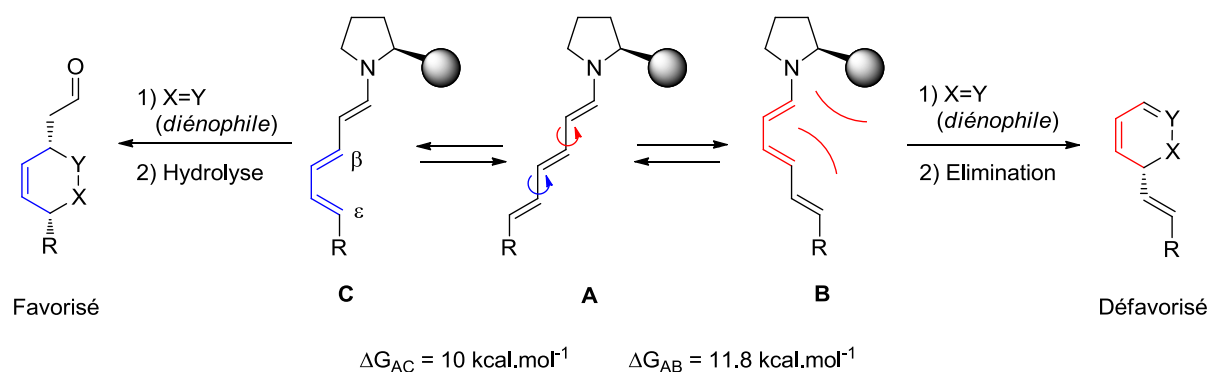


Schéma 17 : Régiosélectivité de la cycloaddition de Diels-Alder par activation triénamine

Jørgensen et Chen ont ainsi développé en 2011 une cycloaddition de Diels-Alder par activation triénamine avec des dérivés d'oxindole comme diénophiles (schéma 18).²³ La réaction permet l'obtention de cycles spiro avec une totale régiosélectivité, une très bonne diastéréosélectivité et, malgré l'éloignement considérable par rapport au groupement orienteur, une excellente énantiosélectivité. Divers groupements fonctionnels sur le diénophiles peuvent être employés, sans grande influence sur les résultats.

²⁵ Kumar I., Ramaraju P., Mir N., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 709-716.

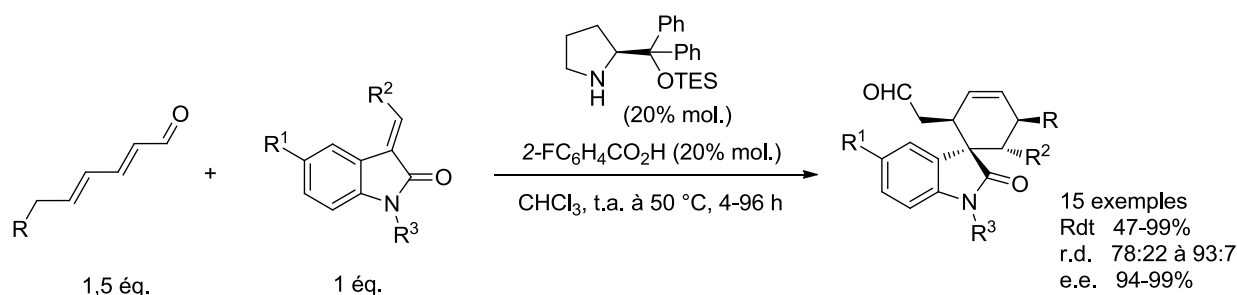


Schéma 18 : Cycloaddition de Diels-Alder par activation triénamine

La réaction précédente a aussi été étendue à l'utilisation de diénals cycliques (schéma 19).²⁶ L'activation triénamine croisée produit toutefois des composés cycliques spironniques avec une régiosélectivité différente. En effet, dans ce cas, les données théoriques et expérimentales ont montré que la réaction est sous contrôle thermodynamique : le régioisomère favorisé est le cycloadduit **D**, plus stable que **C**.

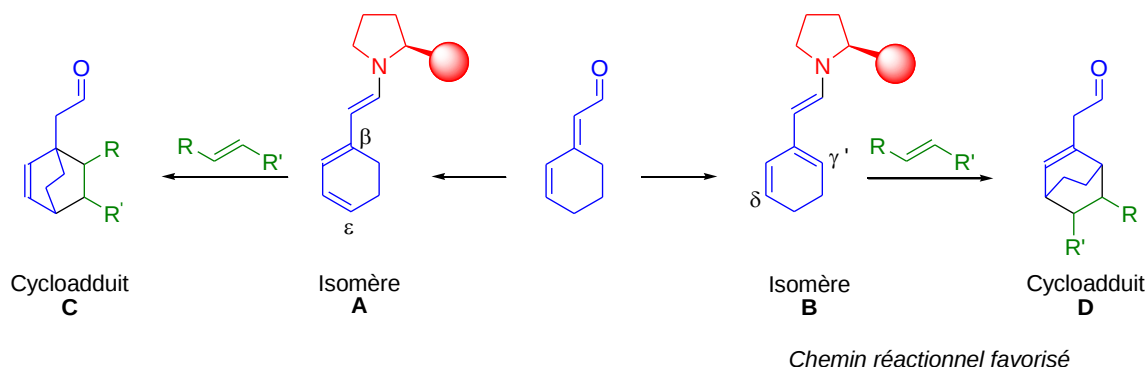


Schéma 19 : Régiosélectivité de la cycloaddition de Diels-Alder par activation triénamine croisée

Ceci est confirmé par les données expérimentales : la réaction entre le diénal cyclique et l'oxindole en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen dans le chloroforme à température ambiante, donne exclusivement le cycloadduit de type **D** avec de bons rendements, très bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités (schéma 20).

²⁶ Halskov K., Johansen T., Davis R., Steurer M., Jensen F., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12943–12946.

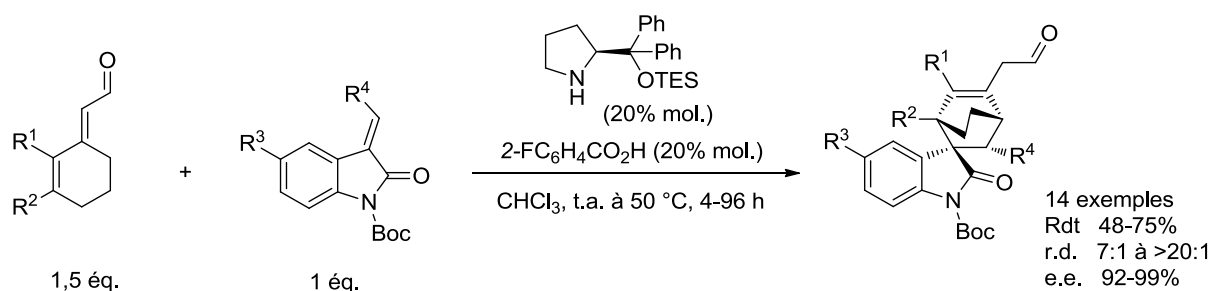


Schéma 20 : Cycloaddition de Diels-Alder par activation triénamine croisée

Par ailleurs, dans ces mêmes travaux, il a été montré qu'une addition nucléophile de la triénamine croisée sur un électrophile s'effectue préférentiellement en position γ' .

III. Combinaison de ces modes d'activation : séquences réactionnelles monotopes

III.1. Introduction aux réactions en cascade

Tous ces modes d'activation permettent de développer de nombreuses méthodes de formation de liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, à diverses positions le long de l'aldéhyde insaturé. Ces différents modes peuvent être combinés les uns aux autres pour effectuer des réactions en cascade.²⁷

Les réactions en cascade, aussi appelées réactions tandem ou domino, ont longtemps été un sujet controversé quant à la définition propre et les nuances spécifiques à chaque terme. Nous emploierons dans ce manuscrit les termes généraux de « cascade réactionnelle » et « réactions monotopes ». Nous considérerons sous ce nom toute séquence réactionnelle qui s'effectue dans un seul et même réacteur (les réactions monotopes sont nommées *one-pot* en anglais), avec un possible ajout ultérieur de nouveaux réactifs/catalyseurs mais sans traitement entre chaque étape (schéma 21).

²⁷ Hepburn H., Dell'Amico L., Melchiorre P., *Chem. Rec.* **2016**, 16, 1787-1806.

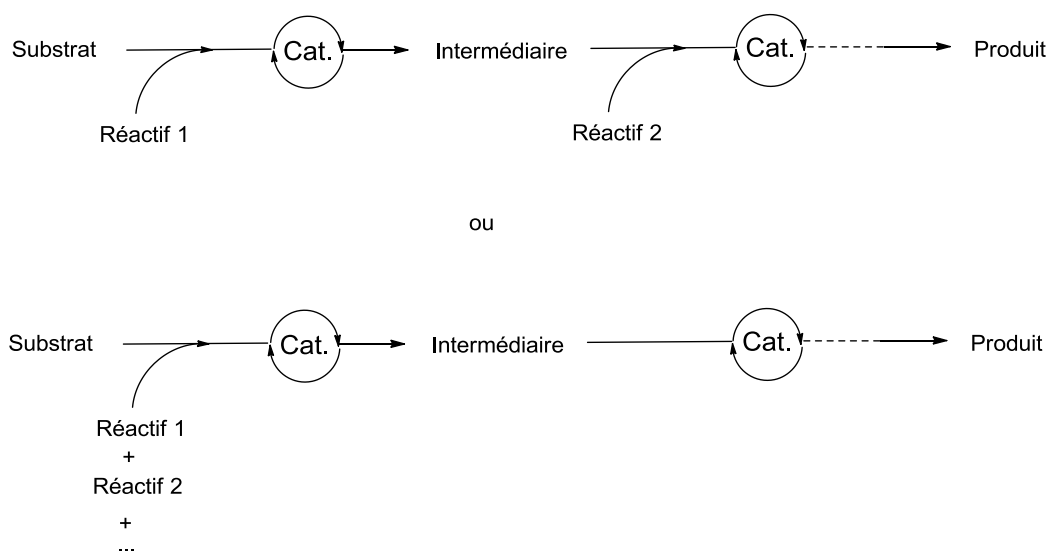


Schéma 21 : Réactions monotopes

Les réactions monotopes possèdent de nombreux avantages, le plus évident étant l'économie liée aux étapes de traitement et purification intermédiaires. Les pertes en rendement dues à ces étapes successives de traitement sont aussi minimisées. De plus, il est alors possible de former des produits volatils ou sensibles, en tant qu'intermédiaires dans une séquence réactionnelle monotope : ils sont alors consommés dès leur formation, diminuant ainsi les risques qu'ils épimérisent ou se dégradent au fil du temps. Enfin, si une étape est limitée par un équilibre, la consommation du produit par l'étape qui suit favorise l'avancement de cet équilibre et permet l'obtention d'un meilleur rendement final.

Tous ces avantages font des réactions monotopes des procédures très attractives. Elles sont cependant parfois compliquées à mettre en oeuvre, du fait de la difficulté de compatibilité entre certaines réactions. Il faut en effet que les conditions réactionnelles (méthode de chauffage, solvant, additif) soient compatibles avec toutes les étapes de la séquence, et que les produits secondaires ou sous-produits d'une étape ne gênent pas le déroulement de la suivante.

Les aminocatalyseurs, stables et compatibles avec divers groupements fonctionnels, ont été rapidement employés dans des cascades réactionnelles combinant divers modes d'activation iminium et énamine pour former, en une seule séquence réactionnelle, des architectures complexes à partir de composés simples.

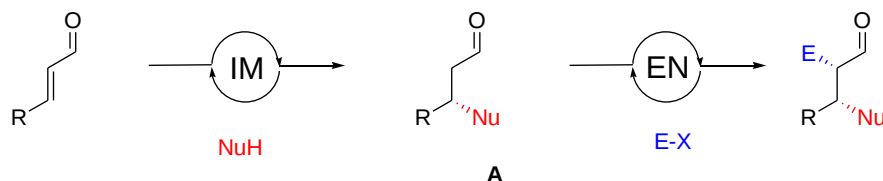
III.2. Réactions monotopes aminocatalysée : activations multiples

III.2.a) Double activation aminocatalysée

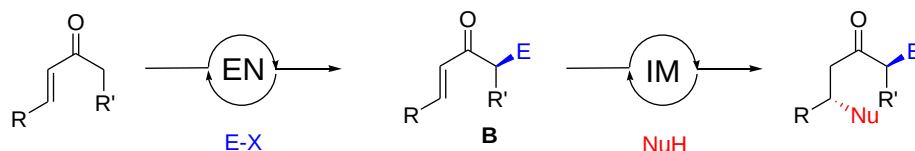
Il existe plusieurs séquences d'activation possibles, telles que iminium / énamine, énamine / iminium ou encore énamine / énamine (schéma 22). Lors de la séquence d'activation iminium / énamine, l'addition du nucléophile sur l'aldéhyde activé sous forme d'iminium par le catalyseur, produit l'intermédiaire **A**. La seconde étape s'effectue par addition de l'intermédiaire énamine sur l'électrophile. De même la séquence d'activation énamine / iminium, le catalyseur permet l'addition de la cétone sur un électrophile, formant **B** sur lequel s'additionne un nucléophile. Enfin, la double activation énamine permet une difonctionnalisation d'un aldéhyde en position α . Dans tous les cas, le produit final est ainsi formé à partir de deux modes d'activation successifs, via le même catalyseur. Il est ainsi possible d'effectuer des polyfonctionnalisations de façon régio- et stéréosélective.

Mode d'Activation

Iminium / Enamine



Enamine / Iminium



Enamine / Enamine

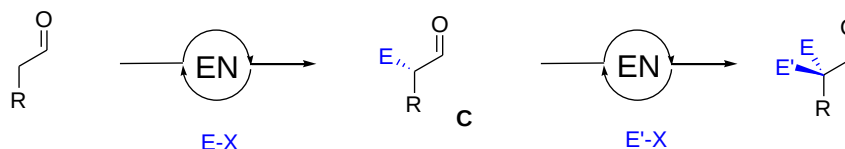


Schéma 22 : Les différents modes de double activation

L'activation iminium / énamine est la plus fréquemment employée : dès 2005, le groupe de Jørgensen a rapporté l'utilisation de ce mode de double activation (schéma 23)²⁸ à

²⁸ Marigo M., Schulte T., Franzén J., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710-15711.

partir d'un aldéhyde α,β -insaturé, d'un thiol comme nucléophile et d'un composé azo (ajouté 30 min après le thiol) comme électrophile, en présence d'acide benzoïque et du catalyseur de Jørgensen, dans le toluène à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pour des questions de stabilité, le produit obtenu est soumis à une réduction et une cyclisation avant d'être isolé.

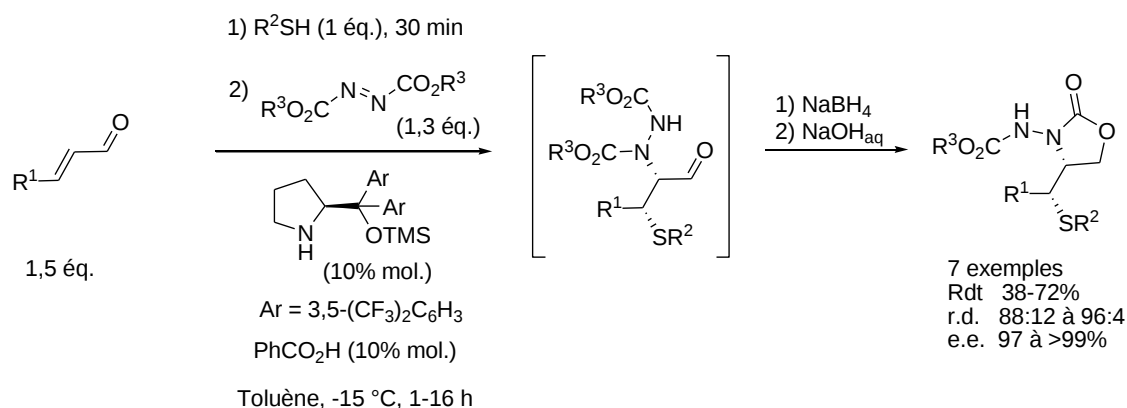


Schéma 23 : Double addition de Michael par activation iminium / énamine

En 2007 le même groupe a utilisé cette séquence pour obtenir des précurseurs de molécules d'intérêt biologique, en remplaçant le thiol par un succinimide comme nucléophile.²⁹

III.2.b) Triple activation aminocatalysée

Ces séquences aminocatalysées peuvent être encore étendues au delà de la double activation, pour accroître encore le nombre de liaisons formées en une seule séquence monotope. En 2006, Enders *et al.* ont rapporté une triple activation énamine / iminium / énamine (schéma 24) :³⁰ une nitrooléfine joue le rôle du premier électrophile sur lequel s'additionne l'énamine formée in situ par condensation du catalyseur de Hayashi-Jørgensen sur le premier aldéhyde. Après hydrolyse, le produit obtenu **A** joue le rôle de nucléophile venant s'additionner sur l'aldéhyde insaturé **B** activé sous forme d'iminium. La dernière addition nucléophile par activation énamine est intramoléculaire. Après la régénération du catalyseur et une crotonisation finale, le produit cyclique énantioenrichi **D**, comportant 4 centres stéréogènes vicinaux, est obtenu avec d'excellents excès énantiomériques. Le

²⁹ Jiang J., Nielsen J., Nielsen M., Jørgensen K., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9068-9075.

³⁰ Enders D., Hüttl M., Grindal C., Raabe G., *Nature* **2006**, 441, 861-863.

mécanisme et la stéréochimie de cette séquence d'activations successives a été confirmée par modélisation moléculaire par Sunoj et Shinisha en 2008.³¹

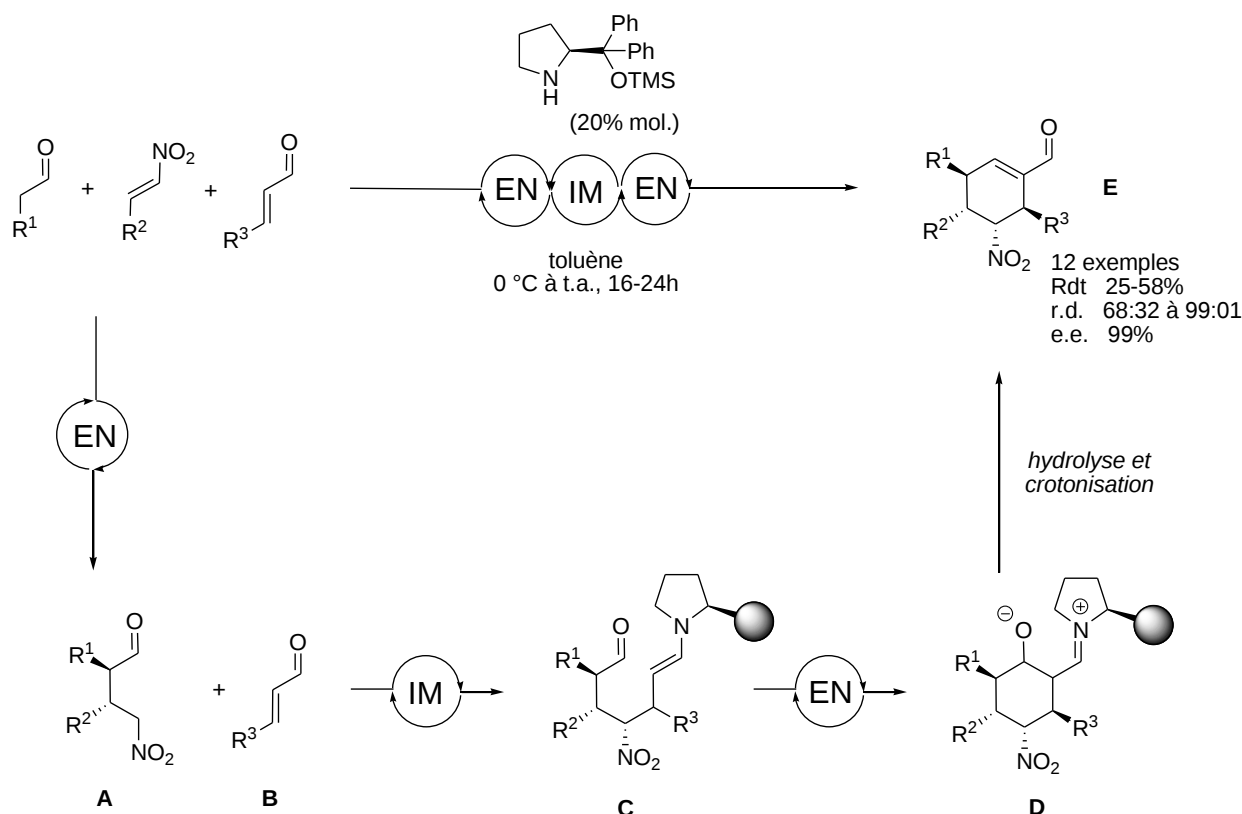


Schéma 24 : Triple addition de Michael par activation énamine / iminium / énamine

III.2.c) Quadruple activation aminocatalysée

En 2009, la séquence réactionnelle présentée ci-dessus a été étendue à une quadruple activation iminium / énamine / iminium / énamine en partant d'un aldéhyde α,β -insaturé, d'une nitrooléfine et d'un alcool (schéma 25) :³² cet alcool est le premier nucléophile venant s'additionner sur l'aldéhyde activé sous forme d'iminium pour former l'énamine **A**, qui s'additionne à son tour sur la nitrooléfine pour donner l'intermédiaire **B**. Cet intermédiaire s'additionne alors sur un second équivalent de l'aldéhyde lors de la seconde activation iminium. L'énamine **C** formée est engagée dans une réaction d'addition cyclisante, donnant l'intermédiaire **D** puis, après hydrolyse et crotonisation, le produit **E** avec d'excellentes diastéro- et énantiosélectivités.

³¹ Shinisha C., Sunoj R., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3921-3929.

³² Zhang F.-L., Xu A.-W., Gong Y.-F., Wei M.-H., Yang X.-L., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6815-6818.

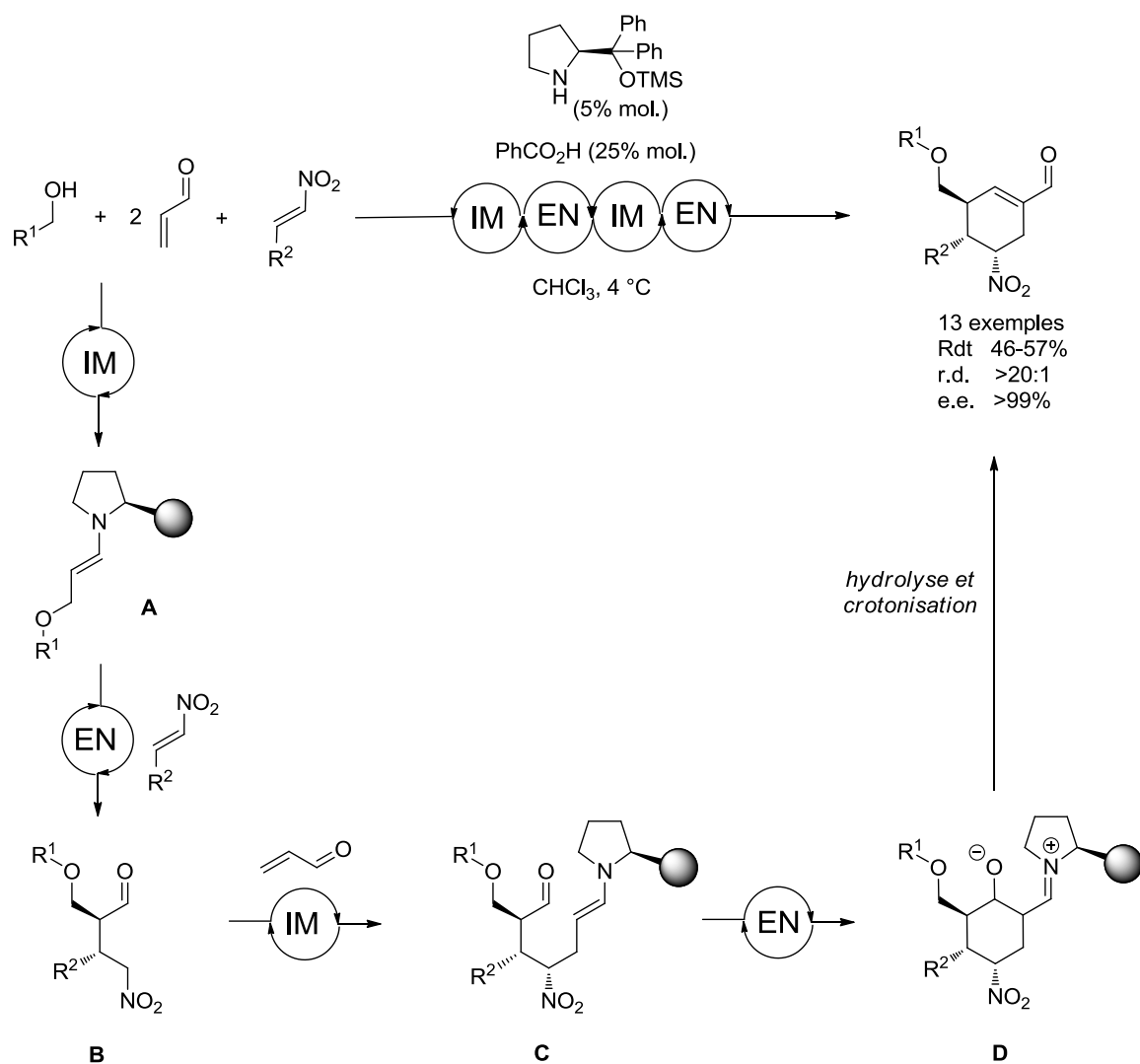


Schéma 25 : Quadruple addition de Michael par activation iminium / énamine / iminium / énamine

Le groupe de Hong a décrit une séquence réactionnelle similaire,³³ en suivant la même stratégie de quadruple activation mais en combinant l'alcool et la nitrooléfine sur un même réactif de départ (schéma 26).

³³ Kotame P., Hong B.-C., Liao J.-H., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 704-707.

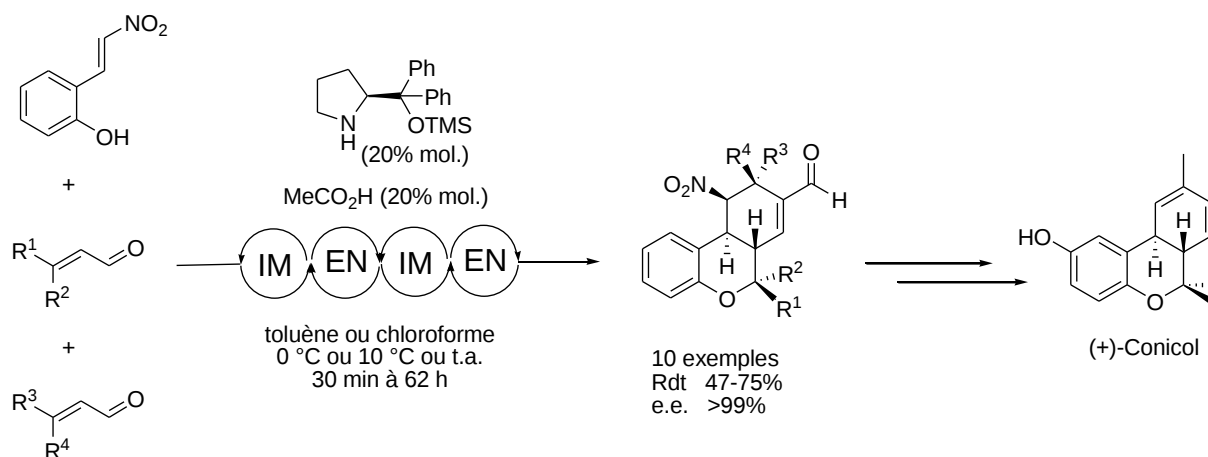


Schéma 26 : Cascade réactionnelle aminocatalysée pour la synthèse totale

Il a ainsi pu obtenir des polycycles énantioenrichis présents dans un grand nombre de produits naturels, tel que le (+)-Conicol, et appliquer cette cascade réactionnelle à la synthèse totale.³⁴

IV. Objectif de travail

Nous avons envisagé d'employer les modes d'activation, présentés dans ce chapitre, au sein de réactions monotopes dans le but de synthétiser des architectures complexes tridimensionnelles énantioenrichies en partant d'aldéhydes insaturés.

Le chapitre II traite de la mise en place d'une cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective par activation triénamine, entre un diénal et un composé azo, permettant ainsi la formation d'hydrazines cycliques chirales à 6 chaînons (schéma 27).

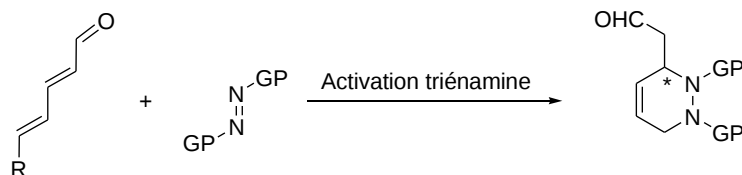


Schéma 27 : cycloaddition de Diels-Alder entre un diénal et un composé azo

³⁴ Hong B.-C., Kotame P., Tsai C.-W., Liao J.-H., *Org. Lett.* **2010**, 12, 776-779.

Dans le chapitre III nous aborderons la combinaison de réactions de désaromatisation et/ou désymétrisation avec une séquence de transformations asymétriques aminocatalysées. Ceci permettrait, à partir de molécules planes, d'obtenir de façon monotope des architectures tridimensionnelles énantioenrichies (schémas 28a et 28b).

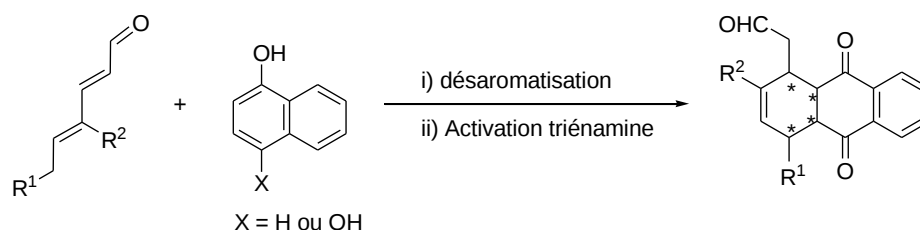


Schéma 28a : Combinaison de la désaromatisation avec une séquence réactionnelle énantiosélective aminocatalysée

La désaromatisation couplée à une réaction de Diels-Alder aminocatalysée permettrait la formation énantiocontrôlée de polycycles chiraux fonctionnalisés.

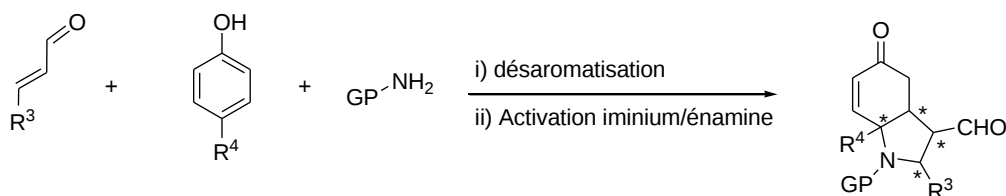


Schéma 28b : Combinaison de la désaromatisation avec une séquence réactionnelle énantiosélective aminocatalysée désymétrisante

La désaromatisation de phénols, couplée à une addition d'aza-Michael et désymétrisation aminocatalysées permettrait l'obtention de bicycles hétéroatomiques chiraux portant un centre asymétrique quaternaire.

Enfin, le chapitre IV présentera une méthode rapide et efficace pour la synthèse d'une grande diversité de sulfamides.

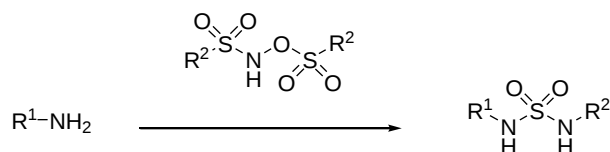


Schéma 29 : Synthèse simple et efficace de sulfamides

Ces composés seront ensuite employés comme substrats lors d'une séquence réactionnelle aminocatalysée.

Chapitre II

**De l'aminocatalyse asymétrique
aux réactions sans solvant :
nouvelles approches pour la synthèse
d'hydrazines cycliques**

I. Introduction

Les hétérocycles azotés se retrouvent dans de nombreux produits naturels,³⁵ matériaux fonctionnels³⁶ et composés pharmaceutiques.³⁷ La découverte de nouvelles méthodes de synthèses stéréocontrôlées pour former des hétérocycles azotés tridimensionnels est un des défis majeurs pour les chimistes, du fait de l'importance de ces structures dans la recherche de nouveaux médicaments.³⁸ Par exemple, sur la cinquantaine de nouveaux médicaments mis sur le marché aux Etats-Unis en 2015, les structures de la moitié d'entre eux possèdent des hétérocycles azotés.³⁹ En particulier, les hydrazines cycliques chirales à 6 chaînons sont présentes dans diverses familles de composés aux propriétés thérapeutiques intéressantes (figure 4),⁴⁰ telles que les pipérazimycines (anti-cancéreux) ou les lydiamycines (anti-tuberculeux).

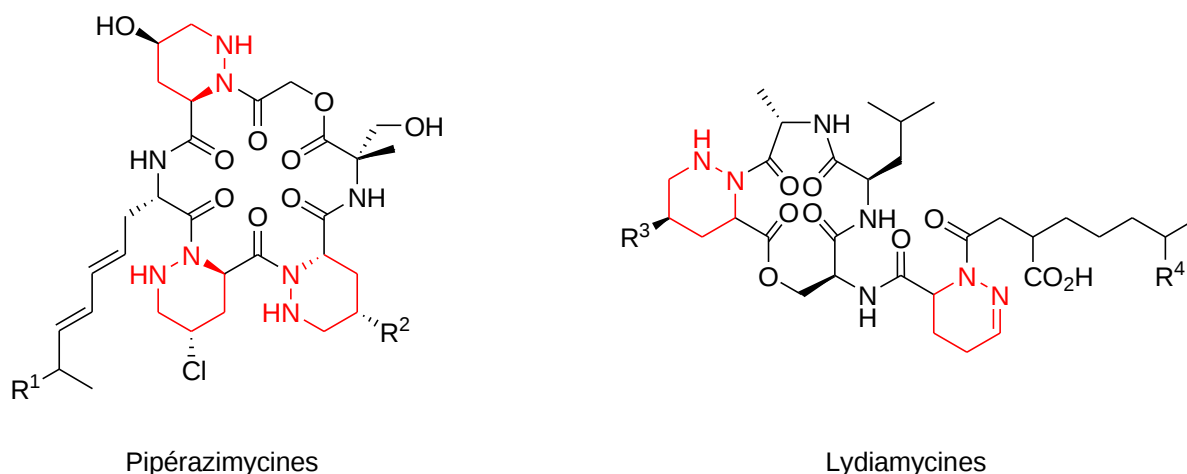


Figure 4 : Molécules thérapeutiques comportant des hydrazines cycliques à 6 chaînons

³⁵ (a) Netz N., Opatz T., *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4814-4914; (b) Ruiz-Sanchis P., Savina S., Albericio F., Álvarez M., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388 – 1408; (c) Wijdevan M., Willemsen J., Rutjes F., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831-2844; (d) Rinner U., Lentsch C., Aichinger C., *Synthesis* **2010**, 22, 3763-3784.

³⁶ (a) Rimkus R. et al., *Dyes and Pigments* **2016**, *124*, 133-144; (b) Tang Y., Yang H., Shen J., Wu B., Ju X., Lu C., Cheng G., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 1231-1238; (c) Chen D., Su S.-J., Cao Y., *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 9565-9578 ; (d) Nagamani C., Versek C., Thorn M., Tuominen M., Thayumanavan S., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2010**, *48*, 1851-1858.

³⁷ Vitaku E., Smith D., Njadarson J., *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 10257-10274.

³⁸ (a) Kombo D., Tallapragada K., Jain R., Chewing J., Mazurov A., Speake J., Hauser T., Toler S., *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 327-342; (b) Hung A., Ramek A., Wang Y., Kaya T., Wilson J., Clemons P., Young D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6799-6804; (c) Lovering F., Bikker J., Humblet C., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756.

³⁹ <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>

⁴⁰ (a) Oelke A., France D., Hofmann T., Wuitschik G., Ley S., *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1445-1471; (b) Maison W., Kuchenthal C., *Synthesis* **2010**, *5*, 719-740.

I.1. Synthèse d'hydrazines cycliques chirales : rappels bibliographiques

Comme un grand nombre de méthodes synthétiques d'hydrazines cycliques a été rapporté dans la littérature,⁴¹ nous nous limiterons à la synthèse d'hydrazines cycliques chirales à 6 chaînons par catalyse énantiosélective. Dans ce cadre, il existe deux stratégies principales (schéma 30). La première voie (A) est une séquence multi-étapes via la formation stéréocontrôlée de l'hydrazine suivie d'une cyclisation intramoléculaire, la seconde voie (B) est une cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective.

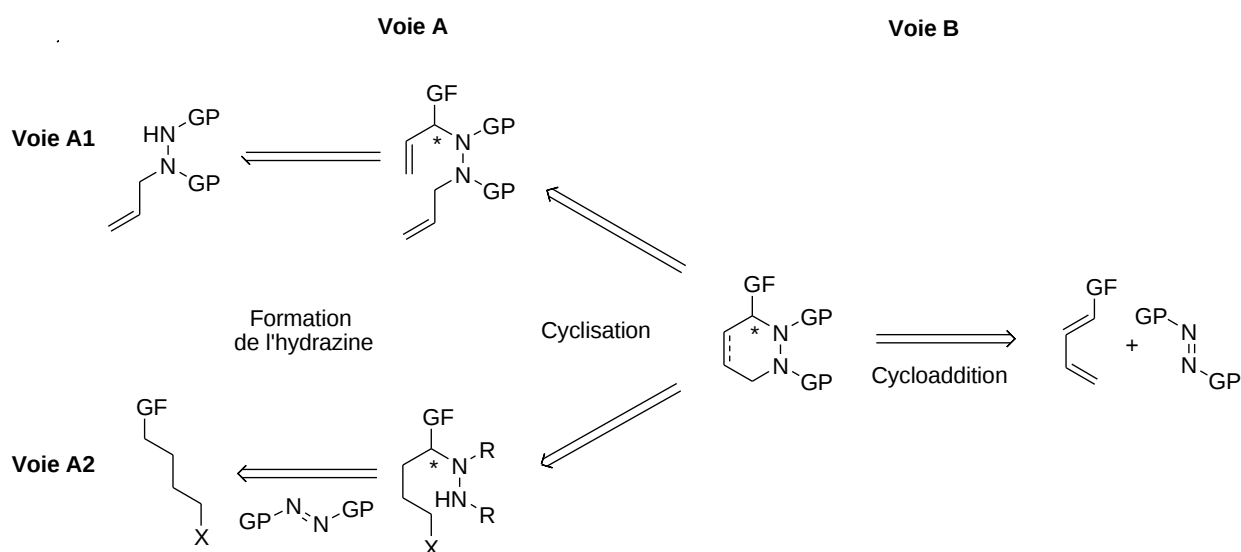


Schéma 30 : Bilan rétrosynthétique des deux voies principales pour la formation énantiosélective d'hydrazines cycliques à 6 chaînons

I.1.a) Voie A

En 2009, Mangion *et al.* ont suivi la stratégie représentée par la voie A1 en utilisant la catalyse organométallique pour effectuer cette séquence réactionnelle de fonctionnalisation / cyclisation (schéma 31).⁴² L'ouverture de l'époxyde 2-vinyloxirane par une hydrazine fonctionnalisée en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et d'un ligand chiral, dans l'acétonitrile à 0 °C pendant 20 h, permet la formation d'hydrazines portant un motif allylique avec de très bons rendements et excès énantiomériques. Un des exemples possède un groupement R^1 allylique et a pu être utilisé comme substrat lors d'une métathèse à fermeture de cycle en présence du

⁴¹ Tšupova S., Mäeorg U., *Heterocycles* **2014**, *88*, 129-173.

⁴² Mangion I., Strotman N., Drahl M., Imbriglio J., Guidry E., *Org. lett.* **2009**, *11*, 3258-3260.

catalyseur de Grubbs (2^{ème} génération), formant l'hydrazine cyclique désirée avec un excellent rendement de 91%, sans racémisation du centre chiral.

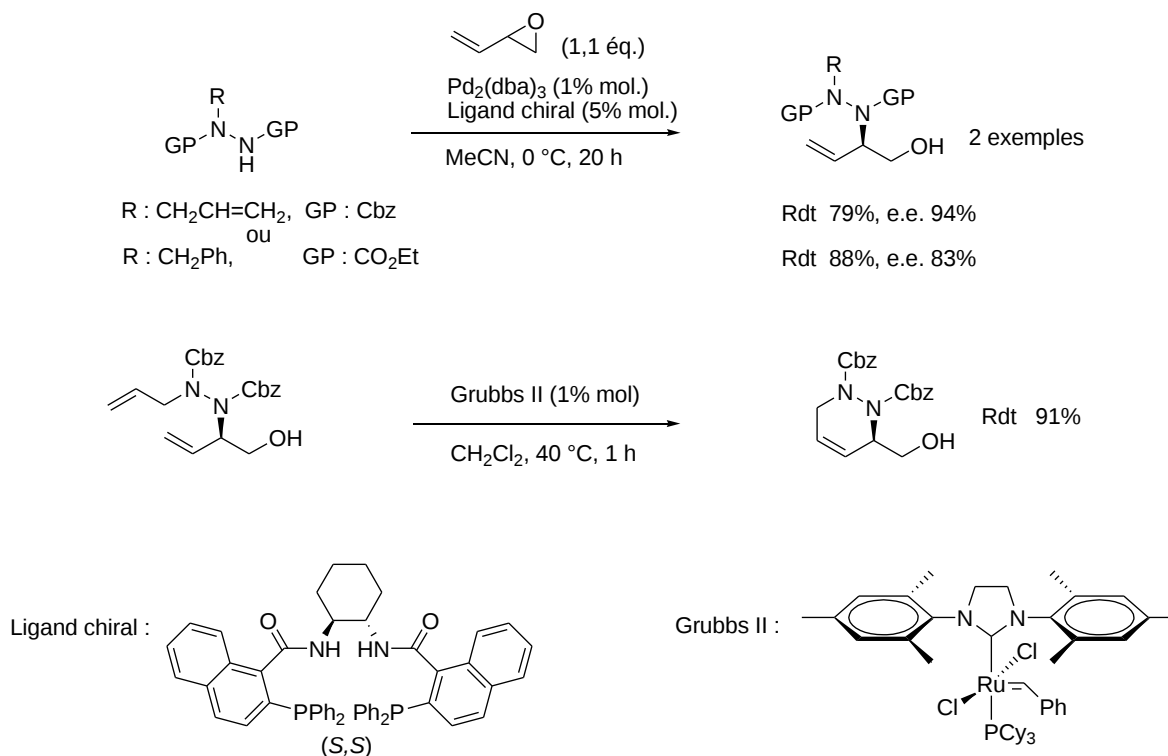


Schéma 31 : Synthèse énantiosélective d'hydrazine cyclique par catalyse organométallique

Outre la catalyse organométallique, quelques travaux, rapportés ci-dessous, ont utilisé une amination électrophile organocatalysée pour la formation énantiosélective du centre stéréogène portant la fonction hydrazine (voie A2).

En 2004, le groupe de Hamada a rapporté la séquence amination électrophile aminocatalysée / substitution nucléophile S_N2 cyclisante pour la formation de motifs cycliques d'hydrazine (schéma 32).⁴³ L'amination énantiosélective s'effectue à partir de l'énamine issue de la condensation de la proline sur le 5-bromopentanal. L'hydrazine ainsi formée porte une fonction carbonyle qui est alors réduite en alcool, lui-même protégé par un groupement silylé, pour éviter toute compétition durant l'étape de cyclisation. L'hydrure de sodium déprotone alors l'hydrazine et la substitution nucléophile a lieu, fermant le cycle et formant le motif attendu avec un rendement de 97%.

⁴³ Hemni Y., Makino K., Yoshitomi Y., Hara O., Hamada Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3477-3481.

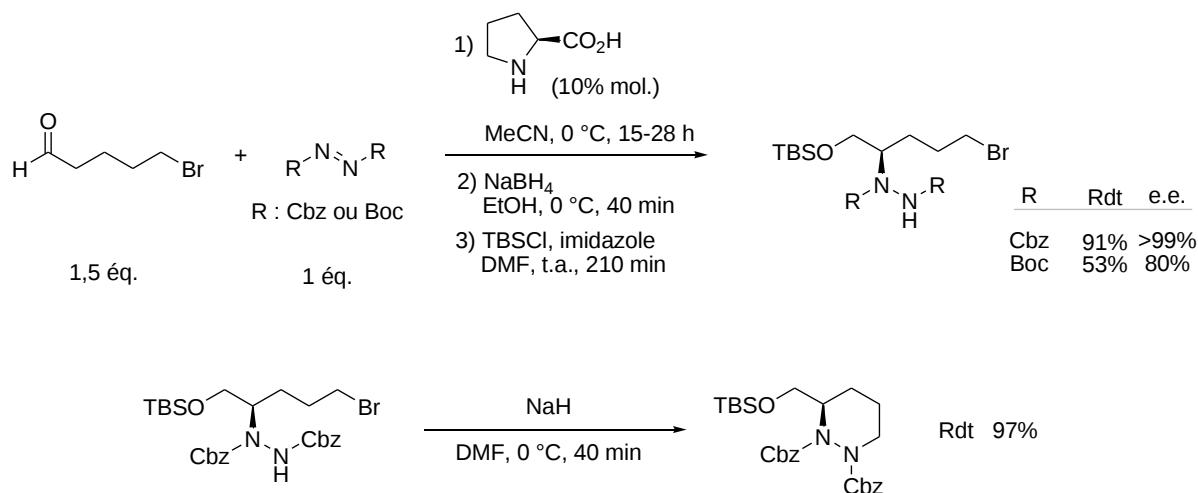
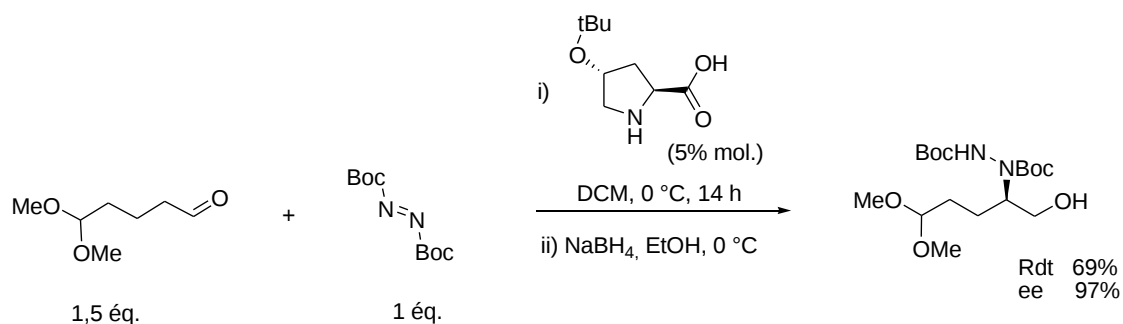


Schéma 32 : Synthèse énantiosélective d'hydrazine cyclique par séquence multi-étape : amination électrophile aminocatalysée / substitution nucléophile intramoléculaire

Notre groupe a aussi utilisé cette stratégie d'amination électrophile / cyclisation (schéma 33).⁴⁴ L'amination électrophile du 5,5-diméthoxypentanal en présence de di-tertbutyl azodicarboxylate et catalysée par la *trans*-4-tert-butoxy-L-proline, fournit l'hydrazine attendue. Après réduction de l'aldéhyde, le produit final est obtenu avec un rendement de 69% et un excès énantiomérique de 97%. Après quelques aménagements fonctionnels, l'étape de cyclisation peut s'effectuer : la déprotection de l'hydrazine et de l'aldéhyde en milieu acide, suivi d'un traitement au méthanol aqueux, permet la formation des hydrazones correspondantes sans racémisation du centre chiral.



⁴⁴ Kalch D., Ait Youcef R., Moreau X., Thomassigny C., Greck C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2302-2306.

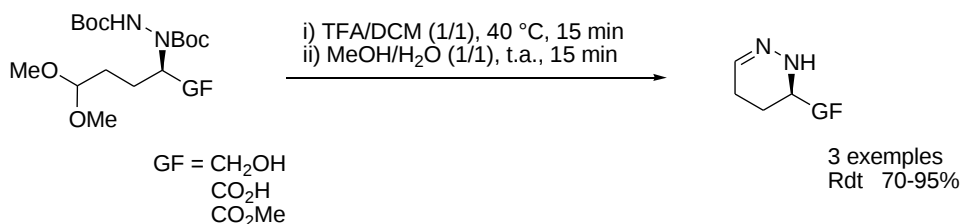


Schéma 33 : Synthèse d'hydrazones cycliques par amination électrophile / cyclisation

Une stratégie monotope a été employée par le groupe de Ley et est basée sur une séquence amination électrophile / cyclisation intramoléculaire (schéma 34).⁴⁵ La différence majeure est la nature de la réaction permettant la cyclisation : il ne s'agit plus d'une substitution mais d'une réaction de Wittig intramoléculaire. La fonction carbonyle devient essentielle aux deux étapes synthétiques et n'a plus besoin d'être réduite puis protégée. Les deux étapes clés d'amination et de cyclisation peuvent donc être effectuées directement dans une séquence monotope qui fournit l'hydrazone attendue avec de très bons résultats. Cette séquence a même pu être étendue aux cétones, en augmentant le temps de réaction.^{45b}

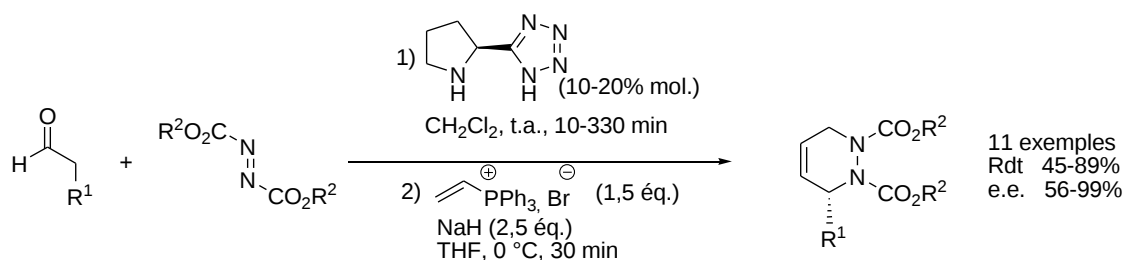


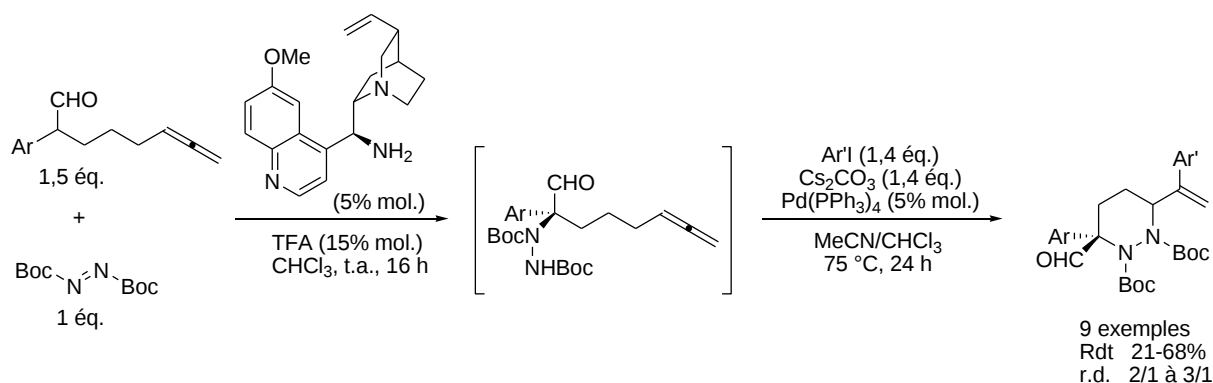
Schéma 34 : Synthèse énantiosélective d'hydrazines cycliques par une séquence monotope : amination électrophile aminocatalysée / réaction de Wittig intramoléculaire

En 2013, le groupe de Ye a repris la stratégie amination électrophile / substitution nucléophile, en utilisant non plus un aminocatalyseur mais un carbène N-hétérocyclique formé *in situ* (schéma 35).⁴⁶ Les hydrazines cycliques énantioenrichies sont obtenues avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

⁴⁵ (a) Kumarn S., Oelke A., Shaw D., Longbottom D., Ley S., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2678-2689; (b) Oelke A., Kumarn S., Longbottom D., Ley S., *Synlett.* **2006**, 165, 2548-2552.

⁴⁶ Chen X.-Y., Xia F., Cheng J.-T., Ye S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10644-10647.

Plus récemment, en 2016, notre groupe a employé une stratégie combinant une amination électrophile aminocatalysée avec une cyclisation pallado-catalysée lors d'une séquence one-pot multicationnelle, permettant la formation énantiosélective d'un centre quaternaire (schéma 36).⁴⁷ En présence d'acide trifluoroacétique, l'amination électrophile d'aldéhydes α,α -disubstitués est catalysée par une amine primaire dérivée de la quinine et les α -hydrazinoaldéhydes formés in situ subissent une cyclisation en présence d'un iodure d'aryle et de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Si l'aminocatalyseur régit l'énantiosélectivité de la première étape, la cyclisation forme un second centre chiral non stéréocontrôlé, donnant le produit final sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.



⁴⁷ Marques A.-S., Giardinetti M., Marrot J., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2828-2832.

I.1.b) Voie B

Il existe une seconde stratégie majeure permettant la formation d'hydrazines cycliques à 6 chaînons : la voie B (décrite schéma 30, p. 46) est une cycloaddition [4+2] à partir de composés azo et d'un diène.⁴⁸ Initialement découverte par le groupe de Diels dès 1925.⁴⁹ La première cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective a été rapportée par le groupe de Jørgensen en 2005 pour former des dérivés d'hydrazine cyclique à partir d'un complexe chiral de cuivre comme catalyseur (schéma 37).⁵⁰ Il a été supposé que le cuivre est chélaté par les deux fonctions carbonyles, bloquant ainsi une des faces du composé azo. Si les rendements sont très bons, les excès énantiomériques restent modestes.

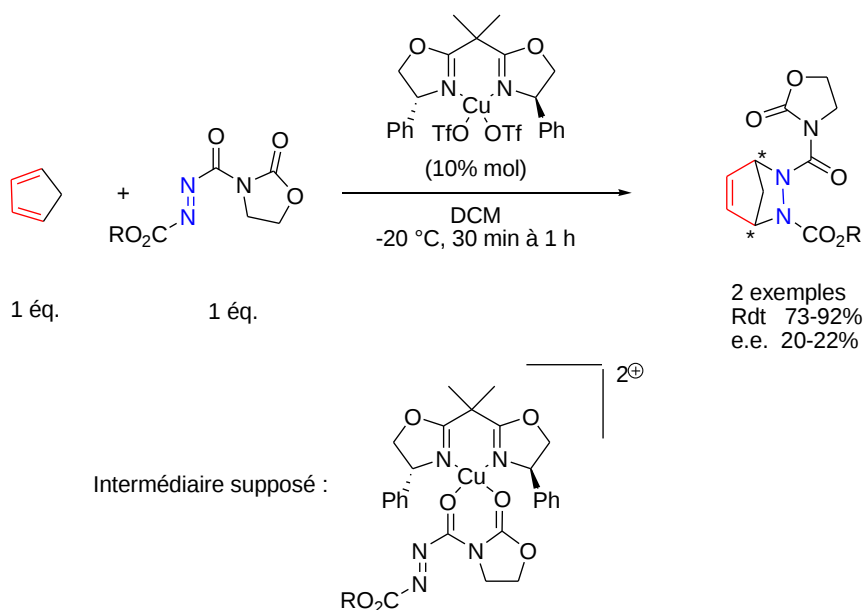


Schéma 37 : Première cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective pour la formation d'hydrazines cycliques

Suite à ces travaux, diverses stratégies ont été décrites pour améliorer les rendements et l'énantiosélectivité lors des cycloadditions [4+2] entre un composé azo et un diène. Nous pouvons scinder les méthodes employées en deux catégories : les travaux utilisant des complexes métalliques (Au, Ag) chiraux comme catalyseurs pour contrôler l'énantiosélectivité d'une part, ceux employant des organocatalyseurs d'autre part.

⁴⁸ (a) Monbaliu J.-C., Marchand-Brynaert J., *Synthesis*, **2009**, 1876-1880; (b) Tamás L., Gunda T., Batta G., Sztaricskai F., *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 50-58; (c) Aspinall I., Cowley P., Mitchell G., Raynor C., Stoodley R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2591-2599; (d) Aspinall I., Cowley P., Mitchell G., Stoodley R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1179-1180; (e) Hiranuma H., Miller S., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3096-3102.

⁴⁹ Diels O., Blom J., Koll W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 443, 242-262.

⁵⁰ Aburel P., Zhuang W., Hazell R., Jørgensen K., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2344-2349.

Le groupe de Yamamoto décrit en 2006 l'utilisation conjointe d'un sel d'argent et du (*R*)-BINAP qui permet de contrôler l'énantiosélectivité de la cycloaddition d'aza-Diels-Alder entre le diène et le composé azo (schéma 38).⁵¹ 11 exemples sont rapportés avec de très bons rendements et, en général, d'excellents excès énantiomériques. Le motif pyridine sur le composé azo peut être coupé pour former l'amine libre, permettant la synthèse rapide de 1,4-diamines énantioenrichies.

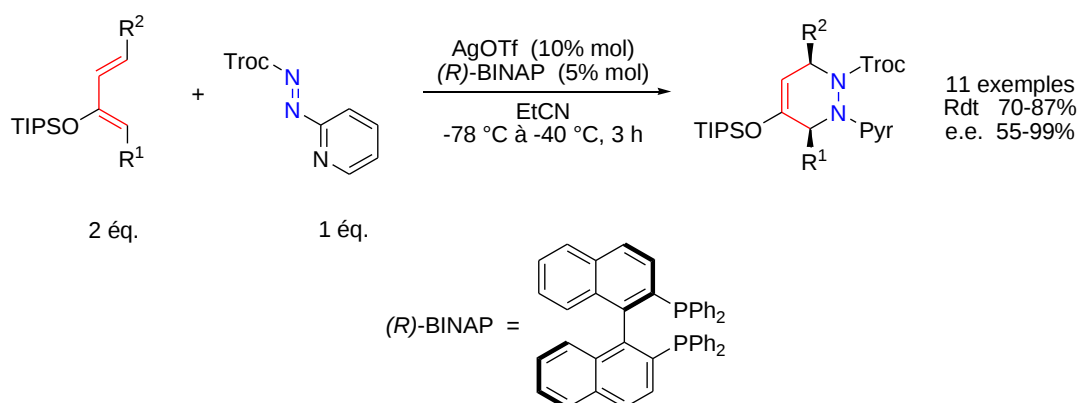


Schéma 38 : Cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective catalysée par un complexe d'argent chiral

Gong *et al.* ont établi en 2013 une stratégie similaire, contrôlant l'énantiosélectivité de la réaction de cycloaddition par un complexe chiral d'Au (I).⁵² Les produits sont obtenus avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Lorsque le diène n'est pas symétrique, la régiosélectivité de la réaction est dictée par la nature du groupement R^2 . Si R^2 est un atome d'hydrogène, le régioisomère formé très majoritairement est le produit **A** ; si R^2 est une chaîne aliphatique, c'est le produit **A'** qui est majoritaire (schéma 39). Par ailleurs, la présence d'un hydrogène sur l'azote de la fonction amide du composé azo est essentielle à la réaction : en effet, remplacer cet hydrogène par un groupement méthyle bloque complètement la réactivité.

⁵¹ Kawasaki M., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16482-16483.

⁵² Liu B., Li N.-K., Luo S.-W., Huang J.-Z., Pang H., Gong L.-Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3323-3326.

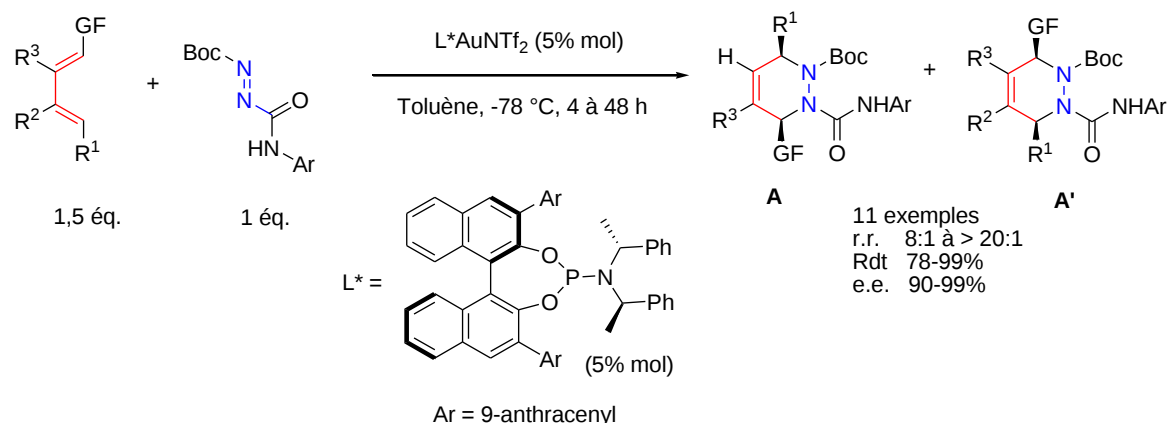


Schéma 39 : Cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective catalysée par un complexe d'or chiral

En 2014, le même groupe a décrit des conditions mettant en jeu un complexe chiral de phosphate d'argent (I) pour promouvoir la cycloaddition (schéma 40).⁵³ Ces conditions permettent l'utilisation de diène portant des fonctions alcools avec de meilleurs résultats que ceux issus de leurs travaux précédents (schéma 39).

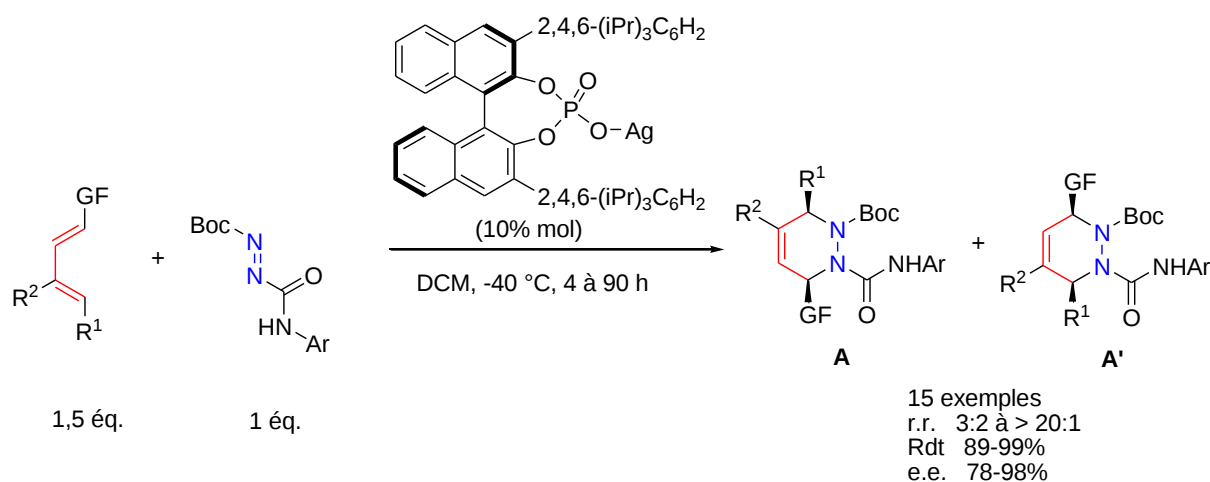


Schéma 40 : Cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective catalysée par un complexe d'argent chiral

Dans ce cas ci, la régiosélectivité de la réaction est influencée par le groupement fonctionnel. Contrairement à leurs travaux précédents, ce n'est plus la nature de R^2 qui

⁵³ Liu B., Liu T.-Y., Luo S.-W., Gong L.-Z., *Org. Lett.* **2014**, 16, 6164-6167.

détermine le régioisomère majoritaire, mais celle du groupement fonctionnel. Lorsque $GF = (CH_2)_nCH_2OH$, le régioisomère **A'** est obtenu majoritairement, probablement dû à la possibilité d'établir une liaison hydrogène supplémentaire entre l'alcool et le complexe d'argent. Dans tous les autres cas, en l'absence de cette possible liaison hydrogène, c'est le produit **A** qui est obtenu.

Ces méthodes utilisant des complexes organométalliques chiraux donnent de très bons résultats mais s'effectuent à basse température, entre $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Par conséquent, ces réactions sont relativement lentes, nécessitant, selon le substrat, jusqu'à 90 heures de réaction pour obtenir des rendements satisfaisants.

En 2011, Ye *et al.* ont rapporté la cycloaddition énantiosélective d'aza-Diels-Alder entre un composé azo et un chlorure d'acyle *via* l'utilisation de la quinidine, protégée par un groupement triméthyl silylé, en tant qu'organocatalyseur (schéma 41).⁵⁴

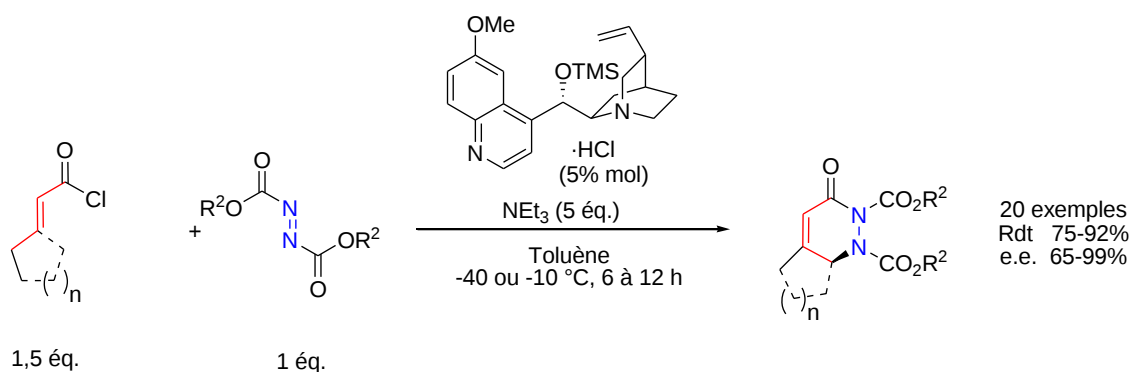


Schéma 41 : Cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective organocatalysée

Même à faible charge catalytique, la réaction donne, en général, de très bons résultats dans des conditions plus douces (température moins basse) et un temps de réaction moins long que les exemples précédents.

I.2. Projet de recherche

Les rappels bibliographiques ont montré que les stratégies basées sur des cycloadditions [4+2] entre un diène et un composé azo sont des approches pertinentes pour accéder à des hydrazines cycliques énantioenrichies. Dans ce cadre, et dans la continuité des

⁵⁴ Shen L.-T., Sun L.-H., Ye S., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15894-15897.

travaux du groupe sur la synthèse d'hétérocycles azotés,^{44,47,55} nous avons voulu développer une cycloaddition d'aza-Diels-Alder diastéreo- et énantiosélective par activation triénamine (schéma 42).

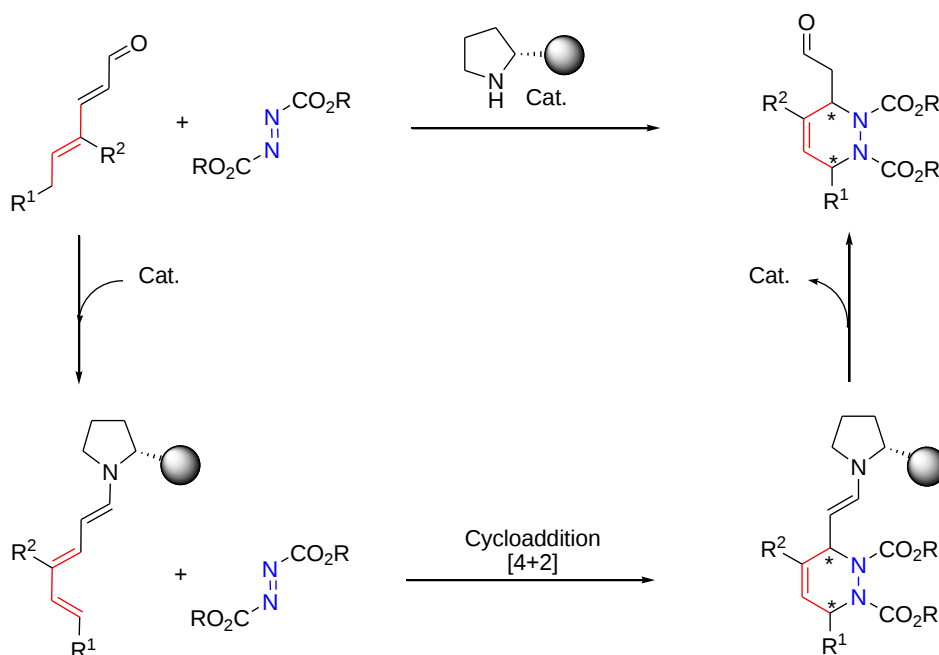


Schéma 42 : Projet de recherche

Notre stratégie est basée sur la capacité des intermédiaires triénamines à réagir en tant que diène dans des cycloadditions [4+2]. Ces triénamines sont issues de la condensation *in situ* d'un aminocatalyseur chiral sur un dienal et permettent d'induire la chiralité du cycloadduit grâce au groupement orienteur porté par le catalyseur. L'aminocatalyseur chiral est alors responsable de la réactivité et de l'énantiosélectivité de la cycloaddition.

⁵⁵ (a) Bouvet S., Moreau X., Coeffard V., Greck C., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 427-437; (b) Desmarchelier A., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13222-13225;

II. Approche aminocatalysée pour la formation d'hydrazines cycliques énatioenrichies

II.1. Premiers résultats

Pour nos premiers essais, nous avons utilisé le composé modèle 4-phénylhexa-2,4-diéнал, connu pour être un bon substrat en activation triénamine.⁵⁶ La synthèse de ce substrat a été effectuée en deux étapes à partir du 2-phénylbut-2-éнал (schéma 43). La première étape est une réaction de Horner-Wadworth-Emmons en présence de diéthyl cyanométhylphosphonate et de *n*butyllithium, qui génère le nitrile **1a** correspondant avec un rendement de 81%. La seconde étape est une réduction du nitrile par l'hydruе de diisobutylaluminium, suivie d'une hydrolyse en milieu acide, formant le 4-phénylhexa-2,4-diéнал **2a** avec un rendement de 65%.

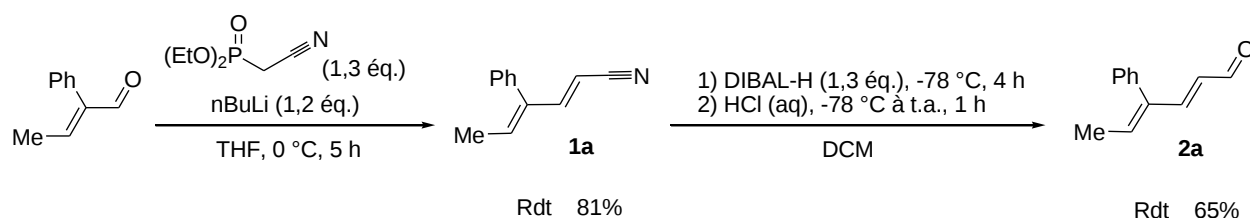
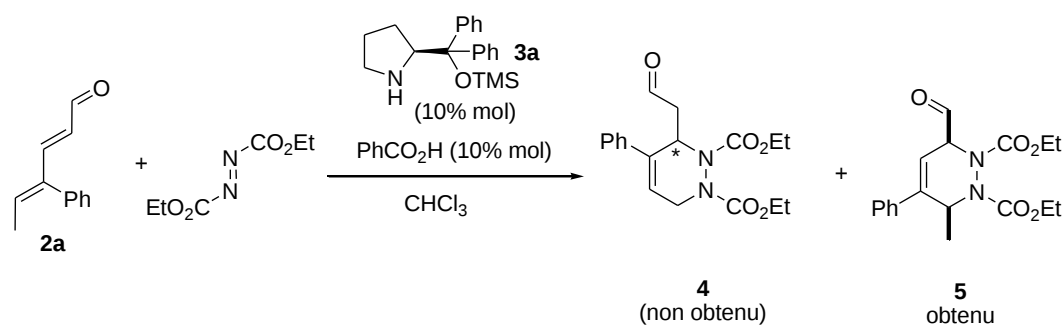


schéma 43 : Synthèse du 4-phénylhexa-2,4-diéнал

Une fois le substrat synthétisé, nous avons pu effectuer les premiers essais pour la formation aminocatalysée d'hydrazines cycliques énatioenrichies à partir de la réaction modèle suivante : le 4-phénylhexa-2,4-diéнал **2a** (1 équ.) et le diéthyl azodicarboxylate (5 équ.) sont mis en présence du catalyseur **3a** (10% mol) et d'acide benzoïque (10% mol) dans le chloroforme. La réaction est arrêtée lorsque la conversion, mesurée par analyse RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel, dépasse 75% (tableau 1).

Le produit **4** attendu n'a pas été observé, seul le produit **5**, issu de la cycloaddition non aminocatalysée entre le diéthyl azodicarboxylate et le diéнал **2a**, a été obtenu. Nous avons tenté de moduler les conditions réactionnelles pour empêcher la formation du cycloadduit **5** et permettre la formation du produit désiré **4** (tableau 1).

⁵⁶ Exemples : (a) Gu J., Xiao B.-X., Chen Y.-R., Du W., Chen Y.-C., *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 296-302 ; (b) Moleón A., Glaus F., Vergura S., Jørgensen K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2478-2482 ; (c) Liu J.-X., Zhou Q.-Q., Deng J.-G., Chen Y.-C., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8175-8178.

Tableau 1 : Optimisation des conditions réactionnelles¹

Entrée	DEAD (éq.)	3a	Acide	T (°C)	t (h)	Rdt de 5 (%)
1	5	10% mol	10% mol	t.a.	16	43
2	1.2	10% mol	10% mol	t.a.	120	28
3	1.2	10% mol	10% mol	0	168	70
4	1.2	-	10% mol	t.a.	120	63
5	1.2	10% mol	-	t.a.	96	27
6	1.2	-	-	t.a.	96	30
7 ²	1.2	-	-	-20	168	10

¹ La réaction type a été effectuée à l'échelle de 0,33 mmol, avec 1 éq. de dienal, 1,2 éq. de DEAD, 10% mol. de catalyseur et 10% mol. d'acide benzoïque dans 1,3 mL de chloroforme.

² La réaction a été arrêtée après 7 jours, avec une conversion de 28% seulement.

La diminution du nombre d'équivalents de composé azo (entrées 1-2) ou de la température (entrée 3) n'ont pas permis d'observer la formation de **4**. Le cycloadduit **5** est synthétisé aussi bien en l'absence de catalyseur et/ou d'acide (entrées 4-6), confirmant que ce produit **5** est issu de la cycloaddition des deux substrats sans activation par le catalyseur. Enfin, même à -20 °C, la réaction non aminocatalysée, certes fortement ralentie, n'est toujours pas totalement inhibée (entrée 7) et le produit **4** désiré n'est toujours pas observé.

II.2. Influence de la nature des substrats

Le cycloadduit **4** n'ayant pu être observé, malgré les différentes conditions réactionnelles testées, la modification des partenaires réactionnels a donc été considérée afin de permettre la cycloaddition organocatalysée. Nous avons établi 3 stratégies différentes pour

tenter de favoriser la réaction *via* l'intermédiaire triénamine, en modifiant la nature des diénals et des composés azo employés.

II.2.a) Utilisation d'un dienal cyclique

Dans un premier temps, nous avons décidé d'utiliser un dienal cyclique **2b**, synthétisé suivant la méthode employée pour la formation de **2a**, dont la structure est incompatible avec une cycloaddition [4+2] sans activation aminocatalysée.⁵⁷ En effet, le diène du substrat cyclique est bloqué en conformation *s-trans* et la cycloaddition ne peut pas avoir lieu à partir de ce dienal directement : seule l'activation triénamine peut permettre la cycloaddition. La condensation d'un aminocatalyseur avec ce dienal peut produire deux intermédiaires triénamines régioisomères **A** et **A'** susceptibles de réagir avec le composé azo (schéma 44). Le régioisomère final **B** devrait être favorisé selon les travaux vus dans le chapitre I (schéma 19, p. 3). Cette réaction a été effectuée avec divers composés azo ($R = \text{Et}$, $t\text{Bu}$ ou CH_2Ph) et des quantités accrues de catalyseurs et acides par rapport aux essais précédents (20% mol. chacun). Malheureusement, dans ces conditions, les substrats se dégradent dans le milieu réactionnel et le produit attendu n'a pu être observé.

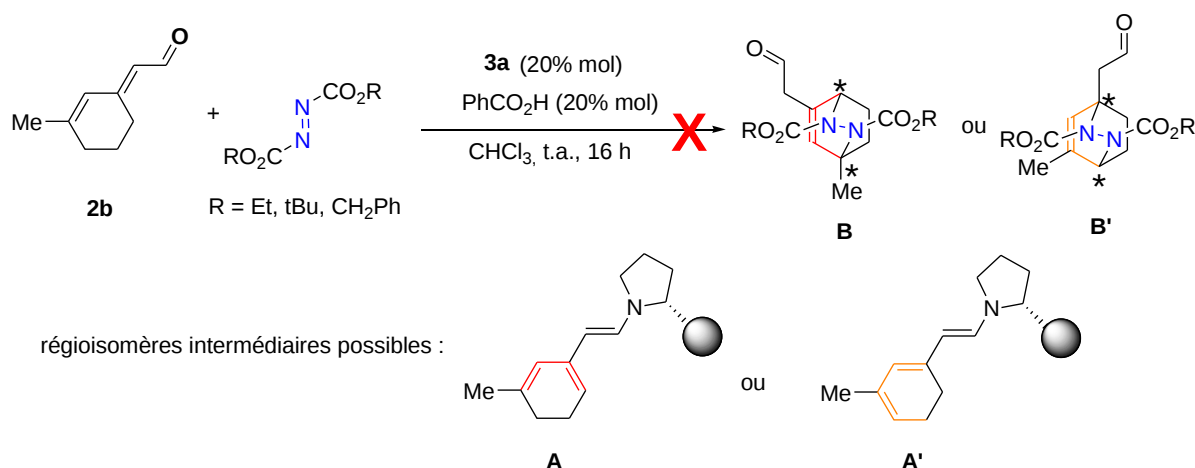


Schéma 44 : Utilisation d'un dienal cyclique pour favoriser l'activation triénamine

⁵⁷ Halskov K., Johansen T., Davis R., Steurer M., Jensen F., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12943–12946.

II.2.b) Rupture de conjugaison

Dans un deuxième temps, nous nous sommes inspirés des travaux de Carillo *et al.*⁵⁸ qui ont rapporté en 2014 l'utilisation d'un dienal non conjugué **6** lors d'une cycloaddition [4+2] énantiosélective aminocatalysée sur une nitrooléfine (schéma 45).

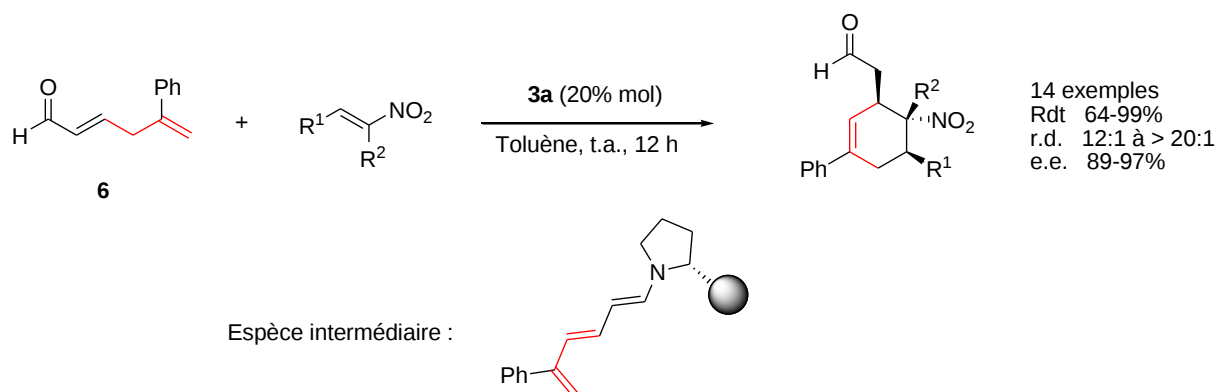


Schéma 45 : Cycloaddition [4+2] aminocatalysée à partir d'un dienal non conjugué

L'aldéhyde insaturé **6** employé est non conjugué et ne possède donc pas de motif diène pouvant induire la cycloaddition non aminocatalysée. Nous avons donc employé le 5-phénylhexa-2,5-diénal **6** comme substrat pour notre cycloaddition énantiosélective. La synthèse de ce réactif de départ est présentée ci-dessous, selon le protocole décrit par le groupe de Carillo (schéma 46). Elle se déroule en deux étapes : une réaction organométallique suivie d'une oxydation au chlorochromate de pyridinium (PCC), pour obtenir le produit attendu avec un rendement global sur les deux étapes de 58%.

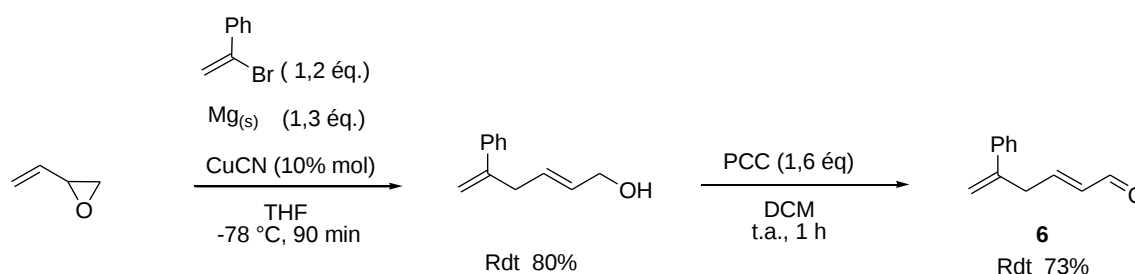


Schéma 46 : Synthèse du dienal non conjugué

⁵⁸ Prieto L., Talavera G., Uria U., Reyes E., Vicario J., Carillo L., *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2145-2148.

Le 5-phénylhexa-2,5-diéнал **6** (1 éq.) a alors été employé dans la cycloaddition d'aza-Diels-Alder avec un composé azo (1,5 éq.) en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **3a** (20% mol.) et d'acide benzoïque (20% mol.) dans le chloroforme ou le toluène, à 50 °C pendant 16 h. Toutefois aucune conversion n'est observée dans ces conditions (schéma 47).

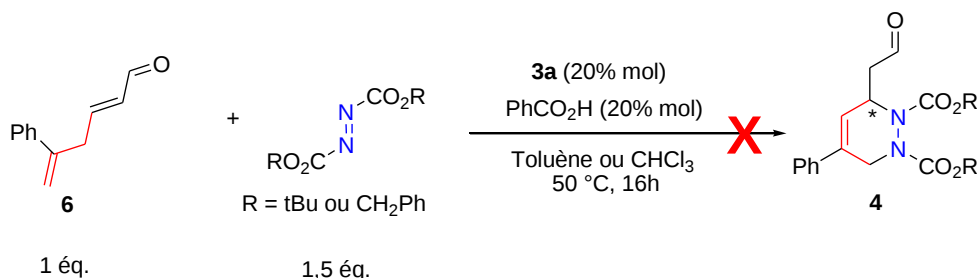


Schéma 47 : Utilisation d'un diéнал non conjugué

II.2.c) Modification du composé azo

La modification de la structure du diéнал n'ayant pas permis la formation du cycloadduit énantiosélectif désiré, nous avons étudié l'influence de la nature du composé azo sur la réactivité. En particulier, nous avons testé un composé azo non symétrique **7a**, portant un groupement protecteur d'une part et une fonction amide d'autre part. Ce réactif a déjà été utilisé avec succès dans plusieurs cycloadditions [4+2] d'aza-Diels-Alder énantiosélectives (schémas 39 et 40).^{52,53}

Ce composé azo non symétrique a été synthétisé en deux étapes (schéma 48), suivant le protocole décrit par Gong *et al.*⁵² L'intermédiaire **A** est produit à partir de *tert*-butyl carbazate (1 éq.), en présence de phényl isocyanate (1,2 éq.) dans le toluène à 80 °C pendant 4 heures. Le produit **A** subit alors une oxydation par le NBS (1,2 éq.) en présence de pyridine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 1 heure pour donner le composé azo **7a** avec un très bon rendement de 81% sur les deux étapes.

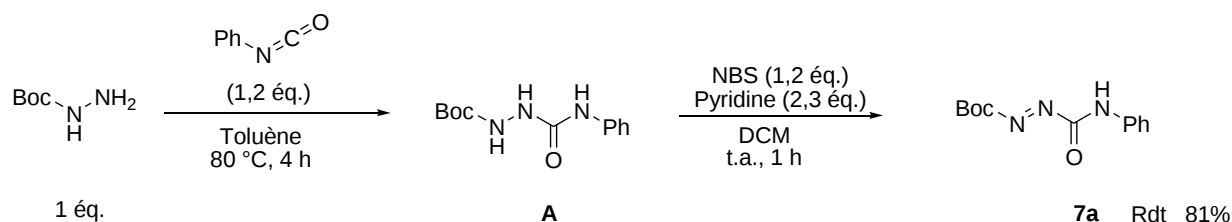
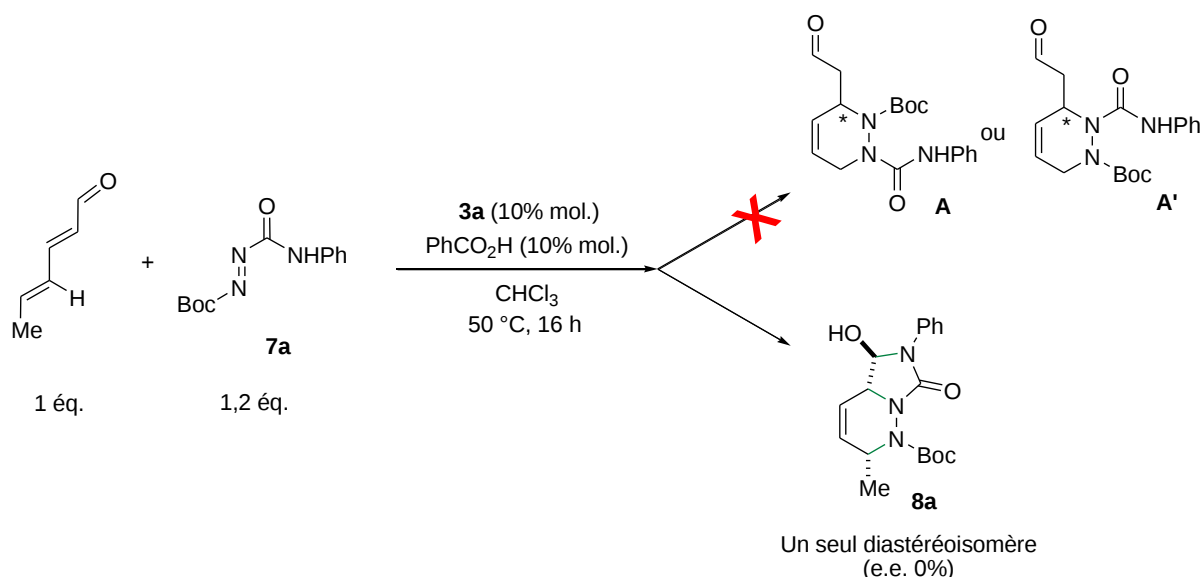


Schéma 48 : Synthèse du composé azo non symétrique

Le 4-phényl-hexa-2,4-diéнал **2a** a aussi été remplacé par l'hexa-2,4-diéнал, qui devrait être moins activé, du fait de l'absence du groupement phényle. Ceci devrait diminuer la réactivité de la cycloaddition non aminocatalysée et favoriser la formation par activation triénamine du cycloadduit énantioenrichi. Comme le composé azo **7a** n'est plus symétrique, il existe deux régioisomères possibles **A** et **A'**. Les premiers essais (tableau 2) ont été effectués à partir de la réaction modèle suivante : le hexa-2,4-diéнал (1 éq.) et le composé azo **7a** (1,2 éq) sont dissous dans le chloroforme en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **3a** (10% mol.) et d'acide benzoïque (10% mol.). La réaction est agitée pendant 16 h à 50 °C.

Tableau 2 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse du bicyclic polyazoté par cycloaddition [4+2] non aminocatalysée¹



Entrée	Catalyseur	Acide	Solvant	Rdt (8a) %
1	10% mol	10% mol	CHCl ₃	34
2	-	-	CHCl ₃	36
3	-	-	-	46

¹ La réaction type a été effectuée à l'échelle de 0,3 mmol, avec 1 éq. de diéнал, 1,2 éq. de composé azo, 10% mol. de catalyseur et 10% mol. d'acide benzoïque dans 0,9 mL de solvant.

Le produit attendu (**A** et/ou **A'**) n'est pas observé : seul le produit racémique **8a** est obtenu. Ce dernier est issu de la combinaison de la formation d'un hémiaminal entre l'aldéhyde et le composé azo, et d'une cycloaddition non aminocatalysée. La synthèse de ce nouveau produit bicyclic polyazoté **8a** génère, de façon régio- et diastérosélective, 3

liaisons C-N en une seule séquence. La présence ou l'absence du catalyseur **3a** et de l'acide n'influence aucunement la réactivité : le produit **8a** est le seul à être formé durant la réaction (entrées 1 et 2). Comme la réaction ne nécessite plus aucun additif et que l'hexa-2,4-diényl utilisé est liquide, il est possible d'envisager la réaction sans solvant. En effet, la réaction donne même de meilleurs résultats lorsqu'elle est effectuée en l'absence de solvant (entrée 3).

II.3. Conclusion et perspectives

Le mode d'activation triénamine n'a pu être employé pour la formation énantiosélective d'hydrazines cycliques à 6 chaînons quels que soient les conditions réactionnelles et les substrats utilisés. Lors de ces études, la réaction d'un diényl et d'un composé azo portant un groupement amide a permis d'obtenir, de façon diastéréo- et régiosélective, un produit bicyclique azoté. Une stratégie de synthèse de ces composés sans catalyseur, sans additif et sans solvant s'est avérée pertinente. L'étude de cette synthèse sera approfondie dans la partie suivante.

III. Accès aux hydrazines cycliques par réaction sans solvant et sans catalyseur

III.1. Objectif de recherche

Basé sur les résultats préalablement obtenus, le projet de recherche a visé à optimiser la séquence réactionnelle et élargir le champ d'application de cette méthodologie pour la synthèse régio- et diastéréosélective sans solvant de dérivés hétérocycliques **8** (schéma 49).

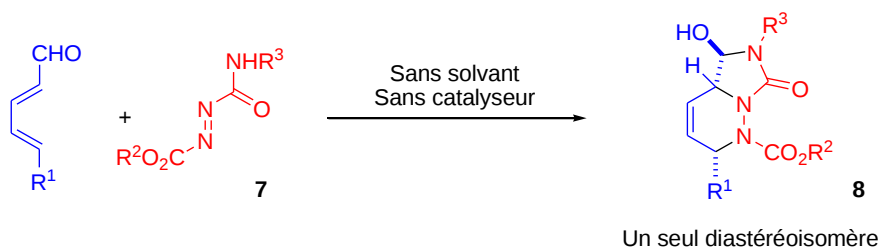


Schéma 49 : Projet de recherche

Les produits obtenus possèdent de nombreuses fonctionnalités et peuvent donc subir diverses transformations. Par exemple, la coupure de l'hydrazine peut permettre l'obtention

de précurseurs d'hydantoïnes comportant une chaîne propylamine, motifs présents dans certains composés naturels ou biologiquement actifs⁵⁹ tels que les agesamides,⁶⁰ parazoanthines⁶¹ et midpacamides (schéma 50).⁶²

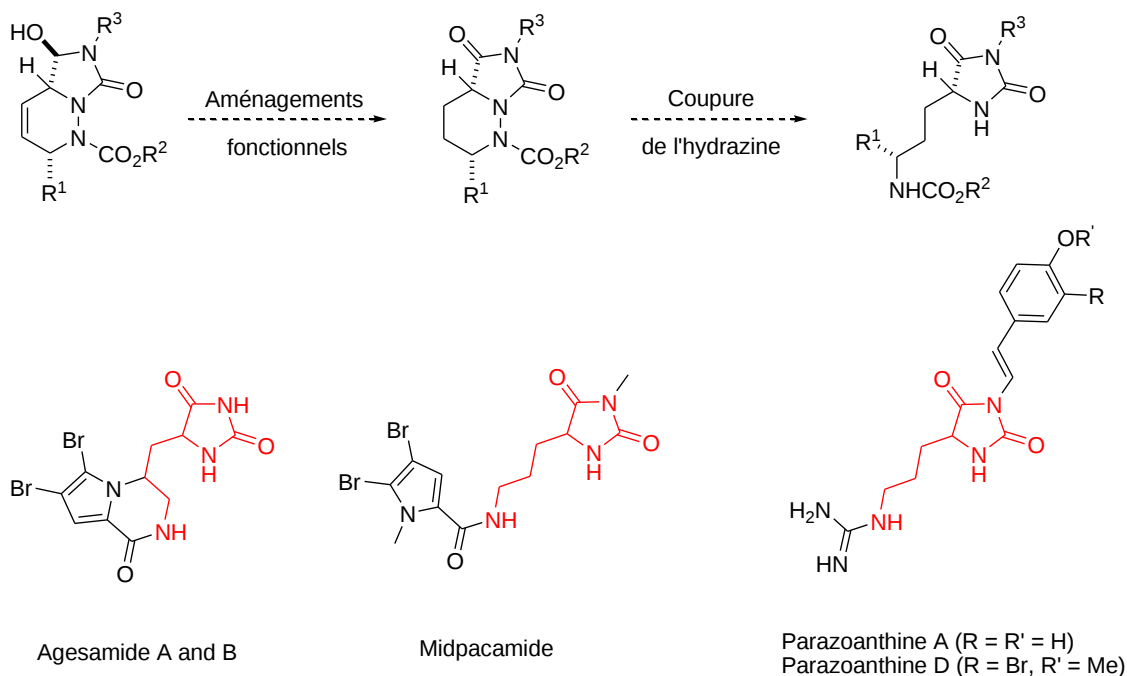


Schéma 50 : Produits naturels portant un motif hydantoïne, facilement accessible à partir du produit bicyclique préalablement formé

III.2. Rappels bibliographiques

Du fait de leurs nombreux avantages environnementaux et économiques, les réactions sans solvant connaissent un essor croissant depuis le début du XXI^{ème} siècle.⁶³ A l'instar de nos travaux, certains groupes ont déjà décrit des réactions dans lesquelles l'absence de solvant est bénéfique au résultat final, permettant d'accroître leur réactivité et donnant de meilleurs rendements et des temps de réactions plus courts qu'en présence d'un solvant.

⁵⁹ Stilz H., Guba W., Jablonka B., Just M., Klingler O., König W., Wehner V., Zoller G., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1158-1176.

⁶⁰ Tsuda M., Yasuda T., Fukushi E., Kawabata J., Sekiguchi M., Fromont J., Kobayashi J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 4235-4238.

⁶¹ Cachet N., Genta-Jouve G., Regalado E., Mokrini R., Amade P., Culiolo G., Thomas O., *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1612-1615.

⁶² Chevolot L., Padua S., Ravi B., Blyth P., Scheuer P., *Heterocycles* **1977**, 7, 891-894.

⁶³ (a) Sarkar A., Santra S., Kundu S., Hajra A., Zyryanov G., Chupakhin O., Charushin V., Majee A., *Green Chem.* **2016**, DOI: 10.1039/c6gc01279e; (b) Gawande M., Bonifácio V., Luque R., Branco P., Varma R., *ChemSusChem* **2014**, 7, 24-44; (c) Singh M., Chowdhury S., *RSC Adv.* **2012**, 2, 4547-4592; (d) Martins M., Frizzo C., Moreira D., Buriol L., Machado P., *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4140-4182; (e) Tanaka K., Toda F., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1074.

Parmi quelques exemples significatifs, le groupe de Yus a rapporté en 2012 une hydrophosphanation régiosélective d'alcènes sans solvant offrant de très bons rendements (schéma 51).⁶⁴ Si la réaction a aussi été testée en présence de divers solvants, les conversions restent inférieures à 20%, témoignant de l'augmentation de la réactivité en l'absence de solvant.

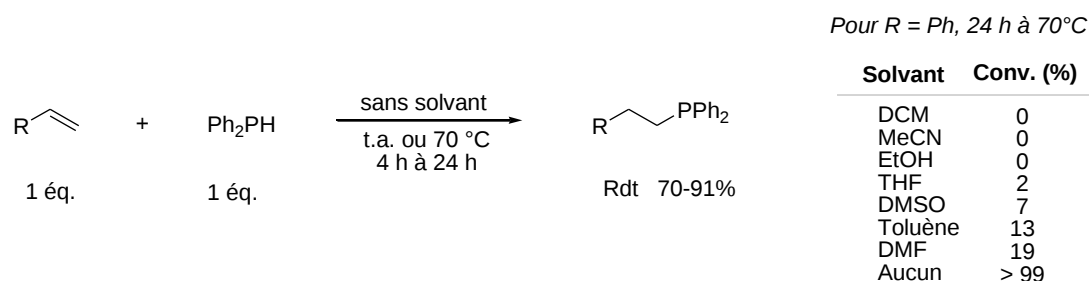


Schéma 51 : Hydrophosphanation régiosélective sans solvant

Le groupe de Zhou et Zhang a établi en 2006 la synthèse par activation Micro-ondes d' α -amino phosphonates via la réaction de Kabachnik-Fields, sans solvant ni catalyseur, avec en général de très bons rendements (schéma 52).⁶⁵ La présence d'un solvant (DCM, THF, toluène), même à reflux, ne permet pas la formation du produit désiré. Les micro-ondes sont un moyen d'activation très utilisé pour les réactions sans solvant, donnant souvent de meilleurs rendements avec des temps de réaction beaucoup plus courts qu'en conditions thermiques classiques.⁶⁶ C'est le cas dans ces travaux : la réaction sans solvant permet l'obtention du produit portant $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ avec 85% de rendement en 2 heures par chauffage conventionnel, mais elle ne prend que 2 minutes pour atteindre 98% de rendement lorsque la réaction est activée par micro-ondes. L'utilisation d'un des réactifs en large excès afin d'assurer l'homogénéité du milieu réactionnel représente ici une limite de la méthode. C'est le cas pour les travaux de Zhang *et al.* : 2 mL de diméthyl phosphite sont introduits dans le milieu, soit 22 équivalents.

⁶⁴ Alonso F., Moglie Y., Radivoy G., Yus M., *Green Chem.* **2012**, 14, 2699-2702.

⁶⁵ Mu X.-J., Lei M.-Y., Zou J.-P., Zhang W., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1125-1127.

⁶⁶ (a) Reddy M., Kumar B., Lim K., Cho B., Jeong Y., *Tetrahedron Lett.* **2015**, 57, 476-478; (b) Chidurala P., Jetti V., Meshram J., *Green Chem. Lett. Rev.* **2014**, 7, 113-118; (c) Harikrishnan P., Rajesh S., Perumal S., Almansour A., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1076-1079.

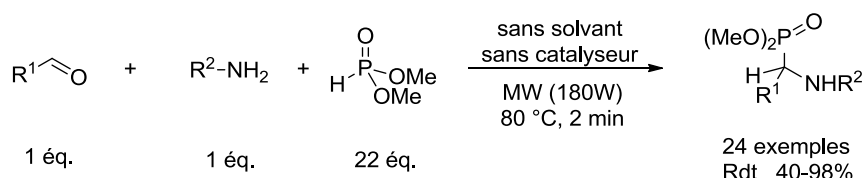


Schéma 52 : Réaction de Kabachnik-Fields sans solvant ni catalyseur

Cette réaction de Kabachnik-Fields sans solvant ni catalyseur activée par micro-ondes a depuis été incluse dans une cascade réactionnelle monotope pour la formation de produits polycycliques,⁶⁷ et étendue à la synthèse de pesticides portants des motifs α -aminophosphonates.⁶⁸

Dey *et al.* ont décrit en 2002 la réaction de Biginelli sans solvant ni catalyseur, permettant la formation de dihydropyrimidinones et dihydropyrimidinethiones avec de très bons rendements (schéma 53).⁶⁹ L'utilisation de divers solvants (DCM, DCE, THF et toluène) au reflux pendant 1 heure n'a pas permis d'obtenir le produit désiré. Seule la réaction effectuée dans le toluène au reflux pendant 5 heures a pu générer le produit attendu, mais avec 15 à 20% de rendement seulement.

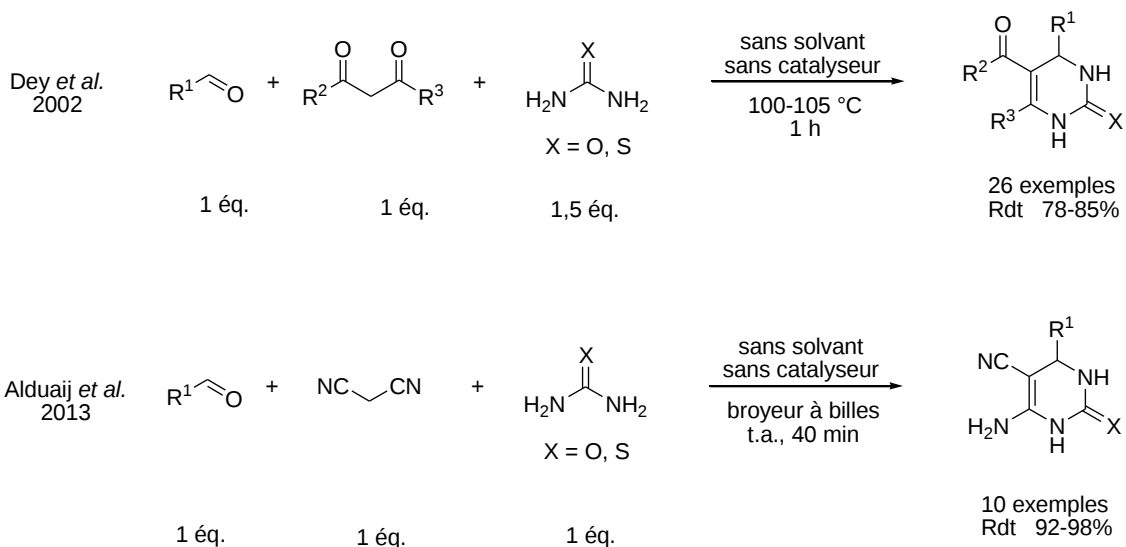


Schéma 53 : Réaction de Biginelli et variante, sans solvant ni catalyseur

⁶⁷ Rashid Z., Naeimi H., Ghahremanzadeh R., *RSC Adv.* **2015**, 5, 99148-99152.

⁶⁸ Reddy G., Rani C., Reddy M., Reddy C., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, 347, 819-824.

⁶⁹ Ranu B., Hajra A., Dey S., *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 817-818.

En 2013, Alduaij et Ould M'hamed ont rapporté une variante de cette réaction, à partir du malonitrile (schéma 53). Dans ces travaux, l'absence de solvant est résolue par l'utilisation d'un broyeur à billes, qui permet d'homogénéiser un mélange de substrats, même solides. Cette méthode permet d'éviter l'introduction d'un des réactifs en large excès pour remplacer le solvant absent, ce qui était une des limites des travaux détaillés précédemment (schéma 52).

Un autre exemple a été rapporté par le groupe de Sharma en 2015 (schéma 54).⁷⁰ La séquence réactionnelle one-pot permet d'obtenir une large gamme de polycycles hétéroatomiques en 5 min par activation micro-ondes, avec de très bons rendements. La première étape est une condensation de Knoevenagel sur l'aldéhyde aromatique. L'intermédiaire résultant subit une cycloaddition [4+1] avec l'isocyanure d'alkyle pour former, après réarrangement, le produit final. La réaction donne de bons rendements en présence de divers solvants et catalyseurs acides, mais les meilleurs résultats sont obtenus sans utiliser de solvant et d'additif.

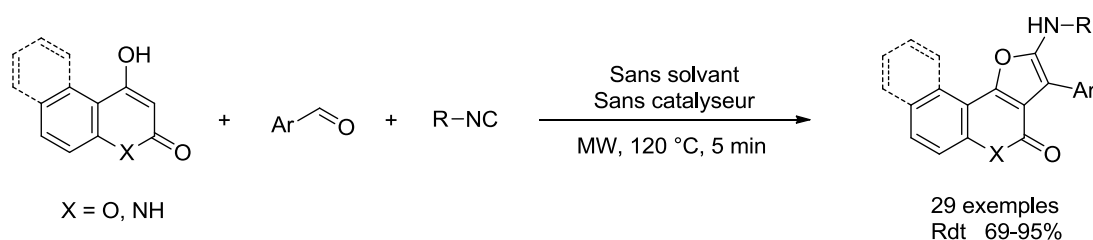


Schéma 54 : Synthèse de polycycles hétéroatomiques sans solvant ni catalyseur

La préparation, sans solvant ni catalyseur, d'hétérocycles azotés *via* une réaction de Diels-Alder hétéroatomique, est une stratégie intéressante mais rarement décrite. Le seul exemple ayant été rapporté en 1999, par le groupe de Jiménez,⁷¹ qui utilise un composé azo dérivé de sucres comme diène, et le diéthyl dicarboxylate comme diénophile (schéma 55). La cycloaddition d'aza-Diels-Alder résultante permet la formation d'hétérocycles azotés avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités.

⁷⁰ Kumar M., Kaur T., Gupta V., Sharma A., *RSC Adv.* **2015**, 5, 17087-17095.

⁷¹ Avalos M., Babiano R., Cintas P., Clemente F., Jiménez J., Palacios J., Sánchez J., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6297-6305.

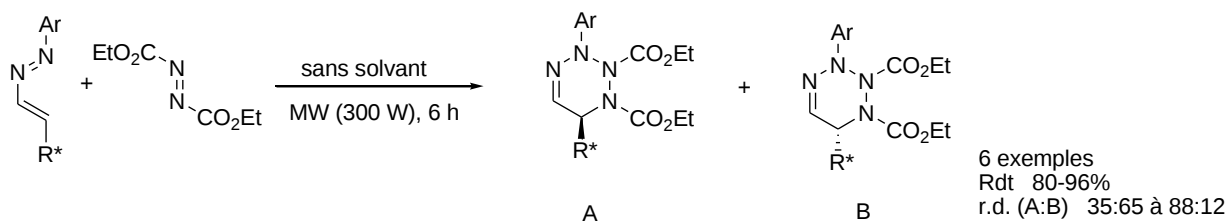


Schéma 55 : Cycloaddition de Diels-Alder hétéroatomique sans solvant ni catalyseur

Sous activation thermique classique dans le benzène, la réaction est très lente, nécessitant jusqu'à 1 mois pour obtenir une conversion totale, et forme aussi une quantité non négligeable de produits secondaires. La réaction a pu être accélérée par activation micro-onde, diminuant le temps de réaction à quelques jours, et par l'absence de solvant, permettant à la réaction de s'effectuer en 6 heures seulement, sans formation de produits secondaires.

III.3. Résultats et discussions

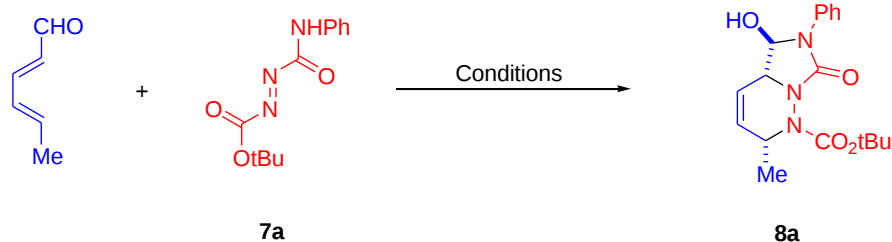
III.3.a) Optimisation des conditions réactionnelles

Pour développer la méthode de synthèse sans solvant des bicycles azotés **8** (tableau 3) par formation d'un hémiaminal et cycloaddition d'aza-Diels-Alder, nous avons commencé nos recherches par l'optimisation des conditions réactionnelles à partir d'une réaction modèle utilisant le 2,4-hexadiénal commercial et le composé azo **7a** comme réactifs de départ (tableau 3).

La réaction entre le 2,4-hexadiénal (3 éq.) et **7a** (1 éq.) à 0 °C pendant 16 h sans solvant ne fournit pas le produit désiré (entrée 1). Si l'on augmente le temps de réaction à 64 heures, nous obtenons le produit **8a** avec 27% de rendement sous forme d'un seul régio- et diastéréoisomère (entrée 2). Une étude de l'influence de la température montre que les meilleurs résultats sont obtenus pour une réaction à 50 °C (entrées 3-5). Les analyses RMN ^1H effectuées ont montré que le réactif azo **7** se décompose au cours du temps d'autant plus vite que la température est élevée. Par conséquent, le composé azo a été introduit en excès à température ambiante pendant 16 heures. Dans ces conditions, le rendement diminue, passant de 41% de rendement lorsque le diénal est introduit en excès à 23% de rendement lorsque le diénal est limitant (entrées 3 et 6). En augmentant la température et en optimisant le temps de

réaction, le rendement a pu être amélioré : le produit **8a** est obtenu avec 60% de rendement après 2 heures à 65 °C (entrée 9). La diminution de l'excès de **7a** (de 2 à 1,2 éq.) provoque une chute du rendement (entrée 10). Dans les conditions optimisées, l'ajout d'un solvant (toluène, DMF, CHCl₃ ou MeCN) diminue fortement la réactivité (entrées 11-14) : le produit **8a** n'est alors obtenu qu'avec de faibles rendements (Rdt < 29%).

Tableau 3 : Optimisation des conditions réactionnelles¹



Entrée	Diénal	7a (éq.)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt %
1	3	1	- ²	0	16	n.r. ³
2	3	1	- ²	0	64	27
3	3	1	- ²	t.a.	16	41
4	3	1	- ²	50	16	50
5	3	1	- ²	100	16	27
6	1	2	- ²	t.a.	16	23
7	1	2	- ²	50	16	46
8	1	2	- ²	65	1	45
9	1	2	- ²	65	2	60
10	1	1,2	- ²	65	2	36
11	1	2	toluène	65	2	29
12	1	2	DMF	65	2	< 10
13	1	2	CHCl ₃	65	2	28
14	1	2	MeCN	65	2	16

¹ La réaction type a été effectuée à l'échelle de 0,4 mmol, en conditions sans solvant (entrées 1-10) ou dans 0,8 mL de solvant (entrées 11-14).

² La réaction est effectuée sans solvant.

³ Pas de réaction.

Les conditions suivantes seront utilisées dans la suite de ce travail : le composé azo **7** (2 éq.) est mis en réaction avec le diénal (1 éq.) pendant 2 heures à 65 °C.

III.3.b) Champ d'application et transformations synthétiques

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, la méthode a été généralisée (schéma 56) à d'autres diénals et composés azo **7**. Ces derniers ont été synthétisés selon la méthode détaillée précédemment (schéma 48).

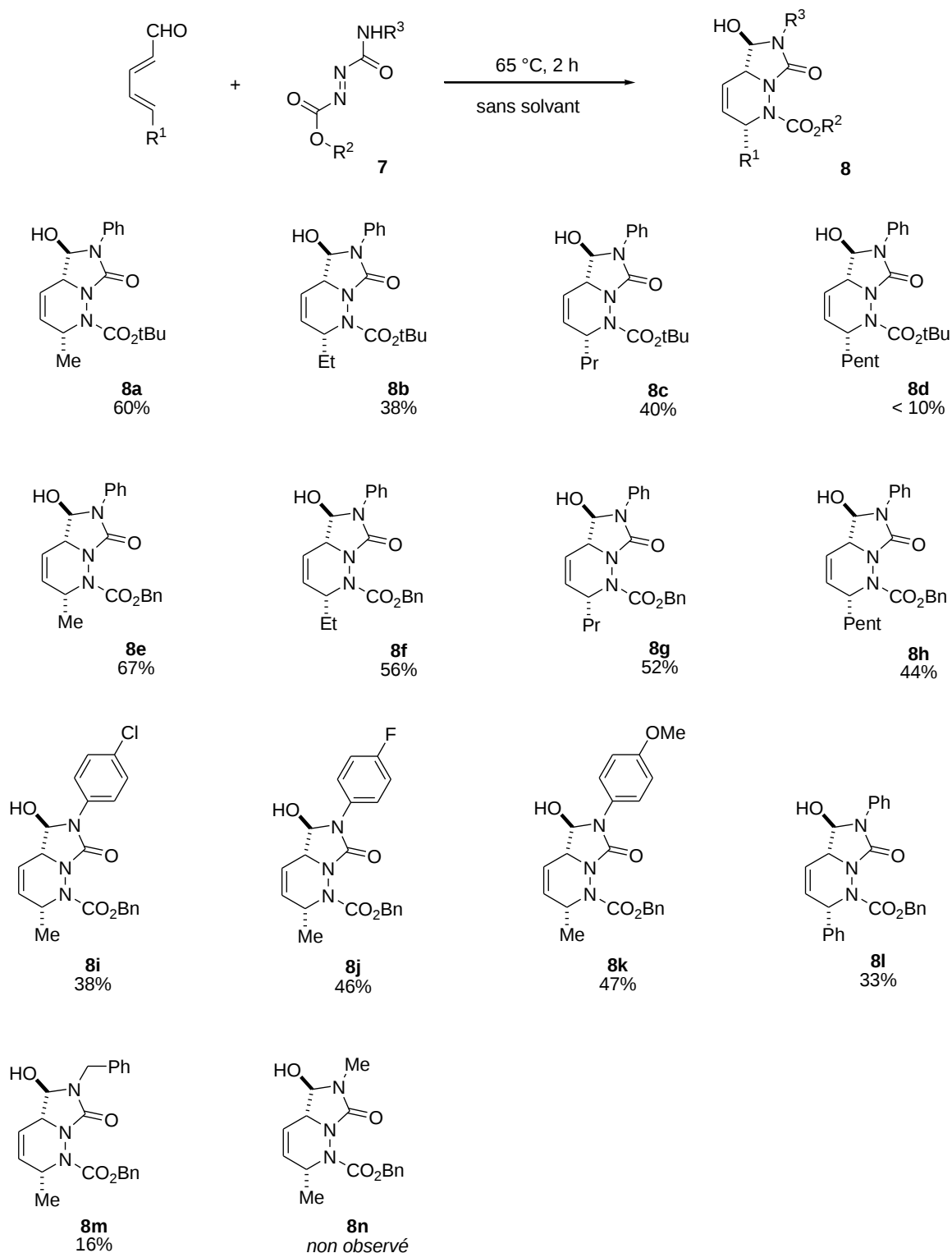


Schéma 56 : Champ d'application

Quelque soit le substrat employé, les dérivés bicycliques ont toujours été obtenus sous forme d'un seul régio- et diastéréoisomère après 2 heures de réaction à 65 °C. Les premiers exemples (**8a-8d**) ont été effectués en modifiant la longueur de la chaîne R^1 sur le diénal en présence de DTBAD. Nous observons une baisse du rendement globalement associée à une augmentation de la longueur de la chaîne R^1 . Par exemple, le rendement est de 60% lorsque $R^1 = \text{Me}$ (**8a**), 40% lorsque $R^1 = \text{Pr}$ (**8c**), et le produit portant $R^1 = \text{Pentyl}$ (**8d**) n'a pu être observé qu'à l'état de traces. Une évolution similaire est observée lors de l'utilisation du composé azo benzyloxycarbonylé, mais avec de meilleurs rendements (**8e-8h**). La nature des substituants sur le groupement aryle porté par le dérivé azo **7** ne semble pas avoir de forte influence sur la réactivité et les composés **8i-8k** ont été obtenus avec 38% à 47% de rendement. Par contre, si le groupement alkyle R^1 peut être remplacé par un groupement phényle avec une légère baisse du rendement (**8l**), la réactivité chute lorsque le groupement aryle R^3 porté par le composé azo est remplacé par un groupement alkyle (**8m** et **8n**). Pour $R^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$, le produit **8m** est obtenu avec un rendement de 16% et lorsque $R^3 = \text{Me}$, le produit **8n** n'est pas observé (schéma 56).

Par ailleurs, la structure et la stéréochimie de ces produits ont pu être confirmées lors de l'analyse d'un monocristal du bicyclic **8b** par diffraction aux rayons X (figure 1).

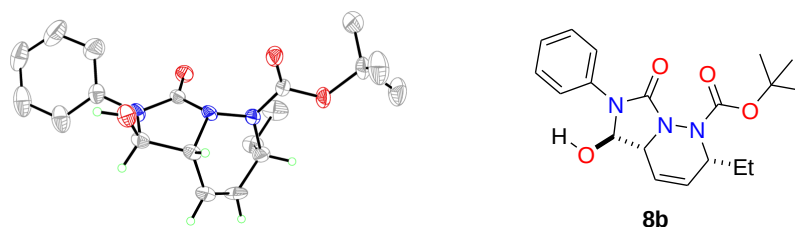


Figure 5 : Structure du produit **8b**

Les architectures bicycliques **8** formées possèdent diverses fonctionnalités, permettant d'effectuer différentes transformations réactionnelles. Par exemple, le composé **8a** en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique subit une réaction de déshydratation accompagnée de la déprotection de l'azote portant le groupement tertbutoxycarbonyl (schéma 57).

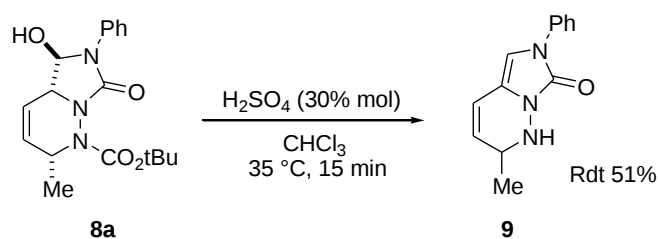


Schéma 57 : Déshydratation de l'alcool et coupure du carbamate en une seule étape

Nous avons aussi effectué une séquence réactionnelle en 5 étapes (schéma 58) à partir du produit **8a** pour obtenir des hydantoinés comportant une chaîne propylamine, motif présent dans certains produits naturels (schéma 50). Le composé **8a** a été oxydé par du PCC fixé sur gel de silice pour former l'hydantoiné correspondante **10** avec 59% de rendement. L'hydantoiné **10** générée subit une hydrogénation de sa double liaison, produisant le composé **11** avec un excellent rendement de 98%. Afin de permettre la coupure de la liaison N-N, le groupement tertbutoxycarbonyl a été remplacé par un groupement trifluoroacétyle via une réaction en 2 étapes, formant le produit **12** avec un rendement global de 69% sur ces deux étapes. La rupture de la liaison N-N s'effectue *via* un mélange de SmI₂ et de HMPA dans le THF.⁷² L'hydantoiné **13** attendue est alors produite avec 78% de rendement.

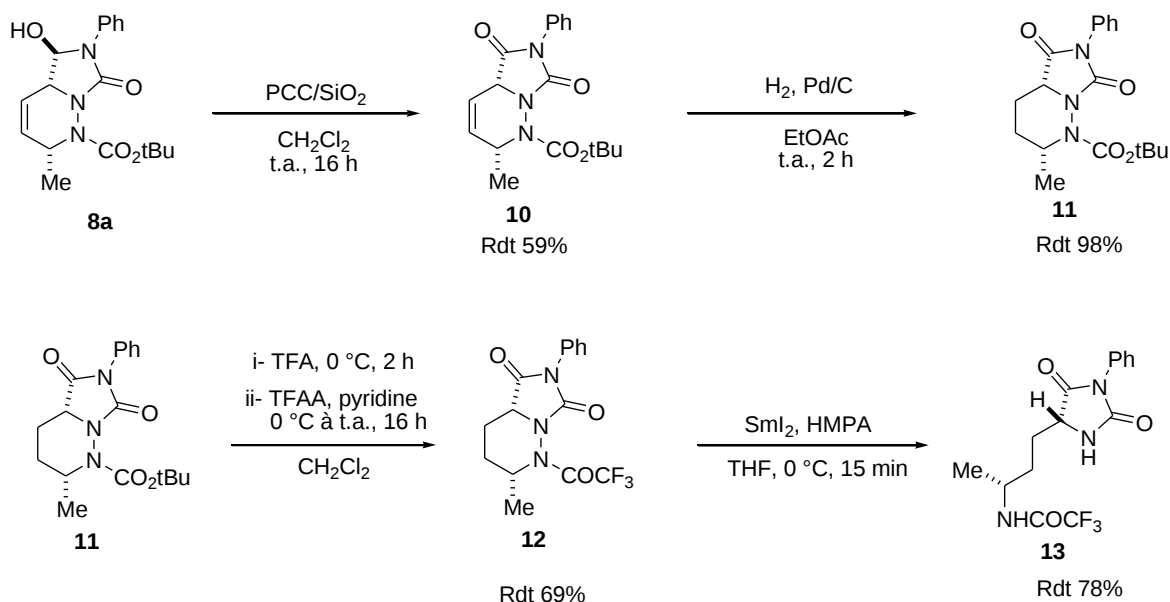


Schéma 58 : Synthèse du motif hydantoiné présent dans les produits naturels

⁷² Ding H., Friestad G., *Org. Lett.* **2004**, 6, 637-640.

III.3.c) Etude mécanistique

La séquence réactionnelle combine la synthèse d'un hémiaminal avec une cycloaddition d'aza-Diels-Alder. Il faut donc déterminer l'ordre de la séquence réactionnelle : formation de l'hémiaminal **A** puis cycloaddition ou bien cycloaddition générant le cycloadduit **B** puis formation de l'hémiaminal (schéma 59).

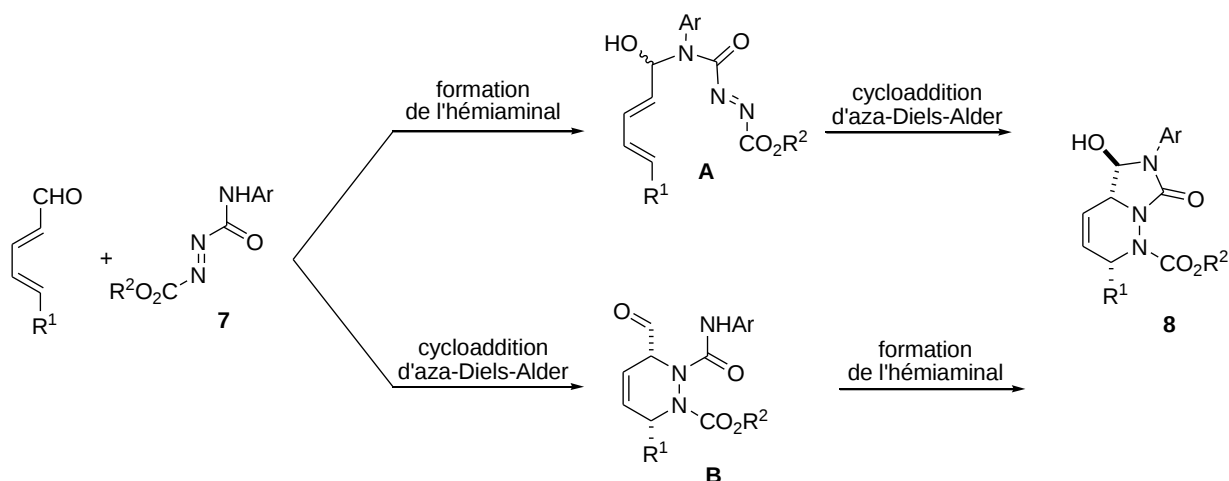


Schéma 59 : Mécanismes possibles

Pour déterminer l'ordre de la séquence, la même réaction a été effectuée en partant non plus du 2,4-hexadiénal mais le 2,4-hexadiénoate de méthyle, sur lequel seul la cycloaddition peut s'effectuer (schéma 60).

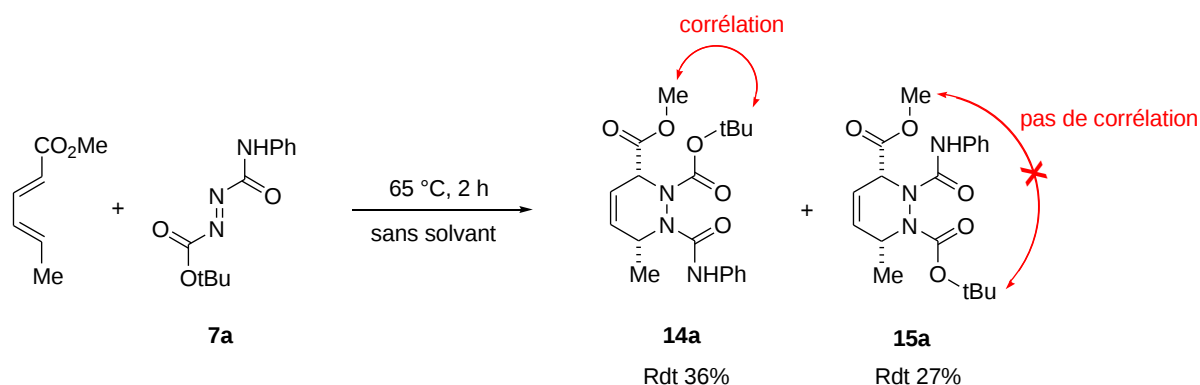


Schéma 60 : Expérience témoin : cycloaddition entre le composé azo et le 2,4-hexadiénoate de méthyle

Dans les conditions optimisées, donc sans solvant, le produit final a été obtenu sous forme d'un mélange de deux régioisomères **14a** / **15a** avec 63% de rendement, tandis qu'un

seul régioisomère est obtenu en partant du diénal. Chaque régioisomère a été identifié par l'absence ou la présence de corrélation par effet NOE entre le groupement méthyle de l'ester et le tertbutyle en analyse RMN. La cycloaddition n'étant ainsi que très peu régiosélective, la formation de l'hémiaminal serait donc la première étape de la séquence réactionnelle, permettant de favoriser un régioisomère par rapport à l'autre lors de la seconde étape de cycloaddition (schéma 61).

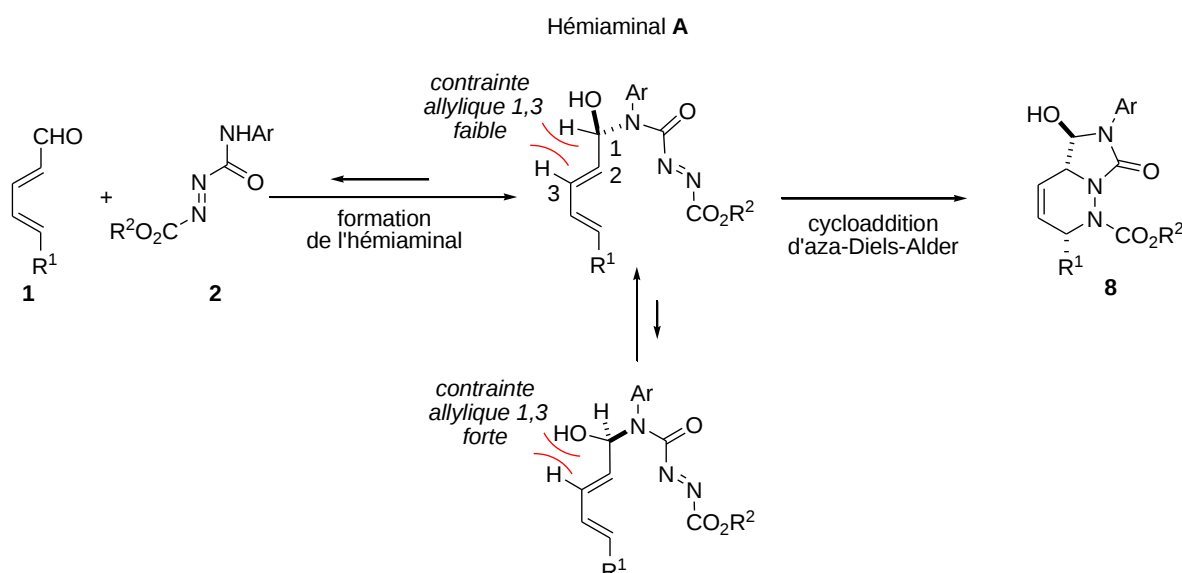


Schéma 61 : Mécanisme postulé

La séquence réactionnelle commencerait par la formation de l'hémiaminal **A**. Celui-ci devrait alors adopter la conformation la plus stable, dans laquelle l'hydrogène porté par C^1 serait en conformation éclipsée par rapport à l'hydrogène porté par C^3 pour minimiser la contrainte allylique 1,3.⁷³ Ceci déterminerait alors la diastéréosélectivité de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire,⁷⁴ qui mène au produit bicyclique final **8**.

⁷³ Hoffmann R., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.

⁷⁴ (a) Wong L., Sharp L., Xavier N., Turner P., Sherburn M., *Org. Lett.* **2002**, 4, 1955-1957; (b) Cayzer T., Wong L., Turner P., Paddon-Row M., Sherburn M., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 739-750; (c) White J., Demnitz F., Oda H., Hassler C., Snyder J., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3313-3316. (d) Ozama T., Aoyagi S., Kibayashi C., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2955-2958.

IV. Conclusion

Dans le but d'obtenir des hydrazines cycliques à 6 chaînons de façon rapide et efficace, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse sans solvant de bicycles polyazotés. Notre stratégie se base sur la combinaison de la formation d'un hémiaminal et de la cycloaddition diastéréosélective d'aza-Diels-Alder pour générer 3 liaisons C-N en une seule séquence réactionnelle avec de bons rendements. L'intérêt de ce processus réside dans la grande régio- et diastéréosélectivité de la réaction, ainsi que dans la simplicité du protocole. Cette nouvelle méthodologie a été exploitée à travers diverses transformations chimiques, menant à des motifs présents dans certains produits naturels.

Chapitre III

**L'alliance de l'aminocatalyse asymétrique
avec des réactions de désaromatisation ou
désymétrisation : un accès énantiosélectif
à des architectures polycycliques**

I. Désaromatisation et aminocatalyse

I.1. Rappels bibliographiques

Un des grands défis de la recherche actuelle, autant académique qu'industrielle, est d'accéder de façon rapide et efficace à des architectures polycycliques énantioenrichies en raison de leur omniprésence dans les produits naturels et composés pharmaceutiques. Par exemple, les deux médicaments les plus prescrits aux Etats-Unis en 2013, le budésonide (anti-inflammatoire) et l'hydrocodone (analgésique) sont constitués d'une série de cycles contenant des centres stéréogènes (figure 6).

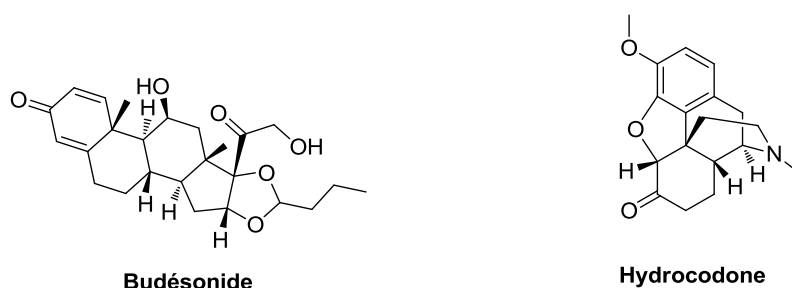


Figure 6 : Structure des médicaments parmi les plus prescrits aux Etats-Unis en 2013

La synthèse de produits naturels comportant des polycycles chiraux non aromatiques à partir de composés simples et facilement accessibles a fait l'objet de nombreuses études.⁷⁵ Par exemple, la combinaison de la désaromatisation oxydante et de la catalyse asymétrique organométallique dans une séquence monotope s'est avérée être une stratégie intéressante pour accroître la complexité moléculaire.⁷⁶ Les stratégies basées sur la rupture d'aromaticité suivie *in situ* par une fonctionnalisation organocatalysée ont été moins étudiées.⁷⁷ Parmi les substrats étudiés, les dérivés du phénol tiennent un rôle prépondérant pour la stratégie de désaromatisation / fonctionnalisation asymétrique, comme l'attestent les différents exemples décrits ci-dessous. Il existe deux voies possibles pour cette stratégie : la désaromatisation et la fonctionnalisation peuvent s'effectuer simultanément, par l'action d'un seul et même catalyseur, ou successivement, avec une espèce permettant la désaromatisation et une autre la fonctionnalisation asymétrique.

⁷⁵ (a) Yoshimura T., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 5109-5118; (b) Nicolaou K., Aversa R., *Isr. J. Chem.*, **2011**, 51, 359-377; (c) Grondal C., Jeanty M., Enders D., *Nature Chem.*, **2010**, 2, 167-178.

⁷⁶ (a) Ding Q., Ye Y., Fan R., *Synthesis* **2013**, 45, 1-16 ; (b) Zhuo C.-X., Zhang W., You S.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12662-12686; (c) Roche S., Porco J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4068-4093.

⁷⁷ Maertens G., Ménard M.-A., Canesi S., *Synthesis* **2014**, 46, 1573-1582.

I.1.a) Organocatalyseurs non iodés

Parmi les grandes familles d'organocatalyseurs, les acides phosphoriques chiraux connaissent un grand succès et ont récemment été employés pour la désaromatisation asymétrique de naphthols, en particulier par You *et al.*, qui ont développé une réaction d'amination électrophile désaromatisante (schéma 62).⁷⁸ Deux systèmes catalytiques ont été optimisés, selon la nature du groupement R^1 en position 3 du naphtol : si $R^1 = H$, la réaction donne de meilleurs résultats dans l'*o*-xylène en présence de catalyseur **A** (10% mol), mais si $R^1 \neq H$, alors les conditions optimales se trouvent être le catalyseur **B** (10% mol) dans le CCl_4 . La réaction donne d'excellents rendements et excès énantiomériques pour une large gamme de substrats. De plus, la charge catalytique de **A** peut être réduite de 10 à 0,05% mol. sans répercussion sur l'excès énantiomérique. Dans ces conditions, il suffit d'allonger le temps de réaction pour retrouver d'excellents rendements.

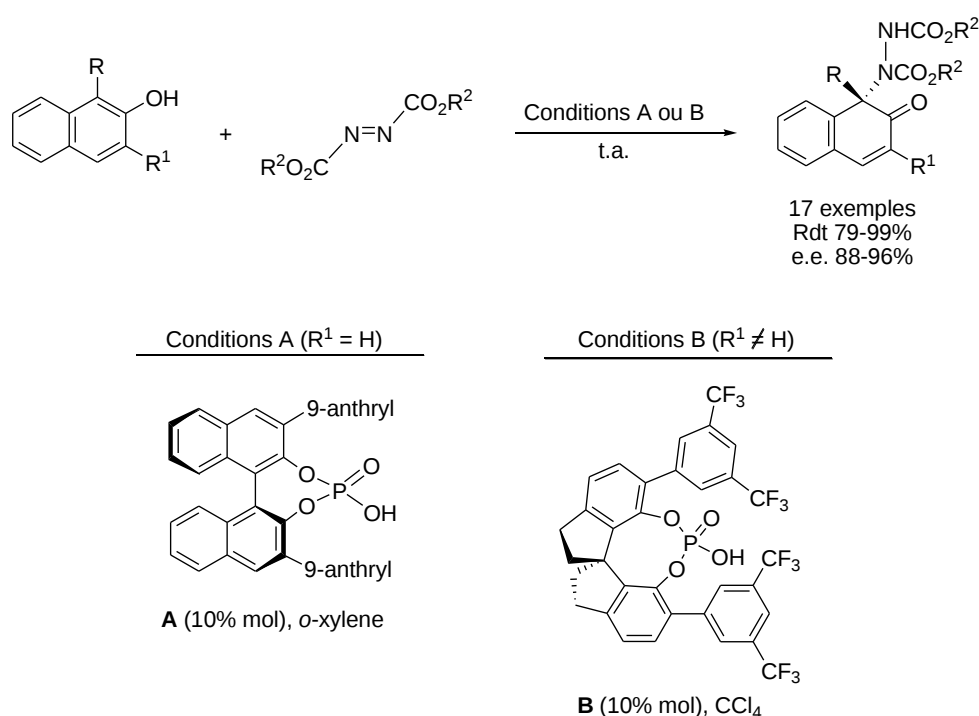


Schéma 62 : Désaromatisation énantiosélective de 2-naphtol catalysée par des acides phosphoriques

⁷⁸ Wang S.-G., Yin Q., Zhuo C.-X., You S.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 647-650.

Outre les acides phosphoriques, les thiourées ont aussi été exploitées pour la désaromatisation des 2-naphtols. Le groupe de You par exemple les a utilisées lors d'une addition de Michael, catalysée par le catalyseur de Takemoto qui forme des liaisons hydrogènes avec la nitrooléfine (schéma 63).⁷⁹

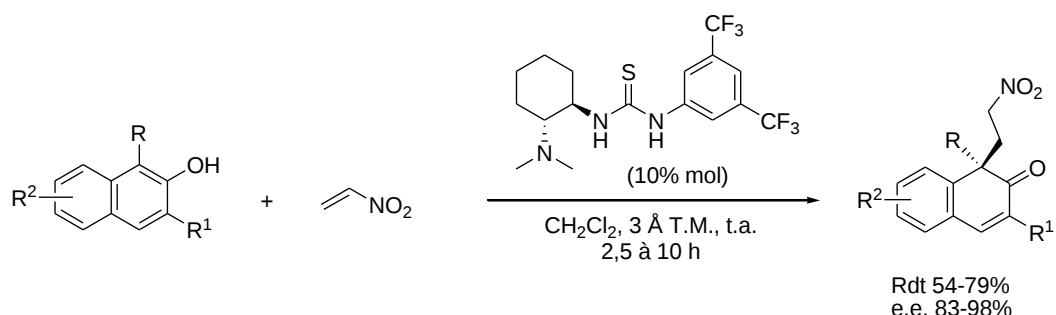


Schéma 63 : Désaromatisation énantiosélective de 2-naphtol par une addition de Michael catalysée par le catalyseur de Takemoto

La réaction donne de bons résultats pour une large gamme de substituants sur le naphtol et a été appliquée à la préparation d'intermédiaires clés dans la synthèse d'architectures moléculaires présentes dans les alcaloïdes de type hasubanan.

I.1.b) Catalyseurs à base d'iode hypervalent

Une famille majeure de composés permettant la désaromatisation oxydante, en particulier de désaromatisation de phénols, est celle de l'iode hypervalent. Les espèces les plus connues (figure 7), telles que le (diacetoxyiodo)benzène (ou PIDA pour phényliodine diacétate), le (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène (PIFA), l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) ou encore le périodinane de Dess-Martin (DMP), sont fréquemment utilisées, dans des conditions douces, pour promouvoir des réactions d'oxydation.⁸⁰

⁷⁹ Wang S.-G., Liu X.-J., Zhao Q.-C., Zheng C., Wang S.-B., You S.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14929-14932.

⁸⁰ (a) Zhdankin V., *Arkivoc* **2009**, i, 1-62; (b) Tohma H., Kita Y., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 111-124; (c) Wirth T., Hirt U., *Synthesis* **1999**, 8, 1271-1287; (d). Varvoglis A., *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179-1255.

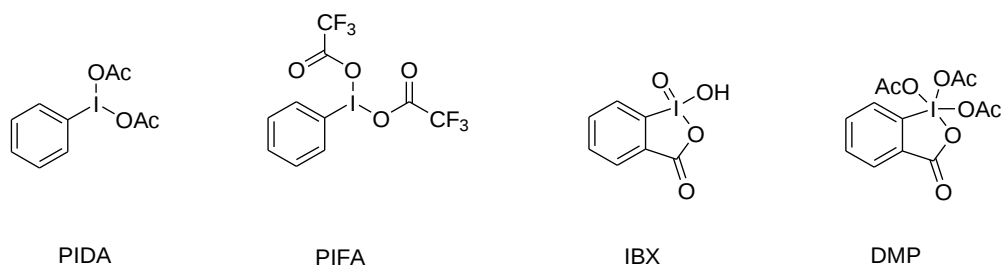


Figure 7 : Dérivés d'iode hypervalent fréquemment utilisés

La possibilité d'induire de la chiralité pendant la désaromatisation via l'introduction d'un élément chiral sur le cycle aromatique du catalyseur a été exploitée par de nombreux groupes.⁸¹ Cependant, l'espèce réactive **A** est réduite pendant la désaromatisation du phénol pour former un iodoarène **B**. Pour régénérer l'espèce hypervalente à partir de l'iodoarène, un co-oxydant, généralement le *m*CPBA, est ajouté dans le milieu réactionnel. Cette régénération permet d'introduire l'espèce iodée en proportion catalytique et non plus stoechiométrique (schéma 64).

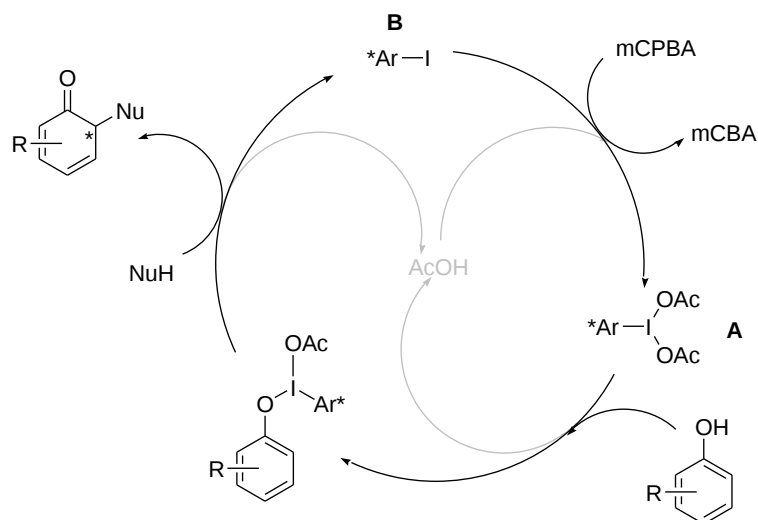


Schéma 64 : Désaromatisation énantiosélective de phénols catalysée par des dérivés d'iode hypervalent chiraux

⁸¹ Parra A., Reboredo S., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17244-17260.

De nombreux groupes de recherche se sont penchés sur l'utilisation catalytique d'iodoarenes chiraux au cours des 10 dernières années. Parmi les travaux pionniers dans ce domaine, le groupe de Kita a mis au point en 2008 une cyclisation intramoléculaire de dérivés du naphthol portant un motif acide propanoïque, utilisé comme nucléophile intramoléculaire, en position 2 (schéma 65).^{82b} Deux exemples ont été décrits (R = H ou Br) pour la formation de spirolactones en présence du pré-catalyseur **A** (15% mol.) et d'un oxydant, avec de bons rendements et excès énantiomériques. En 2013, le même groupe a étendu cette réaction en variant la nature et la position des substituants sur le naphthol, avec en général de très bons résultats.^{82a}

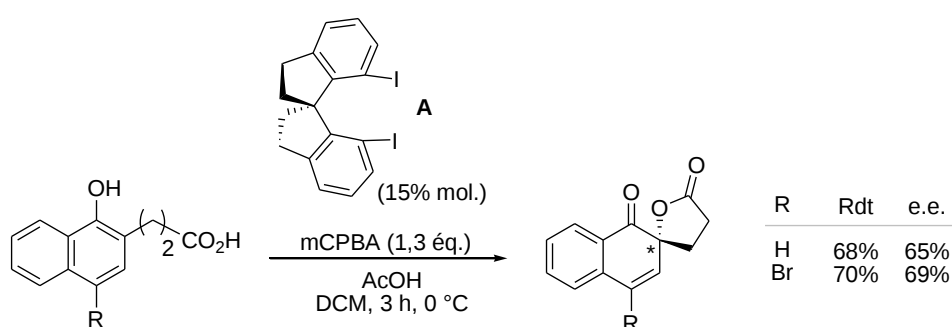


Schéma 65 : Spirolactonisation énantiosélective de 1-naphthol catalysée par des dérivés d'iode hypervalent

Suite à ces travaux, d'autres type d'iodoarenes chiraux ont été développés, notamment par les groupes d'Ishihara⁸³ et Quideau,⁸⁴ pour étendre ce type de désaromatisation asymétrique à d'autres phénols ou naphthols et augmenter les rendements et excès énantiomériques.

1.1.c) Alliance d'un aminocatalyseur et d'un réactif iodé non chiral

Un exemple remarquable combinant désaromatisation et aminocatalyse asymétrique a été décrit en 2008 par l'équipe de Gaunt. Il s'agit d'une séquence one-pot de désaromatisation

⁸² (a) Dohi T., Takenaga N., Nakae T., Toyoda Y., Yamasaki M., Shiro M., Fujioka H., Maruyama A., Kita Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4558-4566; (b) Dohi T., Marutama A., Takenaga N., Senami K., Minamitsuji Y., Fujioka H., Caemmerer S., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3787-3790.

⁸³ (a) Uyanik M., Yasui T., Ishihara K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9215-9218; (b) Uyanik M., Yasui T., Ishihara K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2175-2177.

⁸⁴ Quideau S. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 4605-4609.

oxydante de phénols *para*-substitués par le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, suivie d'une addition de Michael asymétrique aminocatalysée (schéma 66). Les produits bicycliques **D** générés sont obtenus avec d'excellentes sélectivités.⁸⁵ Contrairement aux travaux décrits précédemment, la désaromatisation et la fonctionnalisation asymétrique ne se font pas en une seule étape et ne sont plus contrôlées par une seule espèce : un dérivé d'iode hypervalent achiral permet l'oxydation du phénol, et l'aminocatalyseur chiral contrôle l'addition de Michael énantiosélective.⁸⁶

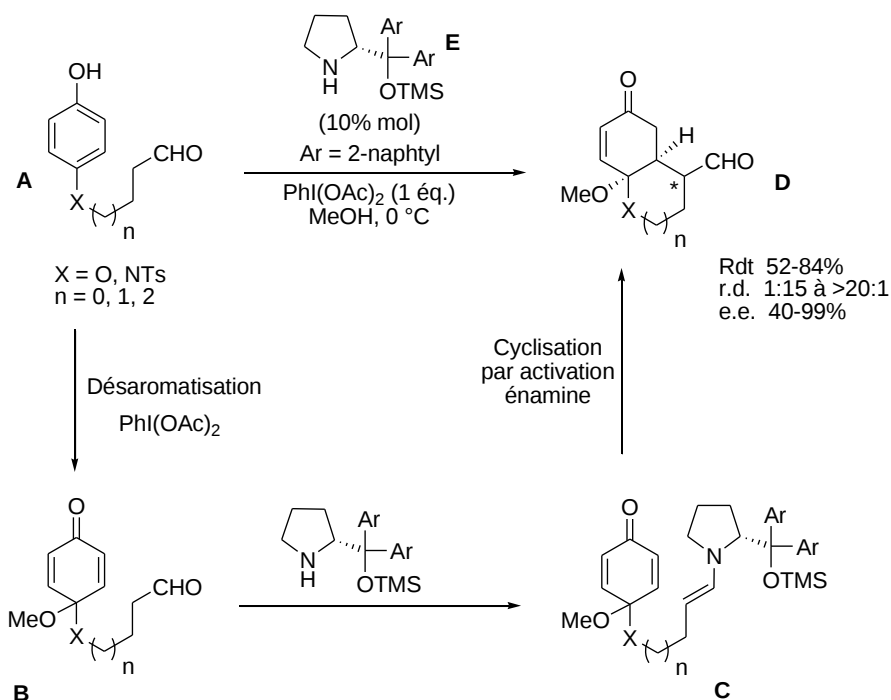


Schéma 66 : Séquence one-pot de désaromatisation énantiosélective aminocatalysée

Le principal défi lors de l'élaboration de cette stratégie est d'oxyder le phénol en préservant la fonction aldéhyde et le système catalytique. Pour assurer une oxydation ciblée et rapide, le phénol **A** est agité en présence du PIDA dans le méthanol à 0°C pendant 10 min, puis le catalyseur **E** est ajouté à la solution. La condensation du catalyseur sur l'aldéhyde **B** mène à l'énamine intermédiaire **C** qui se cyclise pour former **D** via une désymétrisation énantiosélective. Une gamme de phénols a été soumise à ce processus de désaromatisation / fonctionnalisation, produisant les architectures bicycliques énantiosélectives correspondantes avec de bons résultats. Une légère modification des conditions réactionnelles dans l'étape de

⁸⁵ Vo N., Pace R., O'Hara F., Gaunt M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404-405.

⁸⁶ Fernández González D., Benfatti F., Waser J., *ChemCatChem* **2012**, *4*, 955-958.

désaromatisation permet l'utilisation de nucléophiles autres que le méthanol, comme le fluorure de pyridinium ou l'acétonitrile, témoignant de la versatilité de la méthode. Très récemment, cette stratégie de désaromatisation énantiosélective a aussi été appliquée par la même équipe pour la formation rapide d'architectures polycycliques complexes présentes dans les alcaloïdes de la famille des *Erythrina*, à partir de dérivés de *para*-amino phénols.⁸⁷ En 2011, Gaunt *et al.* ont encore étendu cette méthode de désaromatisation / fonctionnalisation asymétrique organocatalysée aux dérivés de *para*-anisidine (schéma 67).⁸⁸

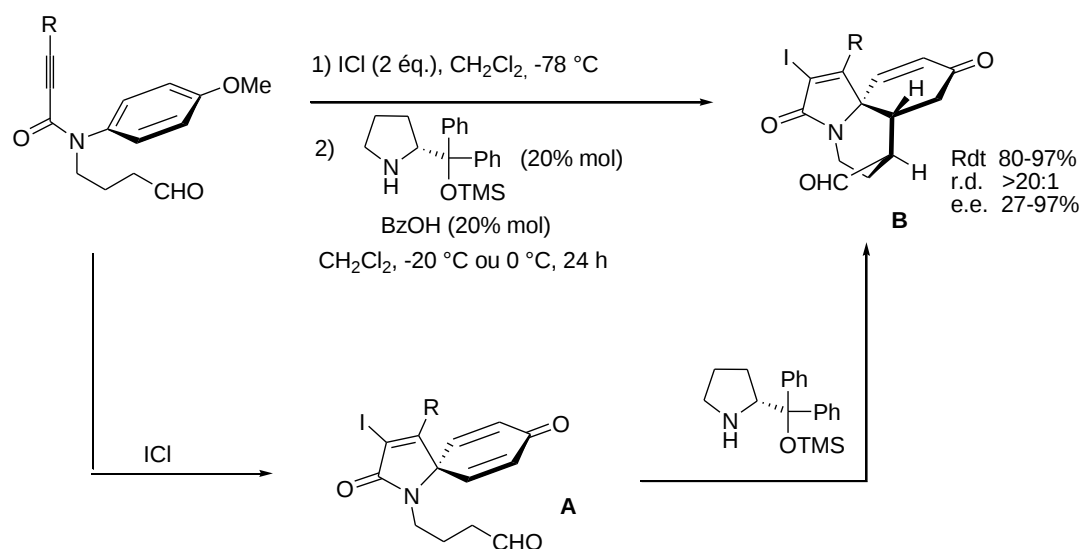


Schéma 67 : Séquence désaromatisation / fonctionnalisation aminocatalysée à partir de dérivés d'anisidine

Cette séquence commence par une cyclisation de type 5-endo-dig en position *ipso* de l'amine via une activation électrophile de l'alcyne par ICl. En présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen et d'acide benzoïque, la structure cyclohexadiénone **A** formée est soumise à un processus de désymétrisation énantiosélective pour obtenir le composé polycyclique **B** avec d'excellents rendements et sélectivités. Ces structures hétérocycliques possèdent de nombreuses fonctions sur lesquelles ont été effectuées diverses transformations telles que l'amination réductrice de l'aldéhyde, l'oléfination de Wittig ou le couplage croisé du motif vinylique avec divers composés.

⁸⁷ Williamson A., Ngouansavanh T., Pace R., Allen A., Cuthbertson J., Gaunt M., *Synlett* **2016**, 27, 116-120.

⁸⁸ Leon R., Jawalekar A., Redert T., Gaunt M., *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1487-1490

I.2. Travaux du laboratoire et projet de recherche

Les méthodologies développées ci-dessus témoignent du potentiel synthétique d'allier désaromatisation et fonctionalisation organocatalysée. Néanmoins, les approches aminocatalysées sont limitées à des procédés intramoléculaires où le nucléophile est lié au cycle aromatique lors du processus de désymétrisation. Afin d'étendre la gamme de diversité et de complexité, notre groupe a mis en place une séquence désaromatisation / fonctionnalisation organocatalysée intermoléculaire⁸⁹ (schéma 68) : une nouvelle stratégie monotope qui convertit directement les dérivés d'hydroquinone en architectures tricycliques énantiorenrichies.

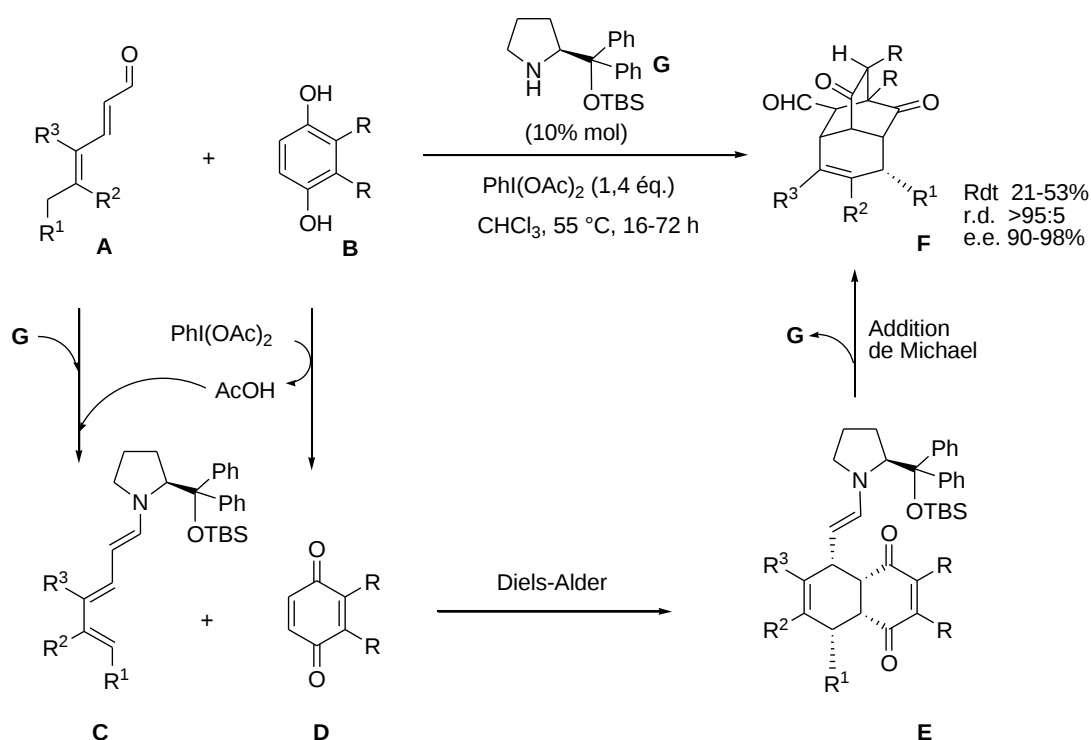


Schéma 68 : Désaromatisation oxydative / cycloaddition de Diels-Alder / addition de Michael en cascade réactionnelle aminocatalysée

La séquence réactionnelle commence par l'oxydation de l'hydroquinone **B** en benzoquinone **D**. Cette réaction libère de l'acide acétique qui favorise la formation *in situ* de l'intermédiaire triénamine **C** par la condensation du catalyseur **G** sur le dienal **A**. La cycloaddition asymétrique de Diels-Alder peut alors s'effectuer et produire l'adduit **E**. Une addition de Michael intramoléculaire clôt la séquence réactionnelle pour former le produit

⁸⁹ Portalier F., Bourdreux F., Marrot J., Moreau X., Coeffard V., Greck C., *Org. Lett.* **2013**, 15, 5642-5645.

tricyclique **F**. Le recyclage de l'acide acétique représente un avantage notoire de cette méthode : la revalorisation de produits secondaires est un processus qui connaît depuis peu une popularité accrue.⁹⁰

Basés sur ces résultats, nous avons voulu diriger cette méthodologie vers de nouvelles directions synthétiques en considérant des structures aromatiques de type 1,4-dihydroxynaphtalène. La présence du cycle aromatique devrait ainsi empêcher la dernière étape d'addition de Michael d'avoir lieu : l'énamine devrait donc rester libre et permettre d'effectuer des transformations supplémentaires (schéma 69).

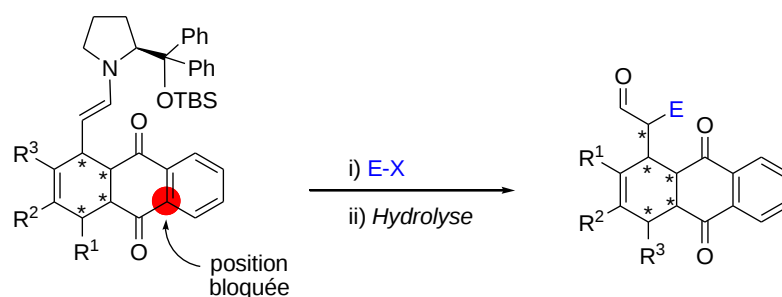


Schéma 69 : Fonctionnalisations supplémentaires grâce à la position bloquée par l'utilisation de 1,4-dihydroxynaphtalène

I.3. Résultats et discussion

I.3.a) Optimisation des conditions réactionnelles

Sur la base des résultats précédents établis au laboratoire, nous avons effectué l'optimisation des conditions réactionnelles sur une réaction modèle : le dihydroxynaphtalène **16** (1,5 éq.) est dissout dans le chloroforme en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,3 éq.) suivi de l'addition du diénal **2a** (1 éq.) puis du catalyseur (10% mol.). La réaction est agitée pendant 16 heures à 55 °C. Le diénal est synthétisé selon la méthode présentée dans le chapitre II (schéma 43, p. 56).

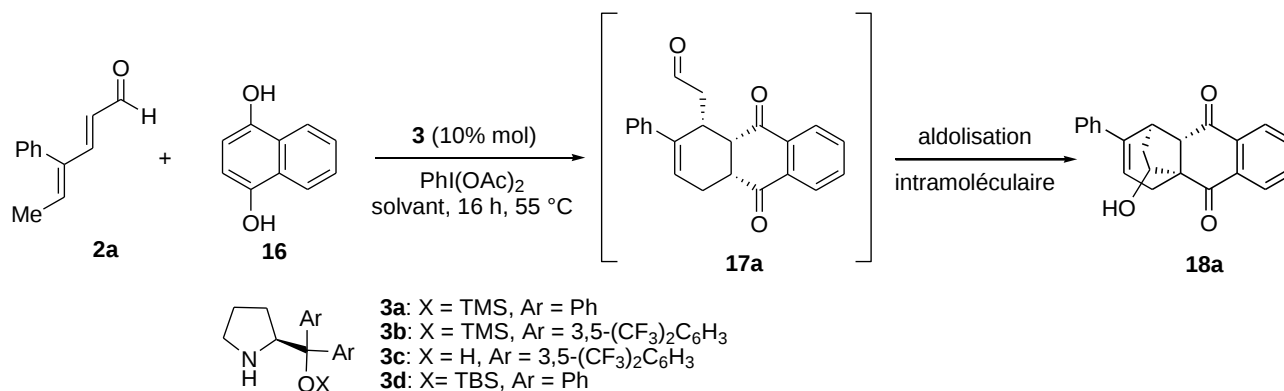
⁹⁰ (a) Chen L., Du Y., Zeng X.-P., Shi T.-D., Zhou F., Zhou J., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1557-1560; (b) Yang Y., Gao M., Shu W.-M., Wu L.-M., Zhang D.-X., Wu A.-X., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1226-1233; (c) Yang B.-L., Weng Z.-T., Yang S.-J., Tian S.-K., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 718-723; (d) Alaimo P., O'Brien R., Johnson A., Slauson, S., O'Brien J., Tyson E., Marshall A.-L., Ottinger C., Chacon J., Wallace L., Paulino C., Connell S., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5111-5114.

Le produit attendu **17a** n'a cependant jamais été isolé : le cycloadduit formé n'est pas stable et subit une aldolisation intramoléculaire pour former le composé polycyclique **18a**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, dû à la formation non stéréocontrôlée d'un alcool pendant l'étape d'aldolisation (tableau 4).

La réaction n'a pas lieu si le catalyseur utilisé est la L-Proline (entrée 1).⁹¹ Le catalyseur **3a** permet l'accès aux polycycles chiraux avec 38% de rendement (entrée 2) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparables dans un rapport 2 : 1 (tous deux présentant un excès énantiomérique de 96%). Une quantité analytique de chaque diastéréoisomère a été isolée pour déterminer leurs excès énantiomériques respectifs par HPLC chirale. Les catalyseurs **3b** et **3c** portants des cycles aromatiques substitués par des groupements CF₃ (entrées 3 et 4) n'ont pas permis à la réaction de s'effectuer et aucune conversion n'a été observée. Dans de nombreux cas, remplacer le groupement TMS sur le catalyseur par un TBS permet d'améliorer les résultats, en particulier les excès énantiomériques.⁹² En effet, l'utilisation du catalyseur **3d** permet l'obtention d'un excès énantiomérique légèrement supérieur de 98% pour chaque diastéréoisomère, tout en gardant un rendement et un rapport diastéréoisomérique similaire (entrée 5). Parmi les différents solvants testés (entrées 5-8), le toluène donne les meilleurs résultats avec 63% de rendement d'un mélange 2:1 des diastéréoisomères, chacun avec un excès énantiomérique de 98% (entrée 8). Par contre, une chute conséquente du rendement est observée si la charge catalytique est abaissée de 10 à 3% mol (entrée 9).

⁹¹ Franzen J., Marigo M., Fielenbach D., Wabnitz T., Kjærsgaard A., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.

⁹² (a) Kaasik M., Noole A., Reitel K., Järving I., Kanger T., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1745-1753; (b) Dell'Amico L., Rassu G., Zambrano V., Sartori A., Curti C., Battistini L., Pelosi G., Casiraghi G., Zanardi F., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11107-11114; (c) Bos M., Riguet E., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10881-10889; (d) Dell'Amico L., Albrecht L., Naicker T., Poulsen P., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063-8070.

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles¹

Entrée	Catalyseur	Solvant	% Rdt ²	r.d. ³	% e.e. ⁴
1	L-Proline	CHCl ₃	n. r.	n. d.	n. d.
2	3a	CHCl ₃	38	2 : 1	96
3	3b	CHCl ₃	n. r.	n. d.	n. d.
4	3c	CHCl ₃	n. r.	n. d.	n. d.
5	3d	CHCl ₃	36	2 : 1	98
6	3d	DMF	n. r.	n. d.	n. d.
7	3d	MeCN	31	1 : 1	94
8	3d	Toluène	63	2 : 1	98
9 ⁵	3d	Toluène	30	2 : 1	n. d.

¹ La réaction type a été effectuée à l'échelle de 0.5 mmol avec 1 éq. de **2a**, 1,5 éq. de **16**, 1,3 éq. de PhI(OAc)₂ et 10% mol. de catalyseur **3**, à 55 °C pendant 16 h dans 2 mL de solvant.

² Les rendements sont ceux du produit isolé après purification, sous forme d'un mélange non séparable de diastéréoisomères.

³ Les rapports diastéréoisomériques sont établis par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

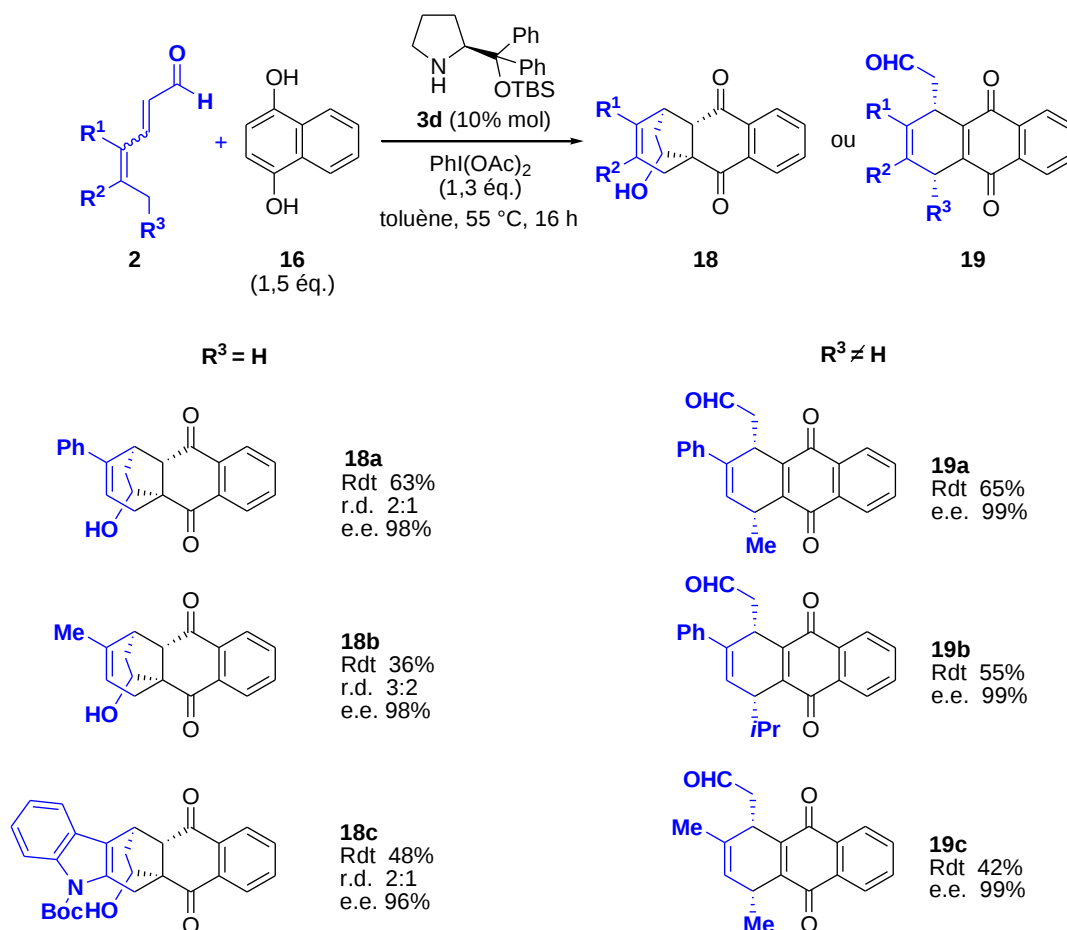
⁴ Les excès énantiomériques sont établis par HPLC chirale

⁵ 3% molaire du catalyseur **3d** ont été utilisés, au lieu de 10%.

Les conditions réactionnelles optimales (10% mol. de catalyseur **3d** dans le toluène) ont par la suite été appliquées à une série de diénals **2**, tous synthétisés selon la méthode vue au chapitre II (schéma 43, p. 56), pour étudier l'influence de leur structure sur le rendement et la sélectivité des réactions (schéma 70).

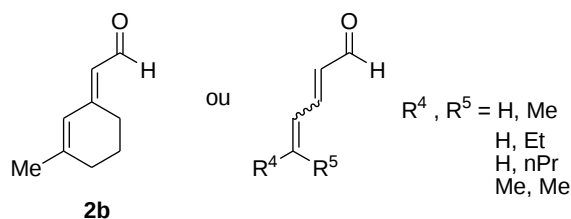
I.3.b) Généralisation de la méthode

La réaction du 1,4-dihydroxynaphthalène **16** avec les diénals **2** portant un substituant $R^3 = H$ donne les produits **18** via la séquence désaromatisation / cycloaddition de Diels-Alder / aldolisation. Les composés **18a** et **18b** ont été obtenus avec 63% et 36% de rendement respectivement, sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères, avec d'excellentes énantiosélectivités (e.e. 98%). Le composé **18c**, généré à partir du diénal portant un groupement indole, est formé avec 48% de rendement aussi sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (2:1), chacun avec un excès énantiomérique de 96%. La séquence réactionnelle issue des diénals **2** pour lesquels $R^3 \neq H$ mène à des composés différents : la gêne stérique engendrée par R^3 empêche l'aldolisation de s'effectuer après la cycloaddition. Néanmoins, si l'aldolisation n'a pas lieu, le composé **17** n'a pas pu être isolé car il s'oxyde rapidement pour donner uniquement les produits tricycliques **19** (schéma 70). Ces diénals donnent des résultats comparables aux précédents avec des rendements modestes (42-64 %) et d'excellentes énantioselectivités (99%) pour les composés **19a-c**. La préparation de **19a** a pu être effectuée à l'échelle du gramme: en partant de 5 mmol du 4-phénylhepta-2,4-diénal (plûtôt que les 0,75 mmol habituelles), 1,31 g du composé tricyclique **19a** a été isolé, donnant donc un meilleur rendement (76% au lieu de 65%) pour un excès énantiomérique similaire (98%).



Sch\u00e9ma 70 : Champ d'application

En revanche, le di\u00e9nal cyclique **2b** et les di\u00e9nals lin\u00e9aires tels que le *2E,4E*-hexadienal, *2E,4E*-heptanedi\u00e9nal, *2E,4E*-octanedi\u00e9nal et *E*-5-methyl-2,4-hexadienal, s'av\u00e8rent \u00eatre inertes dans ces conditions r\u00e9actionnelles (sch\u00e9ma 71). Cette absence de r\u00e9activit\u00e9 lors de l'utilisation de ce type de di\u00e9nal comme substrat a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 pr\u00e9alablement observ\u00e9e par notre groupe, dans des r\u00e9actions de d\u00e9saromatisation / fonctionnalisation aminocatalys\u00e9es \u00e0 partir de d\u00e9riv\u00e9s d'hydroquinone,⁸⁹ et par le groupe de Chen.⁹³



Sch\u00e9ma 71 : Di\u00e9nals inertes dans nos conditions r\u00e9actionnelles

⁹³ Jia Z.-J., Zhou Q., Zhou Q.-Q., Chen P.-Q., Chen Y.-C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638-8641.

La séquence réactionnelle combinant la désaromatisation par le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et la cycloaddition de Diels-Alder avec le catalyseur **3d** permet d'obtenir le cycloadduit **19** avec de meilleurs résultats et une charge catalytique plus faible que les travaux de Jørgensen (schéma 72).⁹⁴

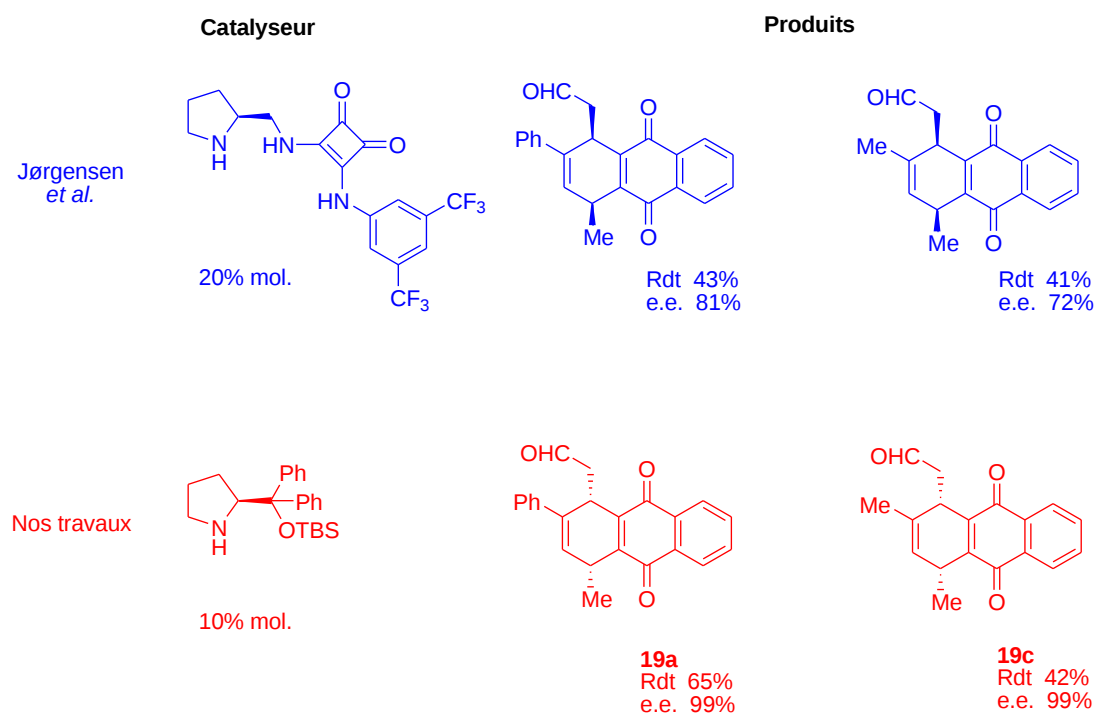


Schéma 72 : Comparaison de nos résultats avec ceux de Jørgensen

Comme aucun de nos composés n'a pu être recristallisé, nous n'avons pas pu déterminer la configuration absolue par analyse aux rayons X. Cependant, nous avons pu nous appuyer sur les travaux précédents de notre groupe⁸⁹ ainsi que ceux de Jørgensen⁹⁴ pour la déterminer. Nous obtenons l'énantiomère opposé par rapport à celui présenté par Jørgensen du fait de la nature différente du groupement orienteur sur le catalyseur. Ceci est confirmé par la comparaison des pouvoirs rotatoires : par exemple, nous obtenons $[\alpha]_D^{20} = +13$ ($c = 1$, CHCl_3) pour le composé **19c** et Jørgensen obtient $[\alpha]_D^{20} = -21$ ($c = 1,05$, CHCl_3) pour son produit correspondant (schéma 72).

⁹⁴ Albrecht L., Gómez C., Jacobsen C., Jørgensen K., *Org. Lett.* **2013**, 15, 3010–3013

Pour les composés **18**, La séquence réactionnelle monotope a été étendue, avec l'ajout d'une dernière étape d'oxydation de l'alcool : Le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ est la composante clé de cette séquence réactionnelle, permettant à la fois l'oxydation du dihydroxynaphtalène **16** en début de séquence et l'oxydation de la fonction hydroxyle en fin de séquence (schéma 73). Cela résout par ailleurs le problème lié à la formation non stéréocontrôlée de l'alcool durant l'aldolisation : nous obtenons alors un seul énantiomère à partir d'un mélange de deux diastéréoisomères. Le composé **20** est ainsi synthétisé à partir du diénal **2a** et du dihydroxynaphtalène **16**, avec un rendement de 29%.

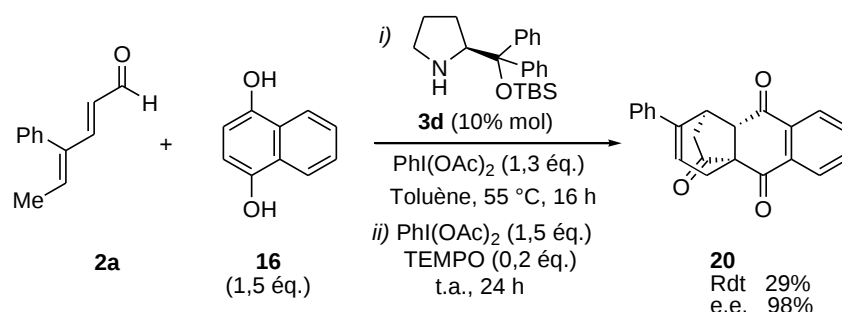


Schéma 73 : Séquence réactionnelle one-pot cycloaddition de Diels-Alder / aldolisation / oxydation.

I.3.c) Photooxygénation et aminocatalyse : une nouvelle approche

Notre séquence réactionnelle désaromatisation / cycloaddition / aldolisation ou désaromatisation / cycloaddition / oxydation utilise le 1,4-dihydroxynaphtalène comme substrat de départ. Or, outre leur sensibilité à l'air et la lumière, peu de dérivés de 1,4-dihydroxynaphtalène sont commerciaux. Nous avons donc envisagé une alternative pour cette étape de désaromatisation oxydante, partant de réactifs plus stables, plus simples et plus aisément accessibles : la désaromatisation photocatalytique à partir de dérivés du 1-naphtol.

i. Rappels bibliographiques

La combinaison de la catalyse photoredox à l'organocatalyse asymétrique connaît depuis quelques années un essor considérable et permet le développement de nouvelles méthodes de synthèse.⁹⁵ Toutefois, et malgré de grandes avancées dans ce domaine, aucune réaction one-pot combinant une désaromatisation oxydante photocatalytique et une fonctionnalisation asymétrique organocatalysée n'a encore été rapportée. Une étude de la littérature nous a permis d'identifier, dans les travaux du groupe de Zhao de 2013, des conditions de photooxygénation de 1-naphtol en naphthoquinone compatibles avec notre séquence aminocatalysée.⁹⁶ Le mécanisme général de la photooxygénation est décrit ci-dessous (schéma 74).

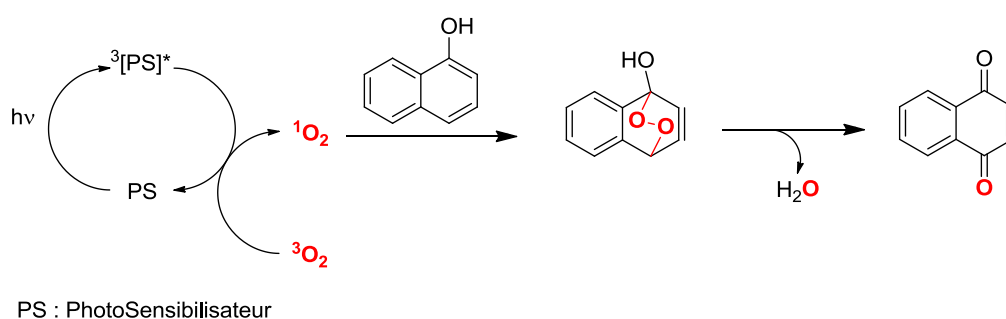


Schéma 74 : Mécanisme de la photooxygénation du 1-naphtol en naphthoquinone

Le photosensibilisateur (PS) passe de son état fondamental à son état excité par irradiation lumineuse. Pour retourner à son état fondamental, il transfère son énergie à l'oxygène $^3\text{O}_2$ qui à son tour passe à l'état excité d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$. Dans cet état excité, l'oxygène est assez réactif pour oxyder le naphthol, formant un cycloadduit [4+2] puis, après libération d'une molécule d'eau, la naphthoquinone désirée.⁹⁶

⁹⁵ Hopkinson M., Sahoo B., Li J.-L., Glorius F., *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3874-3886.

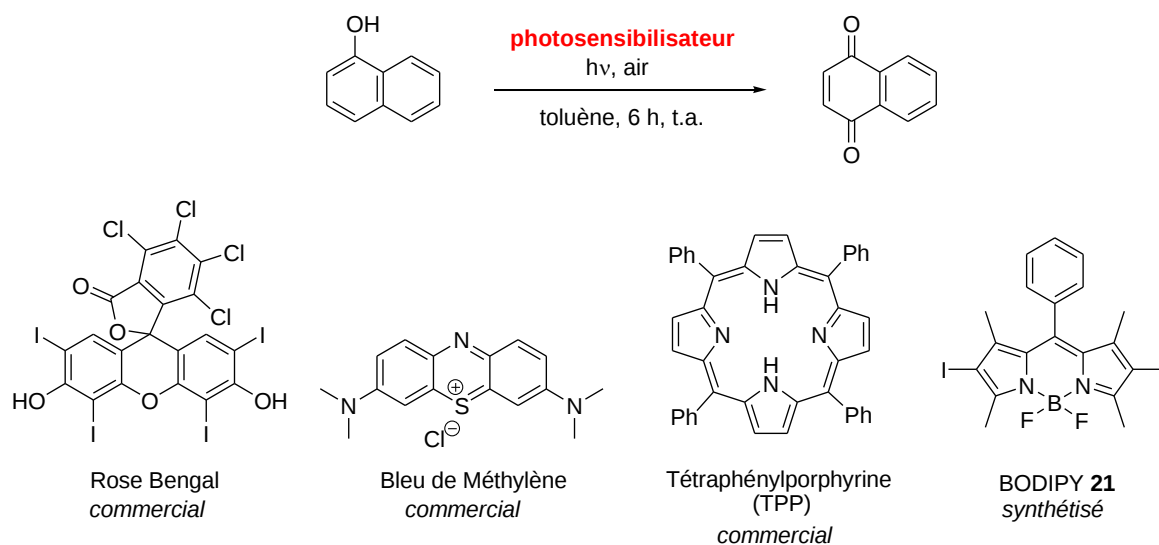
⁹⁶ Huang L., Zhao J., Guo S. Zhang C., Ma J., *J. Org. Chem* **2013**, 78, 5627-5637.

ii. Optimisation des conditions réactionnelles

Cette alternative à la désaromatisation utilisant le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ nécessite une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles et un criblage étendu des paramètres mis en jeu a été effectué.

- la photooxygénation

Avant d'enchaîner avec la séquence aminocatalysée, il est nécessaire de valider cette nouvelle méthode de formation de naphtoquinone. Ces premiers travaux ont été effectués sur une réaction modèle (tableau 5) : le 1-naphtol (1,5 éq.) est dissout dans le toluène en présence d'un photosensibilisateur (2% mol.). Un bullage continu d'air comprimé dans la solution est effectué pendant toute la durée de la réaction (6 heures). Le milieu est placé sous irradiation lumineuse d'une lampe au Xénon (35W) dont les longueurs d'onde inférieures à 385 nm sont filtrées par une solution aqueuse de NaNO_2 (0.72 mol.L^{-1}). 4 Photosensibilisateurs ont été testés. La conversion est mesurée par analyse RMN ^1H d'échantillons de la solution prélevés puis concentrés sous pression réduite.

Tableau 5 : Optimisation des conditions réactionnelles : criblage des photosensibilisateurs¹

Entrée	Photosensibilisateur	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	% Conversion
1	Rose Bengal	559	0
2	Bleu de Méthylène	668	0
3	TPP	418	16
4	BODIPY 21	531	75

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,15 mmol, avec 2% mol. de photosensibilisateur dans 2,5 mL de toluène.

Des 3 photosensibilisateurs commerciaux essayés, seule la TPP permet la photooxygénation du naphthol, avec une conversion toutefois très faible. Le groupe de Zhao, dont nous nous sommes inspirés, utilise le BODIPY **21** pour oxyder le naphthol avec le dioxygène de l'air.⁹⁶ Ce composé n'étant pas commercialisé, nous avons dû le synthétiser en suivant le protocole expérimental décrit par Zhao *et al.* (schéma 75).

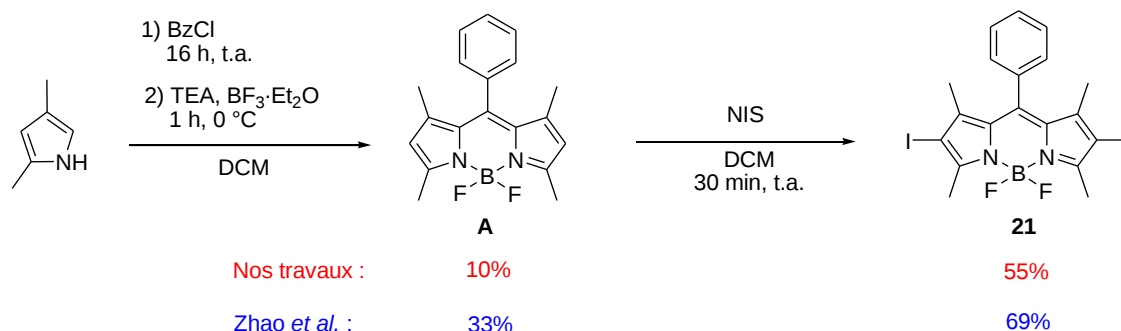


Schéma 75 : Synthèse du photosensibilisateur diiodo-BODIPY

Toute la séquence s'effectue sous atmosphère d'argon dans du dichlorométhane distillé anhydre. La première étape est la double condensation du 2,4-diméthylpyrrole sur le chlorure de benzoyle qui forme la phényldipyrène intermédiaire. Cet intermédiaire réagit dans un second temps avec le Et₂O·BF₃ pour former le composé **A** avec 10% de rendement. Ce dernier est alors soumis à une double iodation électrophile sur les positions libres des pyrroles, ce qui donne le produit désiré **21** avec 55% de rendement. Ces rendements sont certes moins élevés que ceux décrits dans les travaux de Zhao, mais fournissent le produit final en quantité suffisante pour l'usage auquel nous le destinons.

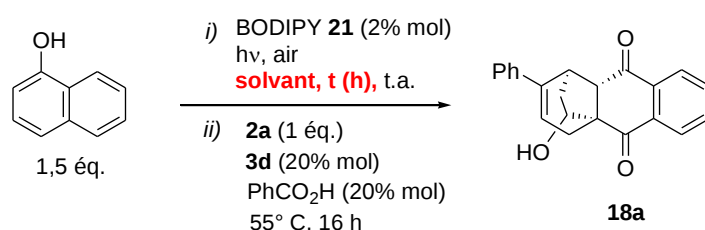
Pour compléter l'optimisation de l'étape de photooxygénation, nous avons aussi modifié la source d'irradiation lumineuse en remplaçant la lampe au Xénon par des LED. Elles se sont montrées nettement moins efficaces que la lampe à Xénon pour convertir le naphтол en naphтоquinone et n'ont pas été retenues par la suite. Nous avons donc poursuivi nos travaux avec la lampe au Xénon comme source d'irradiation lumineuse, et le BODIPY **21** comme photosensibilisateur.

- le solvant

En suivant nos travaux précédents, nous avons utilisé le toluène comme solvant. Or, les conditions réactionnelles et espèces mises en jeu ne sont plus identiques et un nouveau criblage de solvant est nécessaire. Plusieurs solvants ont été testés sur les deux étapes de la séquence réactionnelle one-pot : la conversion du naphтол en naphтоquinone par photooxygénation et l'obtention du produit final par transformations aminocatalysées.

L'étape de photooxygénation se fait dans les conditions réactionnelles optimisées précédemment (BODIPY, lampe au Xénon) dans différents solvants, pendant une durée dépendante du solvant employé (tableau 6). Après le temps imparti, la lampe est éteinte, le bain filtrant retiré et le diénal **2a** (1 éq.), l'acide benzoïque (20% mol.) et le catalyseur **3d** (20% mol.) sont ajoutés à la solution, dans cet ordre. La réaction est alors agitée à 55 °C pendant 16 h. Les résultats sont consignés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Optimisation des conditions réactionnelles : criblage de solvants¹



Entrée	Solvant	T (h)	% Conv. ²	% Rdt ³	r.d. ⁴	% e.e. ⁵
1	CHCl_3	2	100	28	1 : 1	98
2	Dioxane	2	100	27	1 : 1	98
3	MeCN	2	100	< 10	n. d.	n. d.
4	Toluène	6	75	32	2 : 1	98
5	CHCl_3/Tol 1/1	3	75	21	2 : 1	98

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,15 mmol, avec 1,5 éq. de 1-naphtol, 2% mol. de BODIPY **21**, 1 éq. de diénal **2a**, 20% mol. d'acide benzoïque et 20% mol. de catalyseur **3d** dans 2,5 mL de solvant.

² La conversion se rapporte à la première étape (photooxygénation) uniquement.

³ Le rendement décrit est celui du produit final, après les deux étapes, sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

⁴ Les rapports diastéréoisomériques sont établis par analyse RMN ^1H du brut réactionnel.

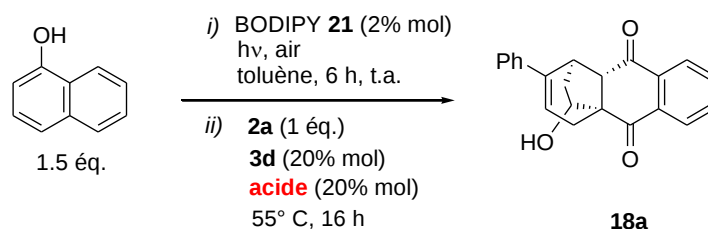
⁵ Les excès énantiomériques sont établis par HPLC chirale.

Selon le solvant utilisé, la durée de la première étape de photooxygénation pour atteindre une conversion suffisante est variable. Le chloroforme et le dioxane donnent des résultats similaires avec une conversion totale au bout de 2 heures et des rendements finaux de 28% et 27% respectivement, pour un mélange équimolaire de diastéréoisomères avec 98% d'excès énantiomérique chacun (entrées 1 et 2). L'acétonitrile permet lui aussi la conversion totale du naphtol en naphtoquinone, mais n'est pas un solvant adéquat pour la séquence

organocatalysée, avec un rendement final très faible (entrée 3). Le toluène offre des résultats légèrement meilleurs avec 32% de rendement final, un rapport diastéréoisomérique de 2:1 et 98% d'excès énantiomérique (entrée 4). Par contre, la conversion du naphthol en naphthoquinone est plus lente et 6 h sont requises pour atteindre 75% de conversion. Ceci est cependant suffisant car 1,5 équivalents de naphthol sont introduits par rapport au diénal : la naphthoquinone est en excès dès que la conversion est supérieure à 66%. Voulant combiner les effets positifs des deux meilleurs solvants, nous avons testé un mélange 1:1 toluène/chloroforme, dans l'espoir d'obtenir des rendements et rapports diastéréoisomériques similaires à ceux du toluène seul avec un temps de conversion accéléré. Si la conversion atteint 75% deux fois plus rapidement que pour le toluène seul avec un rapport diastéréoisomérique et excès énantiomérique équivalent, le mélange de solvant produit une baisse du rendement final à 21% (entrée 5). Le solvant de choix est donc le toluène et la photooxygénation est laissée 6 heures avant l'introduction du diénal et de l'aminocatalyseur.

- l'additif

Dans tous les essais précédents, nous avons ajouté l'acide benzoïque comme additif lors de la seconde étape, permettant de favoriser la formation de la triénamine. Quand le (diacétoxyiodo)benzène était employé, l'acide acétique était formé *in situ* dans le milieu réactionnel en tant que produit secondaire de la désaromatisation oxydante (schéma 68, p. 85). Comme nous avons changé de méthode pour former la naphthoquinone, l'acide n'est plus formé directement et doit être rajouté avec le diénal et le catalyseur. Un criblage de divers acides comme additifs a donc été réalisé (tableau 7).

Tableau 7 : Optimisation des conditions réactionnelles : criblage des acides¹

Entrée	Acide	% Rdt ²	r.d. ³	% e.e. ⁴
1	Acide benzoïque	32	2 : 1	98
2	Acide 2-fluorobenzoïque	17	2 : 1	98
3	Acide 4-nitrobenzoïque	23	2 : 1	94
4	Acide salicylique	24	2 : 1	98
5	Acide acétique	17	2 : 1	98

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0.15 mmol, avec 1.5 éq. de 1-naphtol, 2% mol. de BODIPY **21**, 1 éq. de diénal **2a**, 20% mol. d'acide et 20% mol. de catalyseur **3d** dans 2.5 mL de toluène.

² Le rendement décrit est celui du produit final sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

³ Les rapports diastéréoisomériques sont établis par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

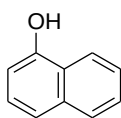
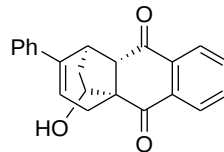
⁴ Les excès énantiomériques sont établis par HPLC chirale.

Nous avons testé plusieurs acides carboxyliques aromatiques substitués. Les rendements obtenus sont compris entre 17 et 32% (entrées 1-4), le meilleur étant celui pour l'acide benzoïque initial, non substitué. Les modifications de l'acide carboxylique utilisé n'ont pas eu d'impact sur la diastéréo- et énantiosélectivité de la réaction, hormis une légère baisse de l'excès énantiomérique lors de l'utilisation de l'acide 4-nitrobenzoïque (entrée 3). Comme l'acide ne provient plus de la désaromatisation par le PhI(OAc)₂, nous avons pu en contrôler la quantité introduite. La charge d'acide a pu ainsi être divisée par dix, passant de 2 équivalents d'acide généré *in situ* lors de l'utilisation du PIDA, à 0,2 équivalents ajoutés pour la réaction séquentielle photooxygénation / fonctionnalisation organocatalysée. Par contre, l'acide acétique, utilisé lors de la méthode précédente, donne les plus bas rendements (entrée 5).

- La source de dioxygène

La source de dioxygène utilisée jusqu'ici est tout simplement un flux d'air comprimé laissé buller dans la solution pendant toute la durée de la première étape. Pour accélérer la réaction et augmenter la conversion, nous avons placé le milieu sous atmosphère de dioxygène. La conversion augmente alors de 75% à 86% en 6 heures, et le rendement final est de 39%, sans modifications du rapport diastéréoisomérique et de l'excès énantiomérique (tableau 8).

Tableau 8 : Optimisation des conditions réactionnelles : criblage de la source d'O₂¹

 1,5 éq. i) BODIPY 21 (2% mol) hv, source d'O₂ toluène, t (h), t.a. ii) 2a (1 éq.) 3d (20% mol) PhCO₂H (20% mol) 55° C, 16 h  18a				
Entrée	Source d'O ₂	Temps (h)	% Conv. ²	% Rdt ³
1	Air	2	50	n.d.
2	Air	4	63	n.d.
3	Air	6	75	32
4	O ₂	2	55	n.d.
5	O ₂	4	78	n.d.
6	O ₂	6	86	39

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0.15 mmol, avec 1,5 éq. de 1-naphtol, 2% mol. de BODIPY **21**, 1 éq. de diénal **2a**, 20% mol. d'acide benzoïque et 20% mol. de catalyseur **3d** dans 2,5 mL de toluène.

² La conversion se rapporte à la première étape (photooxygénation) uniquement.

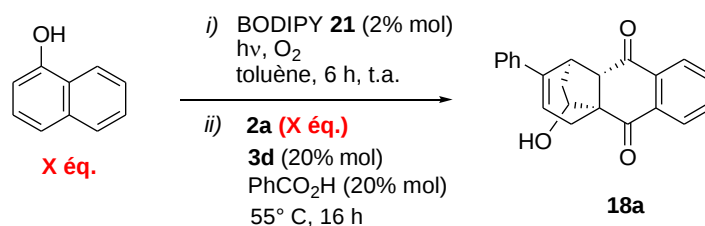
³ Le rendement décrit est celui du produit final, après la séquence entière, sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

- Le réactif limitant

Nous avons, pour finir, étudié l'influence du réactif limitant de la réaction (tableau 9). L'idée de mettre le naphtol en excès permet de ne pas avoir besoin d'une conversion totale de ce dernier en naphtoquinone durant la première étape. Cependant, les diénals ne sont pas toujours très stables et leur dégradation au cours de la réaction peut aussi être la cause des

rendements modestes. Pour minimiser l'impact de la dégradation du diénal, nous avons effectué la réaction avec le diénal en excès, mais cela n'a pas eu l'effet escompté : le composé **18a** a été obtenu avec un rendement très légèrement supérieur (42%) et une baisse de l'excès énantiomérique (94%). Nous avons donc conservé le diénal **2a** comme réactif limitant.

Tableau 9 : Optimisation des conditions réactionnelles : criblage du réactif limitant¹



Entrée	Diénal (éq.)	1-Naphtol (éq.)	% Rdt ²	r.d. ³	% e.e. ⁴
1	1	1,5	39	2 : 1	98
2	1,5	1	42	2 : 1	94

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,15 mmol, avec **X** éq. de 1-naphtol, 2% mol. de BODIPY **21**, **X** éq. de diénal **2a**, 20% mol. d'acide benzoïque et 20% mol. de catalyseur **3d** dans 2,5 mL de toluène.

² Le rendement décrit est celui du produit final sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

³ Les rapports diastéréoisomériques sont établis par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

⁴ Les excès énantiomériques sont établis par HPLC chirale.

Les conditions optimales sont donc les suivantes : le 1-naphtol (1,5 éq.) est dissout dans le chloroforme pendant 6 h en présence du BODIPY **21** (2 mol %) sous irradiation lumineuse et atmosphère de dioxygène pour donner la 1,4-naphtoquinone. Après addition du diénal **2a** (1 éq.), du catalyseur **3d** (20% mol.) et de l'acide benzoïque (20% mol.), le composé polycyclique **18a** est obtenu sous forme d'un mélange 2:1 de diastéréoisomères avec 39% de rendement et 98% d'excès énantiomérique via la séquence one-pot multicatalytique : photooxygenation / cycloaddition de Diels-Alder / aldolisation.

iii. Généralisation de la méthode

Pour étendre le champ d'application de notre nouvelle séquence, nous avons utilisé un second diénal **2d** dans les conditions réactionnelles optimisées précisées ci-dessus (schéma

76). Il s'avère que pour ce diénal, le toluène donne de moins bon résultats (14% de rendement et 94% d'excès énantiomérique) que le chloroforme (27% de rendement et 95% d'excès énantiomérique).

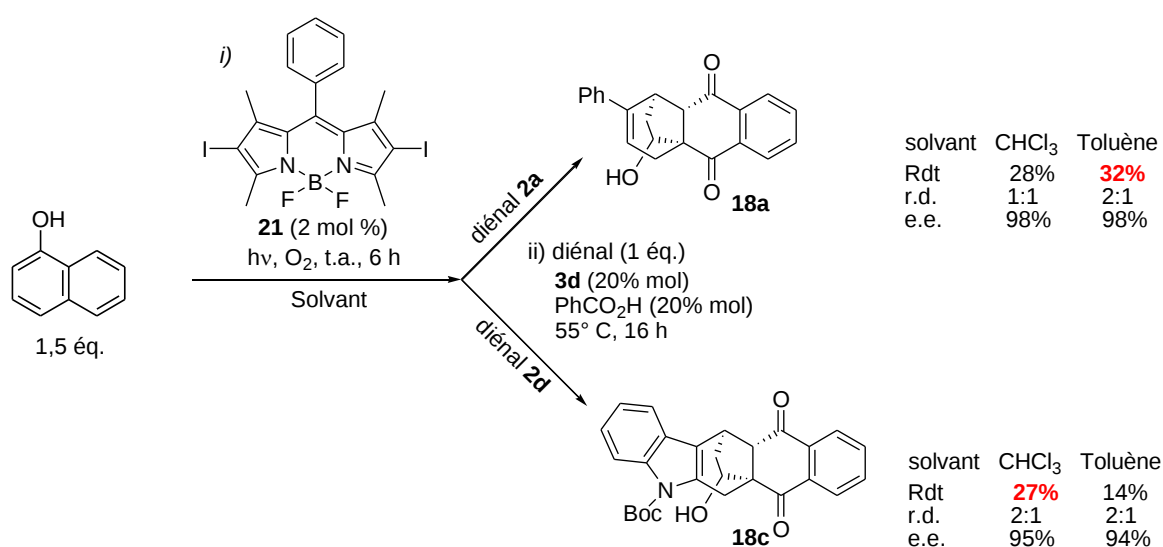


Schéma 76 : Champ d'application

La limite majeure de cette méthode réside toutefois dans l'incompatibilité des conditions réactionnelles entre l'étape photocatalytique et la séquence organocatalysée : si le 1-naphtol est bien oxydé dans le chloroforme (ou le toluène), tous les autres dérivés testés sont restés inactifs, principalement pour des raisons de solubilité (schéma 77).

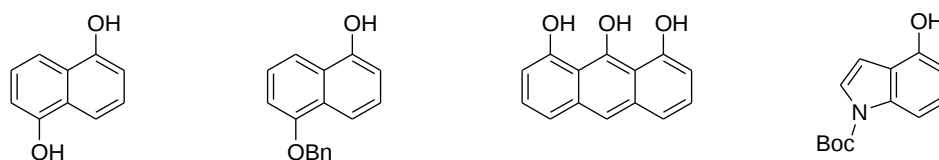


Schéma 77 : Dérivés du naphtol inertes dans nos conditions réactionnelles

Les travaux de Ma montrent qu'un mélange de méthanol / chloroforme est nécessaire à l'oxydation des dérivés du naphthol. **Erreur ! Signet non défini.** Or le méthanol n'est pas un solvant compatible avec notre cascade réactionnelle organocatalysée. La combinaison one-pot de la photooxygénation avec une séquence aminocatalysée est donc restreinte au 1-naphthol.

I.4. Conclusion

En conclusion, nous avons établi un procédé énantiosélectif combinant désaromatisation oxydante et séquence réactionnelle aminocatalysée. La naphthoquinone, formée *in situ* via une oxydation par l'iode hypervalent ou une photooxygénation, réagit alors avec une gamme de diénals lors d'une cycloaddition de Diels-Alder suivie, selon les substituants portés par les diénals, d'une oxydation ou d'une aldolisation intramoléculaire. Quelle que soit la séquence suivie, les polycycles obtenus présentent d'excellentes énantiosélectivités.

II. Désymétrisation et aminocatalyse

Le fil conducteur de ces travaux est l'élaboration de séquences réactionnelles permettant la transformation de composés simples et plans vers des architectures polycycliques tridimensionnelles chirales. Les résultats précédents ont montré l'aptitude du 1,4-dihydroxynaphtalène ou du 1-naphthol à s'oxyder en présence de PIDA ou du couple photosensibilisateur / O₂ pour former un diénophile activé, la 1,4-naphthoquinone. Dans l'optique d'accompagner la complexité moléculaire de cette stratégie, nous avons considéré la possibilité d'effectuer une réaction de désaromatisation de phénols possédant un substituant en position *para* du groupement hydroxyle en présence d'un nucléophile. L'intermédiaire **A** formé pourrait ainsi réagir via une séquence iminium / énamine désymétrisante pour former de nouveaux polycycles avec 4 centres contigus stéréocontrôlés, dont un centre quaternaire (schéma 78).

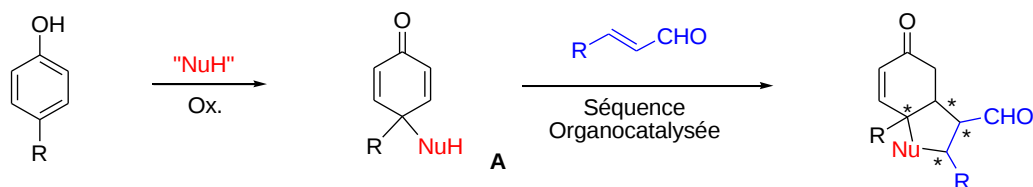
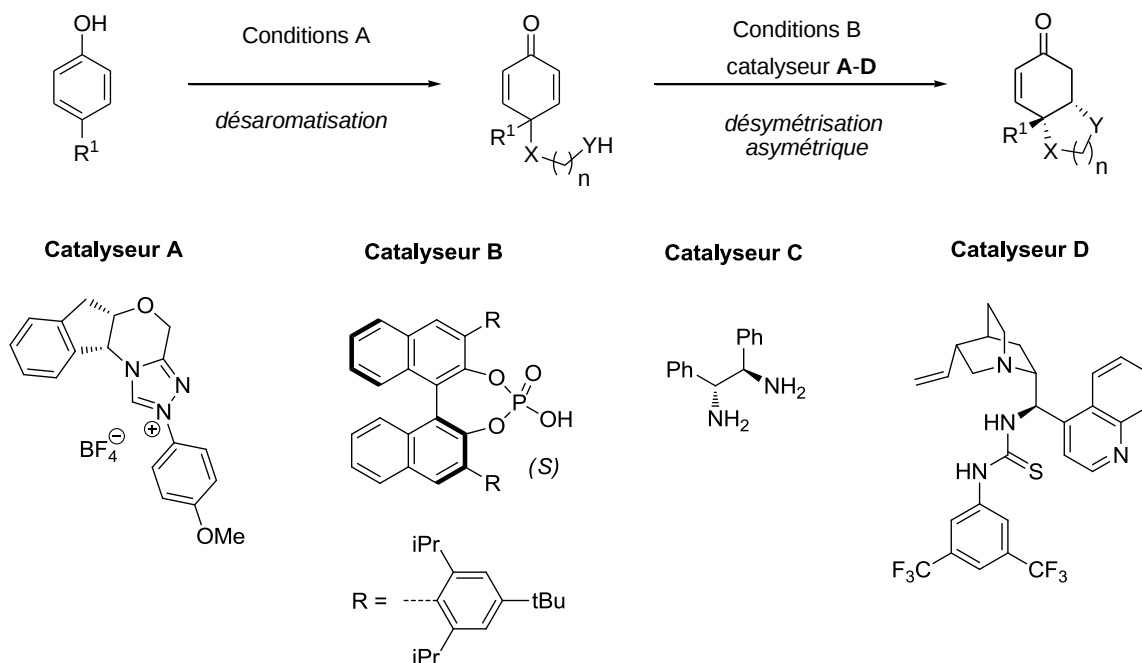


Schéma 78 : Projet de recherche

II.1. Rappels bibliographiques

Les procédés de désymétrisation sont des outils performants pour transformer des molécules prochirales ou méso en composés fonctionnalisés énantioenrichis.⁹⁷ Les dérivés de cyclohexadiénone possèdent une structure rigide aisément fonctionnalisable, ce qui en fait des réactifs intéressants pour atteindre des composés polycycliques complexes par désymétrisation.^{77,97,98} Le défi majeur réside dans l'utilisation d'un catalyseur permettant de discriminer efficacement entre les deux faces énantiotopiques durant la réaction de désymétrisation. La capacité de l'organocatalyse asymétrique à promouvoir une large gamme de transformations a déjà été exploitée avec succès concernant la désymétrisation des motifs cyclohexadiénones. En effet, de nombreux types d'organocatalyseurs se sont avérés être des systèmes catalytiques adaptés (schémas 79a et 79b).^{77,97}



⁹⁷ (a) Borissov A., Davies T., Ellis S., Fleming T., Richardson M., Dixon D., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5474-5540; (b) Kalstabakken K., Harned A., *Tetrahedron* **2014**, 70, 9571-9585.

	Conditions A	Cyclohexadienone	Conditions B	Produit final
Rovis <i>et al.</i> 2006	PIDA HO-CH ₂ -CH ₂ -OH (glycol) puis DMP DCM		Catalyseur A (10% mol) KHDMS (10% mol) Toluène, t.a., 5 min - 2 h	 14 exemples Rdt 62-94% e.e. 82-99% r.d. > 95:5
You <i>et al.</i> 2010	PIDA glycol DCM		Catalyseur B (10% mol) tamis 4Å DCM, t.a., 3-24 h	 12 exemples Rdt 71-93% e.e. 61-95%
Ye <i>et al.</i> 2013	non décrit		Catalyseur C (15% mol) N-Boc-L-Pro (15% mol) Toluène, 0 °C, 96-120 h	 18 exemples Rdt 50-98% e.e. 70-98%
You <i>et al.</i> 2011	PIDA HO-CH ₂ -CH ₂ -NHTs MeOH		Catalyseur D (20% mol) DCM, 40 °C, 60-96 h	 11 exemples Rdt 73-97% e.e. 93-98%

Schéma 79a : Première stratégie de désaromatisation et fonctionalisation désymétrisante intramoléculaire de phénols

De nombreux groupes ont exploité la séquence ci-dessus pour la synthèse de divers bicycles chiraux à partir de phénols. Les cyclohexadiénones, substituées en position 4 et issues de la désaromatisation des phénols, subissent une désymétrisation asymétrique. Parmi les exemples présentés, certains phénols portent des substituants en position 2, 3, 5 et/ou 6 mais ceux-ci n'ont pas été représentés sur le schéma 79a, par soucis de clarté.

En 2006, Rovis et Liu ont utilisé un carbène, formé *in situ* à partir de dérivés de triazoles chiraux et de KHDMS, comme catalyseur pour promouvoir une réaction de Stetter asymétrique.⁹⁸ Les dérivés du crésol sont d'abord désaromatisés par le PIDA en présence de glycol, puis la fonction alcool terminale de l'intermédiaire est oxydée en aldéhyde par le DMP pour former le réactif de départ de la réaction de Stetter dans l'étape suivante. La réaction

⁹⁸ Liu Q., Rovis T., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2552-2553.

organocatalysée est rapide (5 min pour la plupart des exemples) et donne un seul diastéréoisomère avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Pour étendre la séquence à d'autres types de réactions et d'autres bicycles, le groupe de You a présenté, en 2010, une addition d'oxa-Michael intramoléculaire stéréocontrôlée par un acide phosphorique chirale.⁹⁹ La même technique de désaromatisation de phénol, présentée précédemment, a lieu, sans toutefois oxydation du groupement hydroxyle terminal. La cyclisation intramoléculaire est catalysée par un acide phosphorique dont la chiralité axiale contrôle l'énantiosélectivité de la réaction grâce aux liaisons hydrogènes entre le catalyseur et le substrat. Cette réaction offre de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques sur une large gamme de phénols. You *et al.* ont étendu cette méthode de désymétrisation pour la synthèse rapide, efficace et stéréosélective de diverses Cléroindicines, composés naturels issus d'une plante utilisée en Chine contre la malaria et les rhumatismes.⁹⁹

En 2013, Ye *et al.* ont développé la même réaction, mais en modifiant le catalyseur : les dérivés de 1,2-diamines énantio-pures, moins chers et plus faciles d'accès que les acides phosphoriques chiraux, permettent l'activation iminium de la cyclohexadiénone.¹⁰⁰ 18 exemples ont été obtenus après 4-5 jours de réaction dans le toluène à 0 °C en présence de N-Boc proline comme acide de Brønsted. Le produit est obtenu avec des rendements et excès énantiomérique excellents.

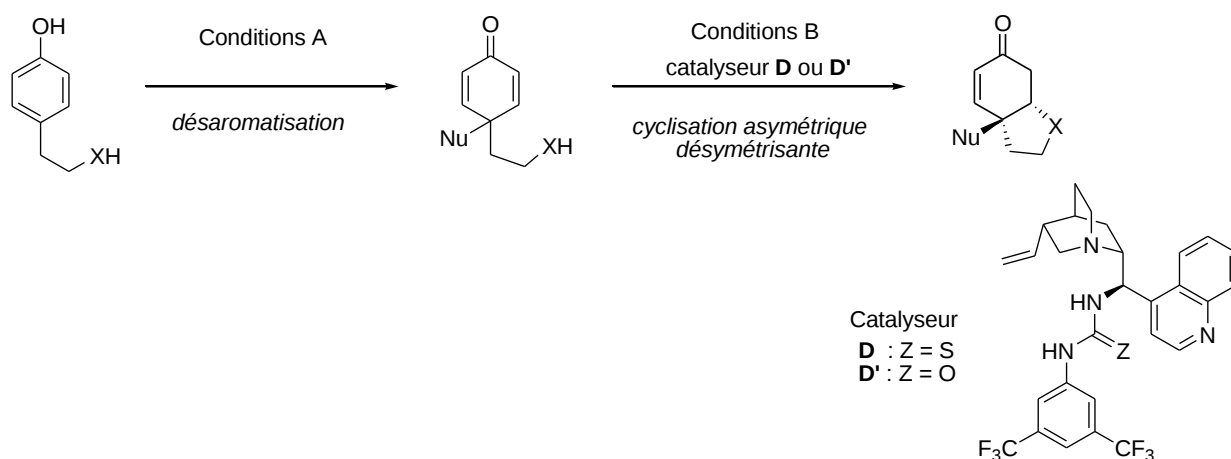
You *et al.* ont aussi étendu la méthode à des additions d'aza-Michael catalysées par des dérivés *cinchona* de thiourées.¹⁰¹ La réaction donne les meilleurs résultats lorsque l'amine est protégée par un groupement Tosyle. Les bicycles correspondants sont alors obtenus avec des rendements et excès énantiomériques élevés.

Ce groupe a aussi développé une stratégie similaire de désaromatisation / addition d'aza-Michael à partir de phénols portant déjà en position *para* le groupement fonctionnel qui permet l'addition cyclisante après la désaromatisation (schéma 79b).

⁹⁹ Gu Q., Rong Z.-Q., Zheng C., You S.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4056-4057.

¹⁰⁰ Wu W., Li X., Huang H., Yuan X., Lu J., Zhu K., Ye J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1743-1747.

¹⁰¹ (a) Gu Q., You S.-L., *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1519-1522; (b) Gu Q., You S.-L., *Org. Lett.* **2011**, 13, 5192-5194.



	Conditions A	Cyclohexadienone	Conditions B	Produit final	
You <i>et al.</i> 2011	PIDA ROH		Catalyseur D (5% mol) DCM, t.a., 10-72 h		10 exemples Rdt 26-94% e.e. 87-99%
You <i>et al.</i> 2011	PIDA ROH		Catalyseur D' (10-20% mol) DCE, t.a., 48-96 h		11 exemples Rdt 82-97% e.e. 84-91%
		Y = CH ₂ ou			

Schéma 79b : Première stratégie de désaromatisation et fonctionalisation désymétrisante intramoléculaire de phénols

Divers groupement protecteurs sur l'amine ont été testés et, comme précédemment, les meilleurs résultats sont obtenus pour GP = Ts. la réaction a été étendue à une addition de carbo-Michael faisant intervenir un groupement bisphénylsulfonyl méthyle, formant les carbocycles correspondants avec de très bons résultats. Ces deux derniers exemples ont été tentés en une version one-pot combinant la désaromatisation et la désymétrisation : si cela a donné de bons résultats, il est toutefois nécessaire de retirer le solvant (méthanol) après l'étape de désaromatisation, avant d'introduire le catalyseur dissout dans le nouveau solvant

halogéné. En effet, en dépit de quelques travaux comme ceux décrits par Gaunt,⁸⁵ le méthanol est rarement adéquat pour des transformations aminocatalysées.

Tous ces exemples présentent des transformations désymétrisantes intramoléculaires : le nucléophile est porté par le motif cyclohexadiénone sur lequel il va s'additionner, tout comme dans la séquence one-pot décrite par Gaunt.⁸⁵ Les transformations bimoléculaires partant des cyclohexadiénones ont reçu beaucoup moins d'attention.

Dans l'optique de développer de telles séquences désymétrisantes bimoléculaires, le groupe de Rovis a présenté la désymétrisation asymétrique de peroxyquinols en présence d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques (schéma 80). Une acétalisation, catalysée par un acide de Brønsted, est suivie d'une addition intramoléculaire d'oxa-Michael pour former des bicycles hétéroatomiques énantioenrichis avec de très bons rendements (hormis lorsque R⁴ est un hétérocycle) et d'excellent excès énantiomériques.¹⁰²

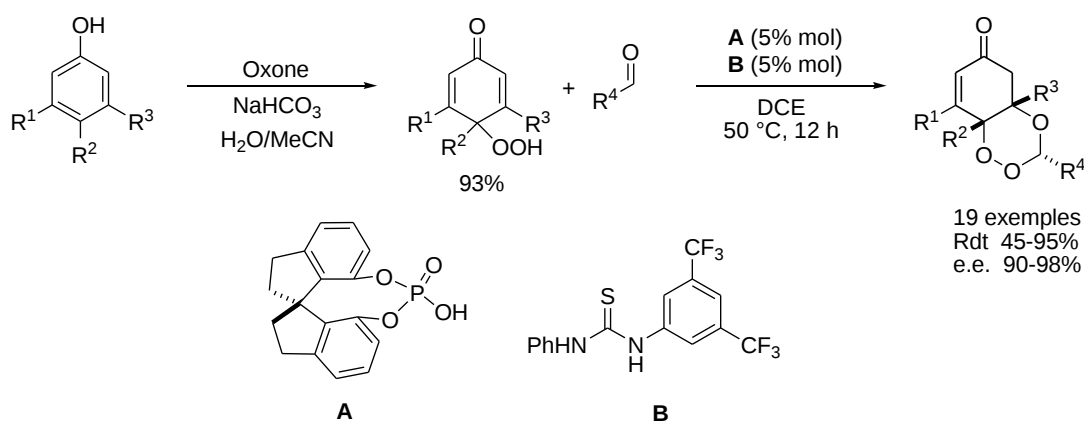


Schéma 80 : Désaromatisation et fonctionalisation désymétrisante intermoléculaire de phénols

D'autres réactions de désymétrisation bimoléculaires de motifs cyclohexadiénones ont été aussi rapportées par le groupe de Fan, en synthèse totale d'alcaloïdes complexes,¹⁰³

¹⁰² Rubush D., Morges M., Rose B., Thamm D., Rovis T., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13554-13557.

¹⁰³ Du J.-Y., Zeng C., Han X.-J., Qu H., Zhao X.-H., An X.-T., Fan C.-A., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4267-4273.

Wang, lors d'addition de sulfa-Michael asymétrique,¹⁰⁴ et tout particulièrement Johnson, dont la réaction est décrite ci-dessous (schéma 81).¹⁰⁵

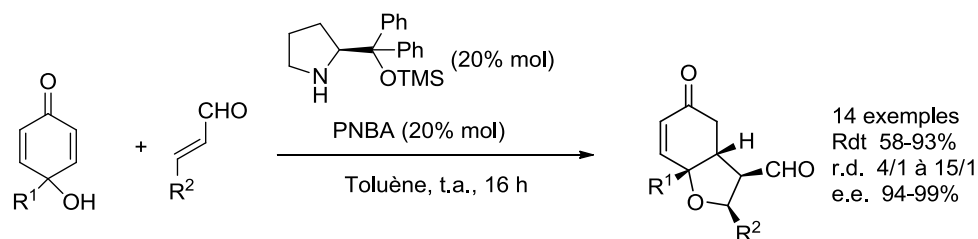


Schéma 81 : Désaromatisation et fonctionalisation désymétrisante intermoléculaire aminocatalysée de phénols

Ce dernier a établi en 2013 une séquence d'addition d'oxa-Michael / désymétrisation asymétrique organocatalysée : Les bicycles générés sont obtenus via une séquence iminium / énamine entre le quinol et l'énal de départ, en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen et d'acide *para*-nitrobenzoïque (PNBA), avec de bons rendements (58-93%), de très bons rapports diastéréoisomériques (jusqu'à 15/1) et d'excellents excès énantiomériques (94-99%).

Outre la rareté des processus intermoléculaires pour ce type de transformation, Tous ces travaux présentent une stratégie multi-étape : le motif cyclohexadiénone est préalablement synthétisé avant d'être remis en réaction pour l'étape de cyclisation asymétrique. Les séquences réactionnelles monotopes combinant la désaromatisation des phénols et la transformation désymétrisante sont plus rares.

II.2. Projet de recherche et problématique

Au regard des thématiques du laboratoire sur la formation d'hétérocycles azotés, nous souhaitons, dans une séquence one-pot, établir la séquence réactionnelle iminium / énamine suivante : le dérivé du phénol *para*-substitué est soumis à une désaromatisation oxydante en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et d'un nucléophile azoté, pour former la *p*-quinamine **A** associée. Celle-ci s'additionne alors sur l'iminium **B** formé *in situ* par la condensation de l'aminocatalyseur **E** sur l'aldéhyde α,β -insaturé, pour donner l'énamine **C** correspondante. L'énantiosélectivité de l'addition de Michael intramolécule de cette énamine sur la

¹⁰⁴ Yao L., Liu K., Tao H.-Y., Qiu G.-F., Zhou X., Wang C.-J., *Chem. Comm.* **2013**, 49, 6078-6080.

¹⁰⁵ Corbett M., Johnson J., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2828-2832.

cyclohexadiénone est induite par le groupement orienteur du catalyseur **E**. Après hydrolyse, le catalyseur est régénéré et le produit désiré **D** est obtenu (schéma 82).

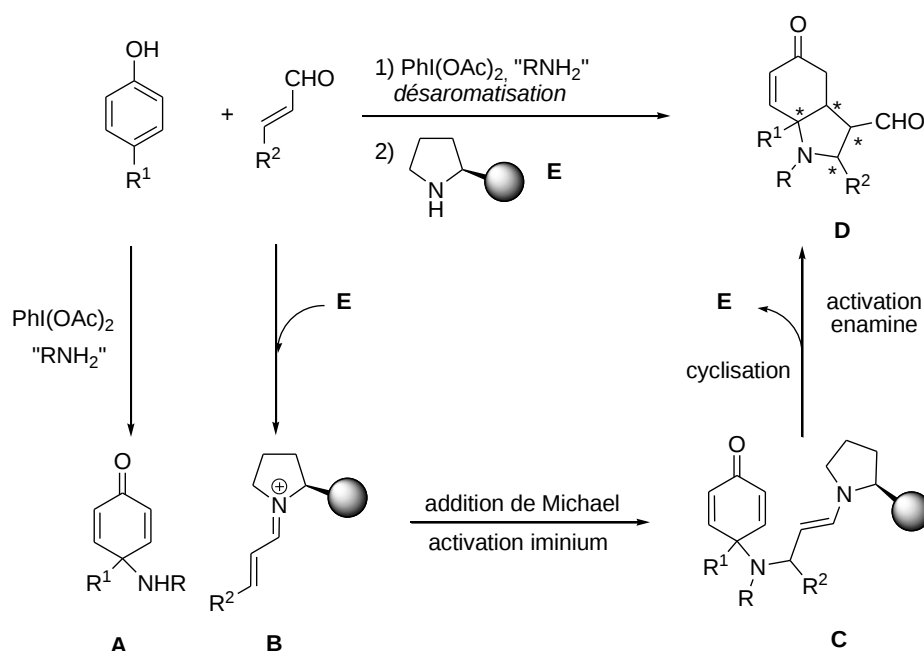


Schéma 82 : Projet de recherche

La capacité des amines secondaires chirales à promouvoir l'activation iminium / énamine d'aldéhydes α,β -insaturés en un seul cycle catalytique est le point central de notre méthode de désymétrisation pour obtenir ces structures hydroindoliques. Les bicycles chiraux ainsi formés représentent un motif fréquemment retrouvé dans les squelettes de produits naturels ou biologiquement actifs tels que les alcaloïdes Thelepogine,¹⁰⁶ Eburenine¹⁰⁷ et Dihydro- β -erythroidine DH β E (figure 8).¹⁰⁸

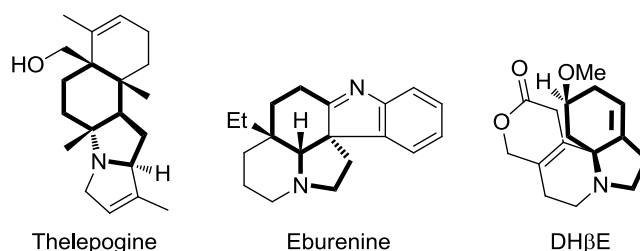


Figure 8 : Alcaloïdes porteurs d'un motif hydroindolique

¹⁰⁶ Fridrichsons J., Mathieson A., *Tetrahedron Lett.* **1960**, 1, 18-21.

¹⁰⁷ Pfäffli P., Hauth H., *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1682-1695.

¹⁰⁸ Jepsen T., Jensen A., Lund M., Glibstrup E., Kristensen J., *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 766-770.

II.3. Résultats et discussion

Une méthode de synthèse asymétrique de dérivés d'hydroindoles à partir de phénols via une séquence réactionnelle de désaromatisation / désymétrisation aminocatalysée a été développée. Nous allons dans un premier temps présenter nos tentatives pour une approche one-pot de la séquence réactionnelle, puis dans un second temps nous présenterons nos résultats pour une approche multi-étape, dans laquelle la désaromatisation ne fait pas partie de la cascade réactionnelle.

II.3.a) Approche one-pot

Pour pouvoir inclure l'étape de désaromatisation par le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ dans la cascade réactionnelle, il faut que cette désaromatisation du phénol en *p*-quinamine protégée se fasse en une seule étape. Or, ces réactions sont assez peu décrites dans la littérature. Liang et Ciufolini ont établi en 2008 la désaromatisation de phénols par le PIDA en présence de TFA dans l'acétonitrile. Dans ce cas, le solvant est aussi la source de nucléophile azoté pour la formation de *p*-quinamines acétylées (schéma 83).¹⁰⁹

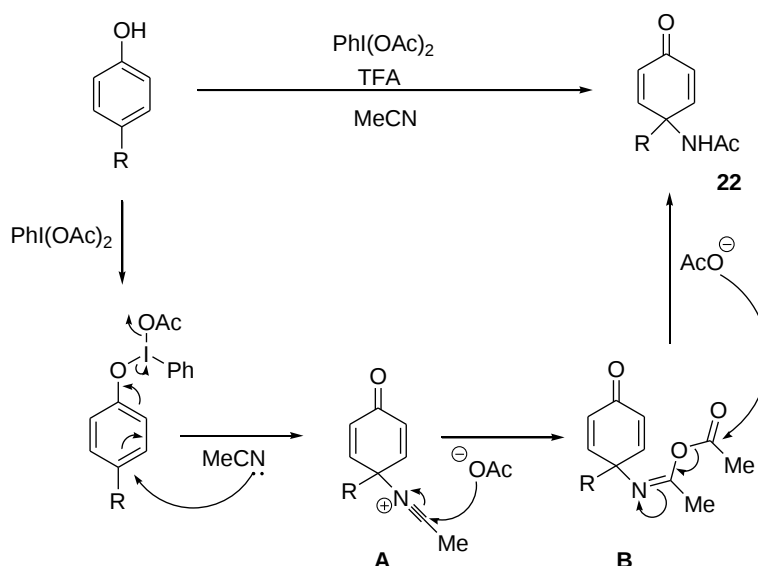


Schéma 83 : Désaromatisation de phénol en *p*-quinamines acétylées

¹⁰⁹ Liang H., Ciufolini M., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4299-4301.

Après désaromatisation par le PIDA en présence d'acétonitrile, le produit intermédiaire **A** subit une addition nucléophile de l'acétate de sodium formé *in situ*. La substitution nucléophile de ce nouvel intermédiaire **B** par une seconde molécule d'acétate de sodium forme le produit désiré avec libération d'anhydride acétique. Cette méthode donne de bons résultats pour une large gamme de phénols (12 exemples, Rdt 40-89%) mais nécessite des conditions très diluées pour obtenir des rendements intéressants.

Nous avons envisagé de combiner la formation de la *p*-quinamine acétylée **22** avec une séquence d'additions d'aza-Michael / Michael aminocatalysées (schéma 84).

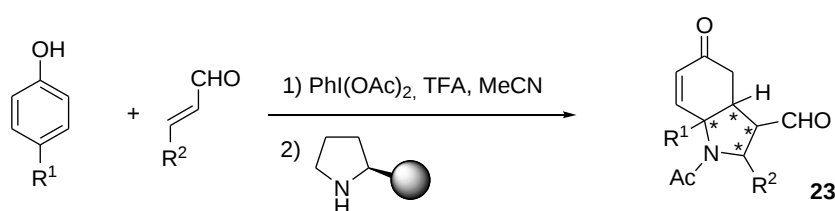


Schéma 84 : approche one-pot désaromatisation / désymétrisation

Malheureusement, les essais préliminaires pour la formation du bicyclic **23** directement à partir de la quinamine acétylée **22** n'ont fourni aucune conversion. La quinamine acétylée ne permet pas à la réaction de s'effectuer. D'autres quinamines, protégées par un groupement différent, ont été testées mais leurs méthodes de synthèse multi-étape ne permettent pas d'inclure la désaromatisation de phénols dans la cascade réactionnelle et nous avons étudié la réaction de désymétrisation seule.

II.3.b) Approche séquentielle

Comme la *p*-quinamine acétylée **22** n'a pas réagi, une solution a été de synthétiser la *p*-quinamine avec un groupement protecteur différent de l'acétyle puis dans un second temps d'effectuer sa désymétrisation aminocatalysée, directement à partir de ces quinamines (schéma 85).

Projet envisagé : approche multi-étape

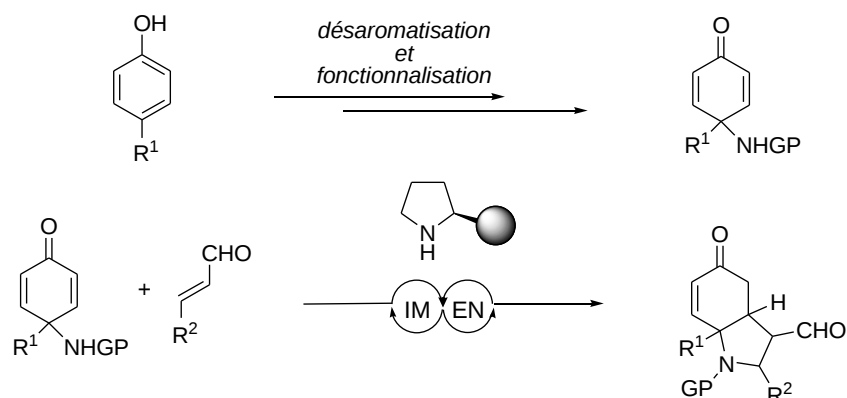
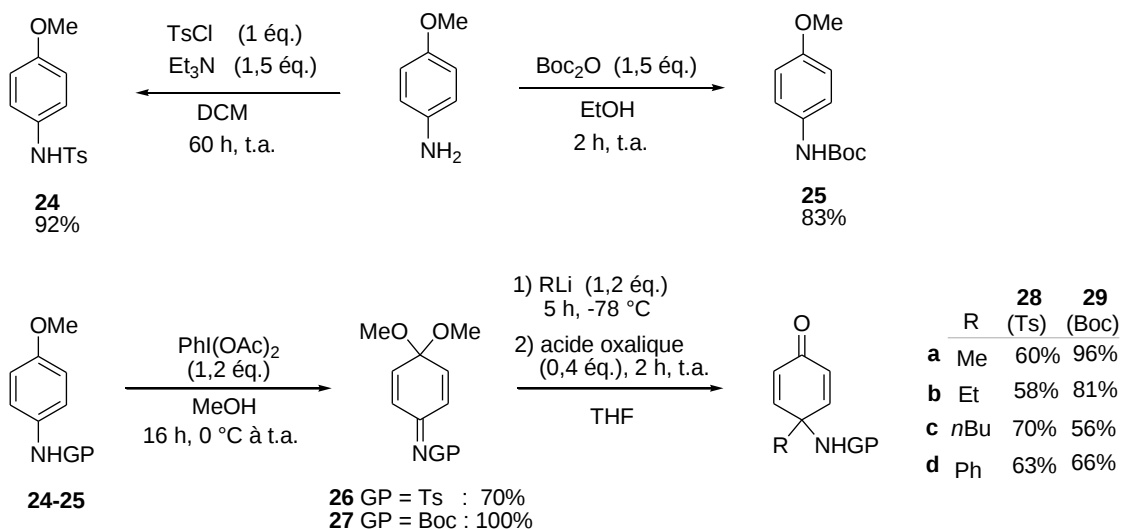


Schéma 85 : Modification du projet, de l'approche one-pot à l'approche séquentielle

Contrairement à la quinamine acétylée, les autres quinamines protégées désirées (GP = Boc ou Ts) sont obtenues *via* une synthèse multi-étape à partir de l'anisidine (schéma 86), basée sur les travaux de Kerr (GP = Ts),¹¹⁰ Maruoka (GP = Boc)¹¹¹ et Carreño.¹¹²

Schéma 86 : Synthèse de *p*-quinamines protégées 28a-d et 29a-d

La première étape est la protection de l'anisidine, par le dicarbonate de di-*tert*-butyle ou par le chlorure de tosylate, dans des conditions classiques. Les anisidines protégées 24-25 peuvent alors subir l'étape de désaromatisation par le PIDA, pour former les imines 26-27

¹¹⁰ Banfield S., Kerr M., *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 131-138.

¹¹¹ Hashimoto T., Nakatsu H., Takiguchi Y., Maruoka K., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16010-16013.

¹¹² Carreño M., Luzón C., Ribagorda M., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 208-216.

correspondantes. Un organolithien est ensuite additionné à -78 °C sous atmosphère inerte dans du THF anhydre distillé. Après un simple lavage basique et une extraction, le produit brut est directement remis en réaction pour la dernière étape, i.e. la déprotection de la fonction cétone par l'acide oxalique. Il y a une nette évolution du rendement sur les deux dernières étapes pour les quinamines **29** protégées par le Boc : le rendement diminue au fur et à mesure que l'encombrement stérique augmente. Pour les quinamines tosylées **28**, cette évolution n'est pas observée, les rendements étant globalement similaires, quelque soit le groupement R. L'avantage de cette méthode de synthèse, outre les bons rendements, vient du fait que la diversification n'arrive qu'en fin de séquence, avec l'addition de l'organolithien.

Une fois les *p*-quinamines **28-29** obtenues, elles peuvent être employées comme substrats lors de la séquence réactionnelle asymétrique. Le point clé est l'addition de la *para*-quinamine sur un aldéhyde α,β -insaturé. Cette addition d'aza-Michael asymétrique a été considérablement étudiée dans la littérature mais certains challenges persistent pour l'étendre à de nouvelles voies synthétiques intéressantes.¹¹³ Tout particulièrement l'utilisation d'amines encombrées lors d'additions d'aza-Michael intermoléculaires est peu fréquente et limite la portée des substrats à des amines plus réactives telles que les dérivés d'hydroxylamines ou les hétérocycles azotés.¹¹⁴ Par ailleurs, la compétition entre l'amine nucléophile et l'aminocatalyseur envers l'addition sur l'iminium, et la dimension intermoléculaire de notre stratégie sont des difficultés potentielles à prendre en compte lors de cette réaction. Néanmoins, des avancées récentes dans ce domaine utilisant des diarylprolinols silylés comme catalyseurs et l'acétate de sodium comme base, ont été le point de départ pour nos recherches.¹¹⁵

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée en considérant la réaction modèle suivante (schéma 87): la *para*-quinamine (1 éq.) et le *trans*-cinnamaldehyde (1,5 éq.) sont dissous dans le chloroforme en présence du catalyseur de Hayashi-Jørgensen **3a** (20% mol) et d'acétate de sodium (1 éq.). La réaction est agitée à 55 °C pendant 3 jours.

¹¹³ Sánchez-Roselló M., Aceña J., Simón-Fuentes A., del Pozo C., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7430-7453.

¹¹⁴ Wang J., Li P., Choy P., Chan A., Kwong F., *ChemCatChem.* **2012**, 4, 917-925.

¹¹⁵ Li H., Zu L., Xie H., Wang J., Wang W., *Chem. Commun.* **2008**, 5636-5638.

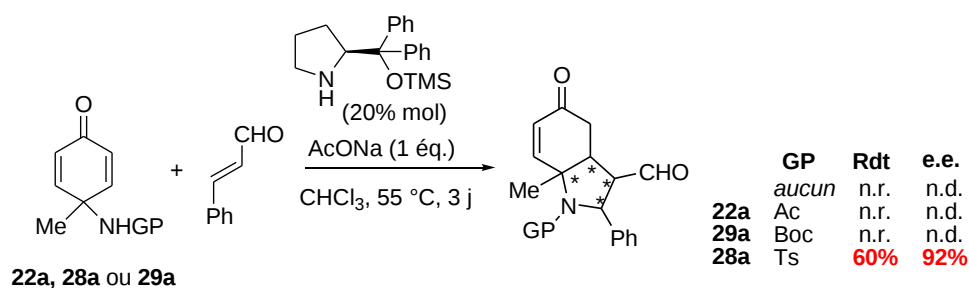
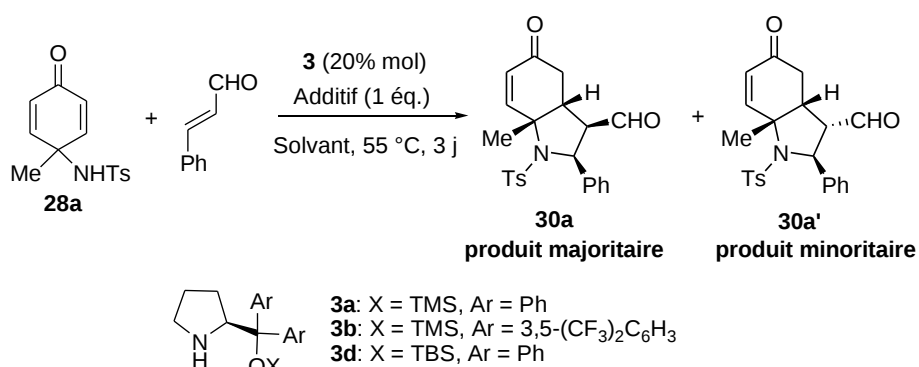


Schéma 87 : Désymétrisation de quinamines, travaux préliminaires

Pour les premiers essais, nous avons fait varier la nature du groupement protecteur porté par l'amine. Il s'avère que le seul substrat permettant de promouvoir la réaction et d'obtenir le produit désiré est la *p*-quinamine **28a** protégée par un groupement tosyle, en adéquation avec les travaux de You^{101a} et Wang.¹¹⁵

II.3.c) Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons effectué l'optimisation des conditions réactionnelles (tableau 10) à partir de la réaction modèle présentée ci-dessus (schéma 87).

Tableau 10 : Optimisation des conditions réactionnelles¹

Entrée	3	Solvant	Additif	Rdt % ²	r.d. ³	ee % ⁴
1	3a	CHCl ₃	AcONa	60	4 : 1	92
2	3b	CHCl ₃	AcONa	n.r.	n.d.	n.d.
3	3d	CHCl ₃	AcONa	80	5 : 1	96
4	3d	CHCl ₃	AcOH	57	4 : 1	95
5	3d	CHCl ₃	-	65	2 : 1	95
6	3d	Toluène	AcONa	50	2 : 1	92
7	3d	DMF	AcONa	<10	n.d.	n.d.
8	3d	MeCN	AcONa	20	3 : 1	97

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,15 mmol, avec 1 éq. de cinnamaldehyde, 1,5 éq. de quinamine **28a**, 1 éq. d'additif et 20% mol. de catalyseur **3** dans 1,5 mL de solvant.

² Le rendement décrit est celui du diastéréoisomère majoritaire.

³ Les rapports diastéréoisomériques sont établis par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

⁴ Les excès énantiomériques sont établis par HPLC chirale à partir du diastéréoisomère majoritaire.

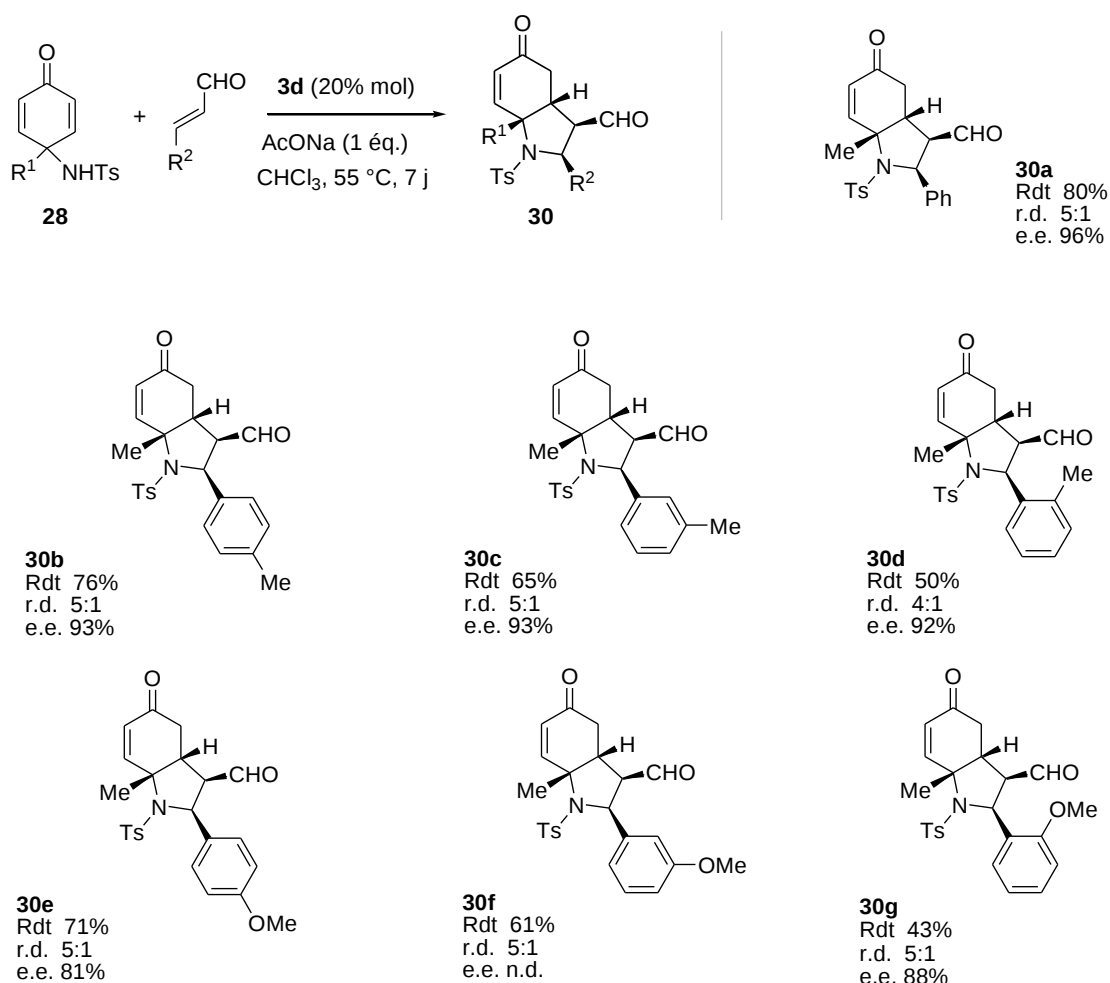
A partir du cinnamaldehyde, divers catalyseurs de la famille des diarylprolinols silylés **3** ont été testés (entrées 1-3). Si le catalyseur **3a** donne le produit désiré **30a** avec 60% de rendement et 92% d'excès énantiomérique pour le diastéréoisomère majoritaire (entrée 1), il n'y a aucune réaction si l'on remplace les groupements phényles du catalyseur par des groupements 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (entrée 2). Par ailleurs, la réaction est lente, durant plusieurs jours. Or, il a été démontré que le groupement protecteur TMS du catalyseur de Hayashi-Jørgensen est progressivement hydrolysé au cours du temps.¹¹⁶ L'utilisation d'un groupement plus encombré (i.e. TBS) pourrait empêcher ou ralentir cette dégradation et donc augmenter la stabilité et durée de vie du catalyseur, ainsi que les rendements et excès énantiomériques qui en résultent.⁹² Cela a été en effet le cas et le catalyseur **3d** a permis l'obtention de **30a** avec

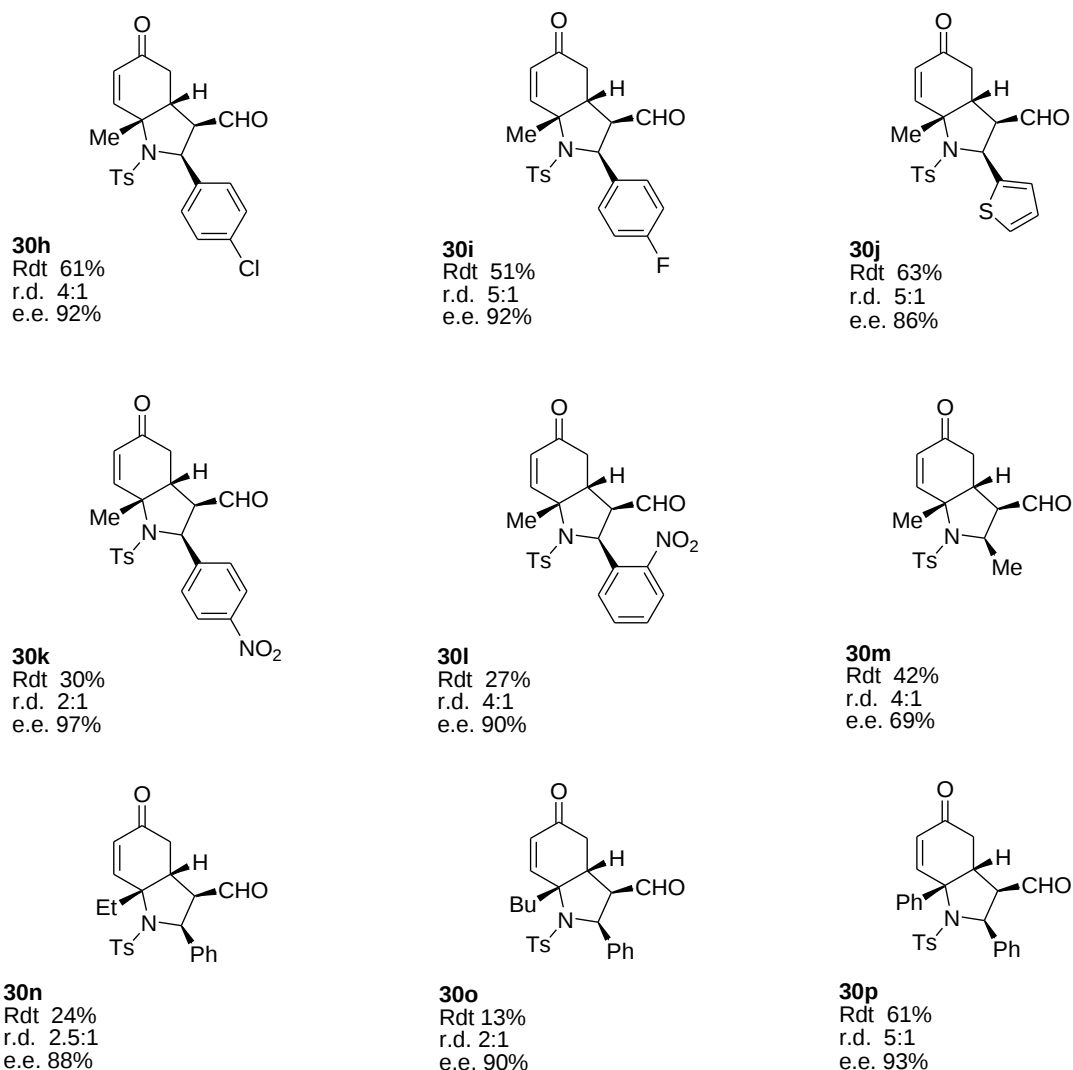
¹¹⁶ Haindl M., Schmid M., Zeitler K., Gschwind R., *RSC Adv.* **2012**, 2, 5941-5943.

80% de rendement et 96% d'excès énantiomérique (entrée 3). La réaction s'effectue aussi en condition acide (entrée 4) mais avec de moins bon rendements. La même observation a été faite lorsqu'aucun additif n'est ajouté dans le milieu réactionnel (entrée 5). Quant à l'influence du solvant (entrée 6-8), le chloroforme reste le meilleur choix : le toluène donne des résultats acceptables (Rdt 50%) mais le DMF ou le MeCN entraînent une chute du rendement.

II.3.d) Généralisation de la méthode

Après avoir déterminé les conditions optimales (tableau 10, entrée 3), nous avons étudié le champ d'application de la méthode quant à la nature des groupements R^1 et R^2 (schéma 88). Par rapport à l'optimisation précédente, les temps de réactions ont été allongés de 3 à 7 jours pour assurer une conversion maximale et les meilleurs rendements possibles.



Schéma 88 : Généralisation de la méthode à divers énales et *p*-quinamines

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la nature du groupement R^2 des aldéhydes α,β -insaturés. La position d'un substituant sur le cycle aromatique s'est montrée être déterminante quant au rendement final, prouvant que la gêne stérique est un facteur majeur influençant la réaction. En effet, à partir des aldéhydes portant respectivement un méthyle et un méthoxy en position *para*, des résultats similaires à ceux pour **30a** sont obtenus, avec une légère diminution de l'excès énantiomérique pour **30e**. Dans les deux cas, la réactivité décroît dans l'ordre *para* > *méta* > *ortho* pour la position des substituants, avec des excès énantiomériques qui restent similaires à l'intérieur de chaque série. Cette réactivité peut s'expliquer par l'augmentation de la gêne stérique à la position β de l'énal, ce qui gêne l'addition nucléophile de la *para*-quinamine **28a**. Les aldéhydes possédant un substituant

halogéné ont donné les produits hydroindoliques correspondant **30h** et **30i** avec 61% et 51% de rendement respectivement, de bons rapports diastéréoisomériques et d'excellentes énantiosélectivités. Par contre, une chute en réactivité (Rdt 27-30%) est observée pour les énales possédant un groupement nitro désactivant sur le cycle aromatique. La réaction est applicable aux groupements R^2 hétérocycliques, comme le montre le produit **30l**, obtenu avec 63% de rendement et 86% d'excès énantiomérique. La réactivité peut aussi être étendue à des énales portant un groupement aliphatique à la place d'un groupement aromatique, si ce n'est avec de moins bons résultats : à partir du crotonaldéhyde, l'hydroindole **30m** correspondant n'est obtenu qu'avec 42% de rendement et 69% d'excès énantiomérique.

Concernant les modifications sur la *p*-quinamine **28**, une chute du rendement est observée lorsque la chaîne aliphatique R^1 est allongée, due à l'augmentation de la gêne stérique, comme dans le cas de la variation de la position des substituants sur le cycle aromatique des diénals. Lorsque l'on remplace la quinamine **28a** par **28b** puis **28c**, le rendement diminue à 24% (**30n**) et 13% (**30o**), en conservant de très bons excès énantiomériques (respectivement 88 et 90%). Par contre, si la chaîne aliphatique est remplacée par un groupement phényle, le produit **30p** est obtenu avec 61% de rendement et 93% d'excès énantiomérique.

Les composés obtenus ne se séparent pas de façon satisfaisante en HPLC chirale et la détermination des excès énantiomériques directement sur ces produits n'a pas pu être effectuée. Pour palier à ce problème, une réaction de Wittig avec le $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ dans le DCM a été effectuée sur chaque produit **30** purifié (schéma 89). Comme la réaction n'ajoute aucun centre stéréogène au composé et n'offre aucune possibilité d'épimérisation supplémentaire, ces composés possèdent le même excès énantiomérique que les bicycles **30** dont ils sont issus. C'est donc sur ceux-ci que les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC chirale.

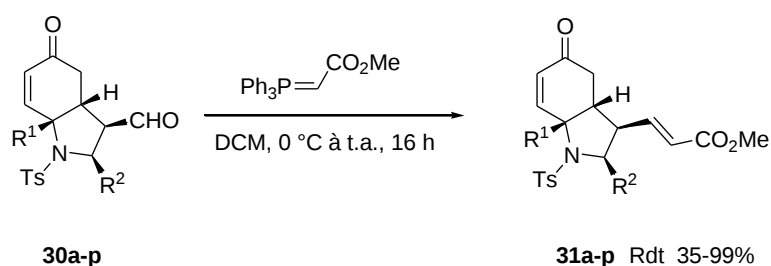


Schéma 89 : Réaction de Wittig sur les produits hydroindoliques obtenus

Pour illustrer le potentiel synthétique des structures bicycliques obtenues, une transformation chimiosélective supplémentaire a été réalisée en plus de l'oléfination de Wittig. L'hydrogénation de **30a** par le palladium sur charbon dans le méthanol fournit le perhydroindole **32** avec un rendement de 79% (schéma 90).

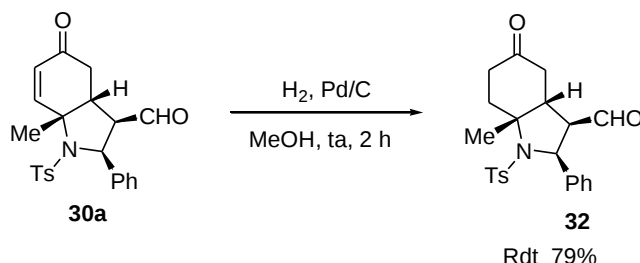


Schéma 90 : Hydrogénation de 30a

D'un point de vue synthétique, la préparation *in situ* des aldéhydes α,β -insaturés de départ est une stratégie intéressante, en raison de leur stabilité relative et leur possible dégradation au fil du temps. C'est dans ce but que notre stratégie de désymétrisation a été combinée à une oxydation aérobie métallocatalysée des alcools allyliques correspondants, via une séquence multicatalytique (schéma 91).

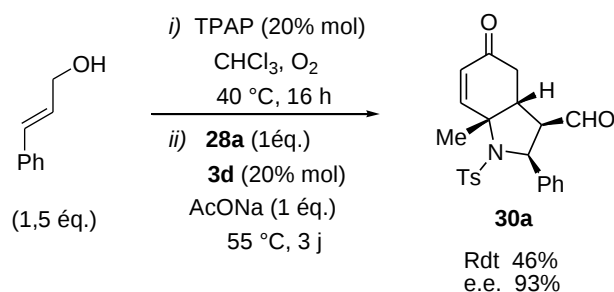


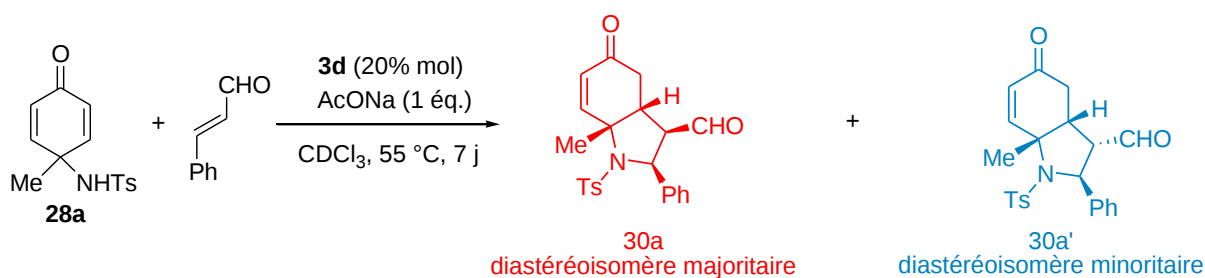
Schéma 91 : Séquence multicatalytique à partir de l'alcool cinnamique

L'oxydation de l'alcool cinnamique en présence de perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) et d'O₂ produit le *trans*-cinnamaldéhyde correspondant qui est converti *in situ* en **30a** avec 46% de rendement et 93% d'ee après l'ajout ultérieur de la para-quinamine **28a**, du catalyseur **3d** et d'acétate de sodium.

II.3.e) Étude mécanistique

Afin de mieux comprendre le mécanisme, un suivi cinétique de la réaction a été effectuée par analyse RMN ^1H . La réaction étudiée est effectuée à partir du cinamaldéhyde et de la quinamine tosylée **28a** dans les conditions optimisées (tableau 10). Les résultats sont décrits ci-dessous (tableau 11).

Tableau 11 : suivi RMN ^1H de la conversion et du rapport diastéréoisomérique



Durée (h)	Conversion (%)	r.d. [30a : 30a'] (%)
1	10	20 : 80
2	18	20 : 80
4	29	50 : 50
6	39	50 : 50
8	44	60 : 40
10	51	63 : 37
12	55	64 : 36
18	68	71 : 29
24	73	71 : 29
30	75	71 : 29
48	79	75 : 25
54	82	75 : 25
72	85	78 : 22
78	87	78 : 22
96	93	80 : 20
102	95	82 : 18
165	99	83 : 17

Les résultats indiquent que 7 jours sont nécessaires pour que la conversion soit totale, bien qu'elle soit déjà à 85% après seulement 3 jours. L'évolution du rapport diastéréoisomérique montre que le diastéréoisomère minoritaire du bicyclic **30a'** est formé préférentiellement pendant les premières heures de réaction alors que le diastéréoisomère majoritaire **30a** ne devient prédominant qu'au bout de 6 heures dans le milieu réactionnel. Nous pouvons donc conclure que le diastéréoisomère minoritaire **30a'** est le produit cinétique et le diastéréoisomère majoritaire **30a** le produit thermodynamique. Sous ces conditions réactionnelles, un équilibre entre les deux produits s'effectue. En effet, lorsque le diastéréoisomère majoritaire **30a** pur est replacé dans les conditions réactionnelles, nous retrouvons après 7 jours le même rapport diastéréoisomérique de 5 : 1 que celui en fin de réaction. Enfin, il est intéressant de noter que le diastéréoisomère minoritaire, une fois isolé et purifié, est instable et se dégrade progressivement. Ceci nous permet d'établir un cycle catalytique possible (schéma 92).

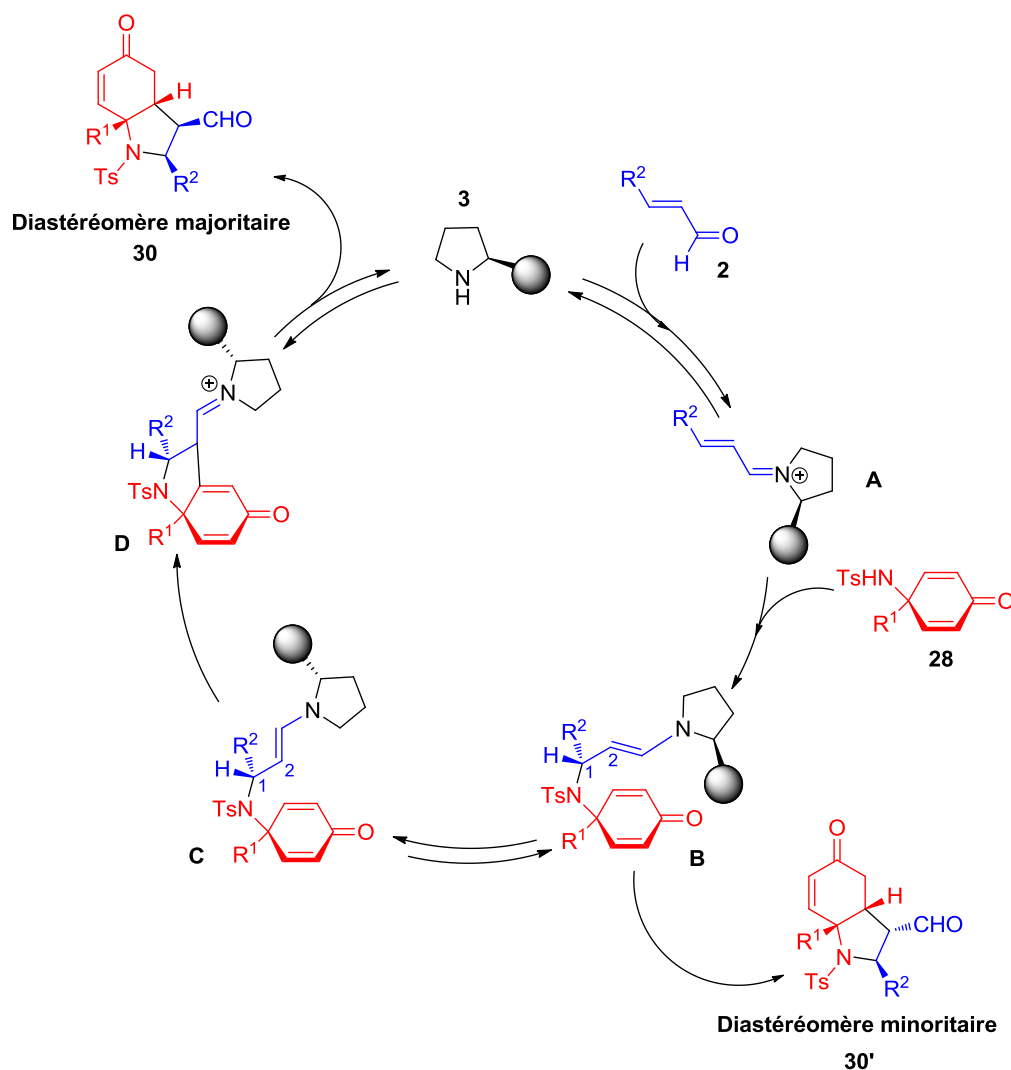


Schéma 92 : Mécanisme supposé de la séquence réactionnelle aminocatalysée

Le cycle catalytique débute par la condensation du catalyseur **3** sur le diénal **2** pour donner l'iminium **A** correspondant sur lequel s'additionne la quinamine **28**, formant l'énamine intermédiaire **B**. Ce dernier peut se cycliser par une addition de Michael de l'énamine sur la cyclohexadiénone pour donner, après libération du catalyseur, le diastéréoisomère minoritaire **30'**. Il est aussi possible qu'avant la cyclisation, l'intermédiaire **B** subisse un changement de conformation par rotation autour de la liaison simple C¹-C² pour donner l'intermédiaire **C**, conformère supposé plus stable du fait de l'éloignement du groupement encombrant porté par le prolinol par rapport au reste de la molécule. La cyclisation se fait alors à partir de l'autre face de l'énamine, formant **D**. Après la régénération du catalyseur, le diastéréoisomère majoritaire **30** est ainsi obtenu.

La structure et configuration relative des diastéréoisomères majoritaire **31a** et minoritaire **31a'** ont été établies par analyses RMN (schéma 93). Celles des autres composés ont été attribuées par analogie.

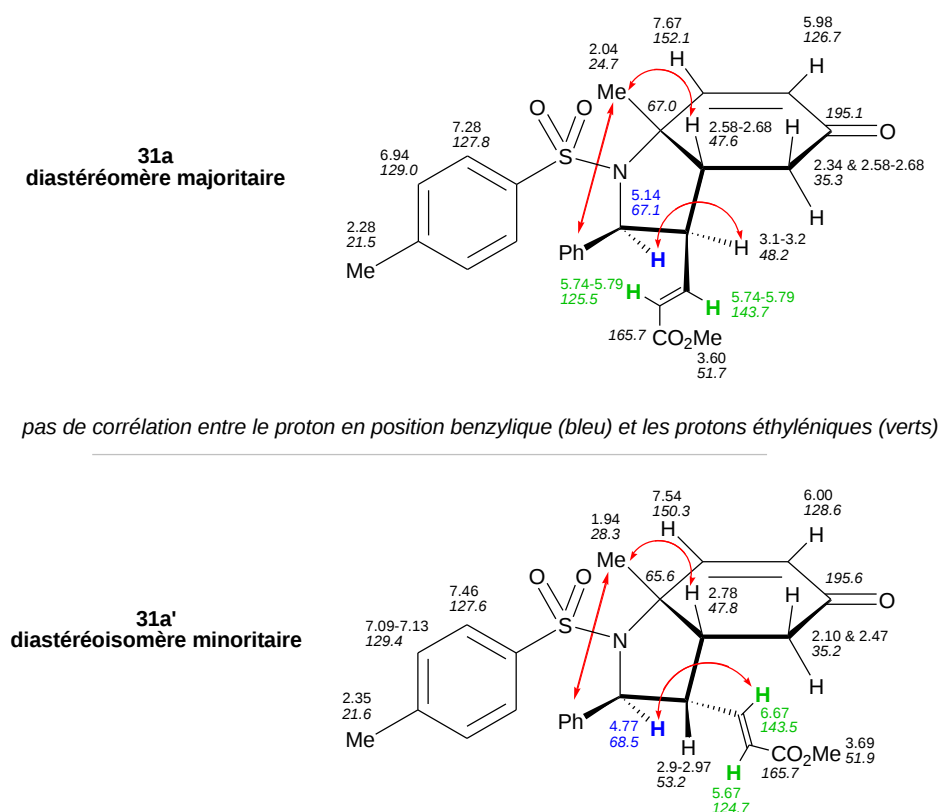


Schéma 93 : Détermination de la configuration relative

Les flèches (rouges) représentent les corrélations établies par RMN NOESY. En particulier, la différence entre les deux diastéréoisomères est la présence ou l'absence de

corrélation entre le proton en position benzylique et les protons éthyléniques : le groupement $\text{HC}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (et donc l'aldéhyde dont il est issu) se trouve donc du même côté du plan que le phényle pour le diastéréomère majoritaire et du côté opposé au phényle pour le minoritaire.

La configuration absolue a été déterminée par comparaison avec les travaux précédents sur les additions d'aza-Michael sur des aldéhydes α,β -insaturés catalysées par des aminocatalyseurs d'Hayashi-Jørgensen, ainsi que les travaux de Johnson et Corbett, dont la stratégie synthétique est similaire à la nôtre (schéma 81).¹⁰⁵

II.4. Extension aux cycles à 6 atomes

Dans le chapitre I, nous avons décrits nos travaux visant à synthétiser des hydrazines cycliques chirales par aminocatalyse énantiosélective. Or, l'introduction d'un groupement azoté supplémentaire sur les quinamines permettrait d'étendre la séquence réactionnelle d'addition d'aza-Michael désymétrisante / cyclisation à la synthèse d'hydrazines cycliques chirales à 6 chaînons (schéma 94). L'emploi d'une hydrazine plutôt qu'une amine pourrait permettre au centre azoté impliqué dans l'addition d'aza-Michael d'être suffisamment réactif pour que la séquence réactionnelle puisse s'effectuer sans la nécessité d'avoir un groupement tosylé sur la quinamine. Les travaux de Wang *et al.* ont montré qu'une addition d'aza-Michael bimoléculaire peut s'effectuer lorsque l'hydrazine porte des groupements Boc,¹¹⁷ plus faciles à couper, ce qui serait un avantage non négligeable quant à l'intérêt des polycycles formés.

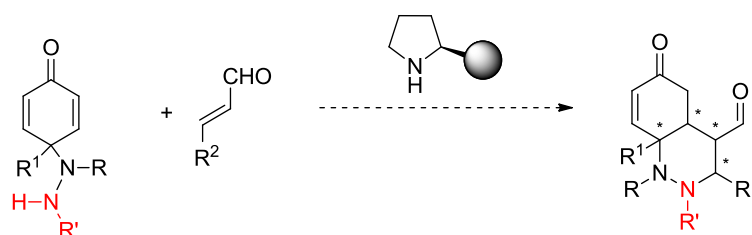


Schéma 94 : Extension aux bicycles comportant un motif hydrazine

Pour synthétiser les motifs cyclohexadiénone portant une hydrazine, divers essais ont été effectués à partir de quinamines protégées ou même de quinol, en s'inspirant des travaux du

¹¹⁷ Geng Z.-C., Chen J., Li N., Huang X.-F., Zhang Y., Zhang Y.-W., Wang X.-W., Beilstein J. Org. Chem. **2012**, 8, 1710-1720.

groupe de Harris¹¹⁸ (schéma 95) : le groupement XH du motif cyclodiénone est déprotoné par l'hydruure de sodium à 60 °C pendant 1 heure. Le milieu est alors refroidi à 0 °C et la *O*-(4-nitro-benzoyl)-hydroxylamine est introduite dans la solution. La réaction est laissée se rétablir à température ambiante sous agitation pendant 2 heures.

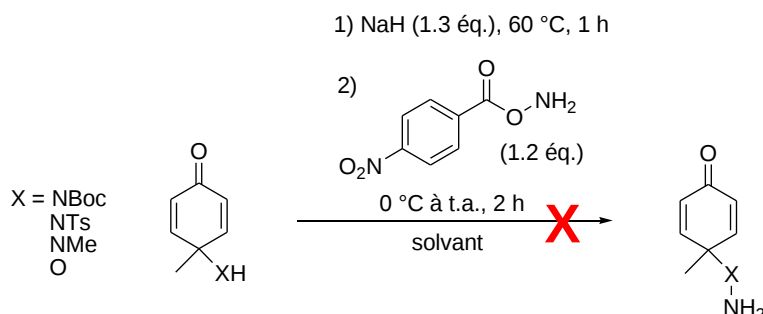


Schéma 95 : Première stratégie : utilisation de l'*O*-(4-nitro-benzoyl)-hydroxylamine

Malheureusement le produit désiré n'a pas été obtenu, malgré plusieurs modifications des conditions réactionelles, telles que la nature du solvant, le nombre d'équivalents de base ajoutés, la température, la durée de réaction ou encore de la nature du groupement X.

Une seconde tentative a été effectuée dans l'optique d'obtenir les aza *p*-quinamines directement à partir des phénols en une seule étape désaromatisante (schéma 96). Nous avons ainsi essayé de désaromatiser le 4-éthylphénol en présence de TsNHNHTs et de PIDA (ou PIFA), sans succès non plus.

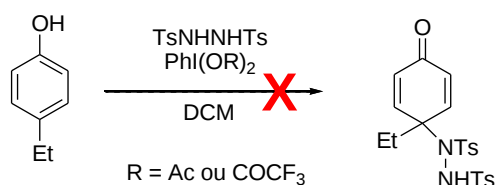


Schéma 96 : Deuxième stratégie : utilisation de TsNHNHTs

La troisième solution envisagée s'effectue à partir de la *p*-quinamine libre, dont la synthèse résulte de la déprotection de la quinamine **29** à température ambiante en présence de TFA (20 équ.) dans le DCM (rapport volumique DCM/TFA : 2/1) pendant 1 heure. Nous avons

¹¹⁸ Andrews D. *et al.*, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5805-5816.

émis l'hypothèse que la quinamine libre en présence de TsONHTs et d'une base donnerait l'hydrazine désirée (schéma 97).

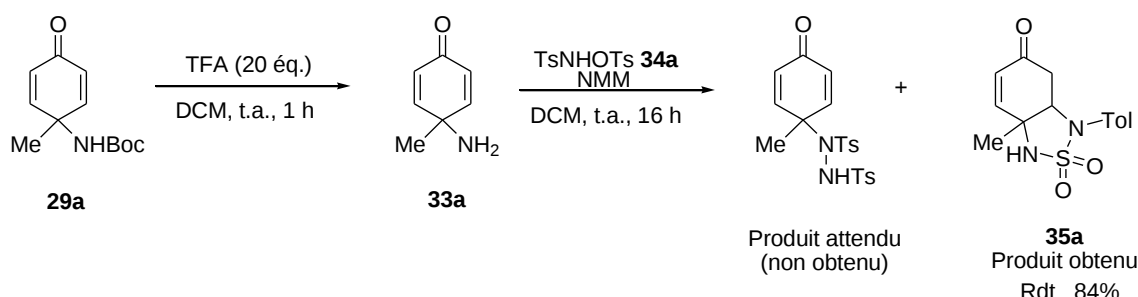


Schéma 97 : Troisième stratégie : utilisation de TsONHTs

Cette réaction n'a pas eu lieu, mais nous avons obtenu un produit cyclique **35a** possédant une fonction sulfamide, ouvrant la voie vers une nouvelle méthode de synthèse simple et efficace pour la formation de sulfamides non symétriques, que nous étudierons dans le chapitre suivant.

III. Conclusion

En conclusion, nous avons décrit ici le premier exemple de désymétrisation intermoléculaire aminocatalysée de *para*-quinamines pour la formation de motifs hydroindoliques énantioenrichis, présents dans certains alcaloïdes. 16 exemples d'hydroindoles ont été préparés (Rdt 13-80%) avec des excès énantiomériques variant de 69 à 97%. Quelques points intéressants de cette transformation incluent la création de quatres centres stéréocontrôlés contigus, dont un quaternaire, et la compatibilité de la réaction avec une séquence multicatalytique. L'extension de cette méthode à des cycles à 6 n'a pu être développée, due à l'impossibilité de synthétiser les substrats de départ. Cela nous a tout de même permis d'étudier une méthode de synthèse de sulfamides non symétriques.

Nous avons ainsi développé de nouvelles méthodes combinant des transformations synthétiques aminocatalysées avec la désaromatisation ou la désymétrisation. Ces méthodes permettent la formation de polycycles chiraux avec d'excellents excès énantiomériques à partir de composés simples et plans, de façon rapide et efficace.

Chapitre IV

**De la synthèse de sulfamides
à la formation stéréosélective de polycycles**

I. Introduction

I.1. Importance des motifs sulfamides

La première synthèse de sulfamides a été réalisée par Regnault en 1838 par réaction du chlorure de sulfuryle avec de l'ammoniac.¹¹⁹ Le grand nombre de publications qui ont suivi cette découverte porte sur divers aspects de la chimie des sulfamides tels que le développement de nouvelles stratégies synthétiques, l'étude des propriétés physiques ou encore les applications potentielles des sulfamides.¹²⁰ Par la nature même de leur structure et leur agencement électronique, les sulfamides sont d'intéressants bioisostères d'amides, d'urées, de thiourées, de carbamates ou de sulfonamides.¹²¹ Le motif sulfamide est présent dans de nombreux produits pharmaceutiques tels que le Doripenem, antibiotique à large champ d'action, et le Macitentan, utilisé comme traitement contre l'hypertension pulmonaire artérielle (figure 9).

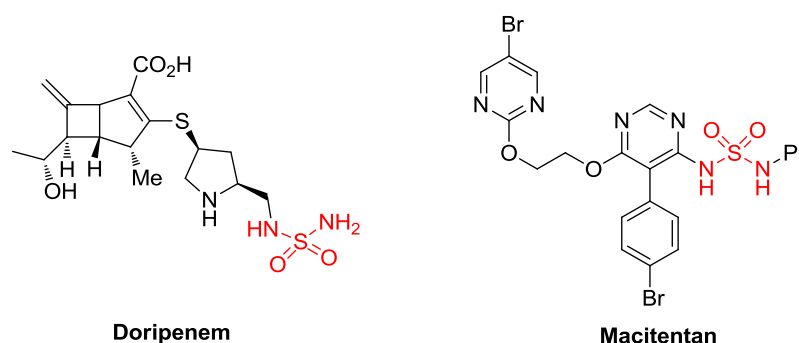


Figure 9 : Les fonctions sulfamides dans les composés thérapeutiques

¹¹⁹ Audrieth L., Sveda M., Sisler H., Butler M., *Chem. Rev.* **1940**, 26, 49-95.

¹²⁰ Spillane W., Malaubier J.-B., *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2507-2586.

¹²¹ *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4th edn., (Eds. : Wermuth C., Aldous D., Raboisson P., Rognan D.), Academic Press, London, **2015**.

Outre le domaine pharmaceutique, les fonctions sulfamides se retrouvent dans les molécules à auto-assemblage,¹²² les peptides,¹²³ les polymères,¹²⁴ les ligands,¹²⁵ les auxiliaires chiraux,¹²⁶ et les organocatalyseurs.^{127,128,129} Quelques exemples de ces nombreuses applications sont rapportés ci-dessous.

Un polymère à base de sulfamides a été décrit pour la première fois en 2006 par le groupe de Rudkevich (Figure 10).¹²⁴ Les nombreuses liaisons hydrogènes intermoléculaires N-H·····O=S donnent au matériau des propriétés intéressantes (porosité, stabilité, etc.).

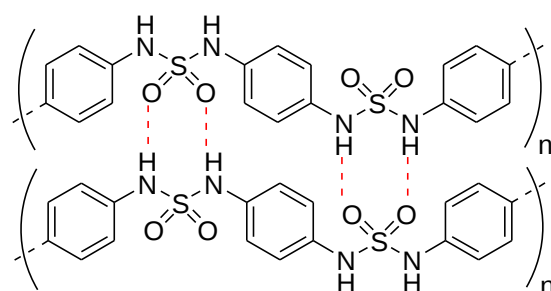


Figure 10 : Polymère à base de sulfamides

Les sulfamides ont aussi été employés comme ligands : en 2002, Boncella *et al.* ont décrit la synthèse en conditions douces et l'analyse structurale d'un nouveau complexe de tantale portant un sulfamide (schéma 98).¹²⁵ Le complexe généré présente une géométrie bipyramidale trigonale, déformée par le ligand sulfamide qui occupe un site axial et un site équatorial.

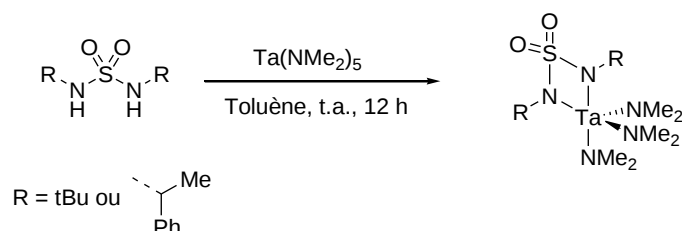


Schéma 98 : Les fonctions sulfamides en tant que ligands

¹²² Kabashima S.-I., Kageyama M., Okano T., Yoshikawa I., Araki K., *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, *408*, 107-112.

¹²³ Gopinath P., Ramkumar V., Muraleedharan K., *CrystEngComm* **2014**, *16*, 10371-10375.

¹²⁴ Leontiev A., Rasika Dias H., Rudkevich D., *Chem. Commun.* **2006**, 2887-2889.

¹²⁵ Mills R., Doufou P., Abboud K., Boncella J., *Polyhedron* **2002**, *21*, 1051-1055.

¹²⁶ Lu T., Lu C., Nie J., Chen Z., Yang G., *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 61-66.

En 2015, le groupe de Lu a utilisé des sulfamides cycliques, fixés sur polymère, comme auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique d'aldols (schéma 99).¹²⁶ Fixer l'auxiliaire **A** sur une résine permet de faciliter les étapes de purifications entre chaque réaction et de recycler l'auxiliaire à la fin de la séquence multi-étape. La première étape est la substitution du chlore par l'auxiliaire chiral en présence d'une base. L'aldolisation énantiosélective peut alors s'effectuer. Après coupure de l'auxiliaire chiral, l'aldol énantioenrichi **B** est obtenu avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Pour R = Ph, l'auxiliaire chiral a été recyclé 3 fois avec seulement une légère diminution du rendement (passant de 83% à 75% après 4 séquences) et sans perte d'énantiosélectivité (e.e. 99%).

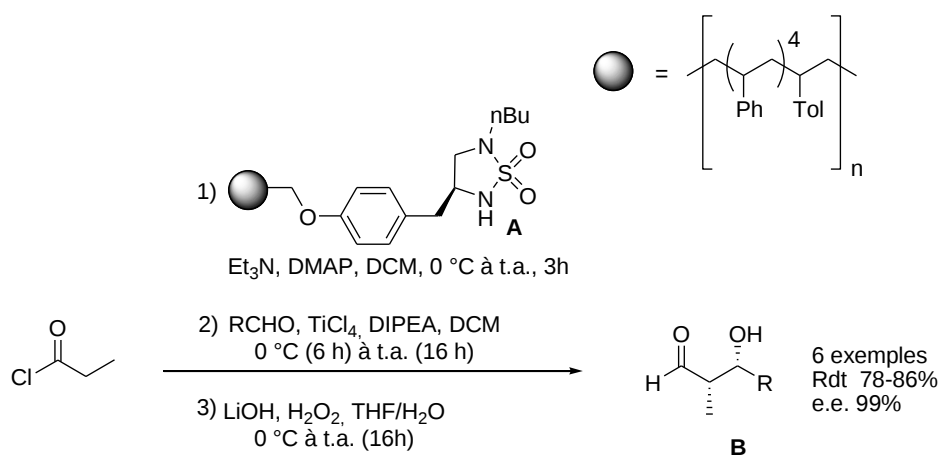


Schéma 99 : Les fonctions sulfamides en tant qu'auxiliaires chiraux

Un exemple dans lequel les sulfamides sont utilisés comme organocatalyseurs a été décrit par le groupe de Chan en 2009. Il a rapporté une addition de Michael organocatalysée par un dérivé sulfamide entre un aldéhyde et une nitrooléfine aromatique (schéma 100).¹²⁷

¹²⁷ Zhang X.-J., Liu S.-P., Li X.-M., Yan M., Chan A., *Chem. Commun.* **2009**, 833-835.

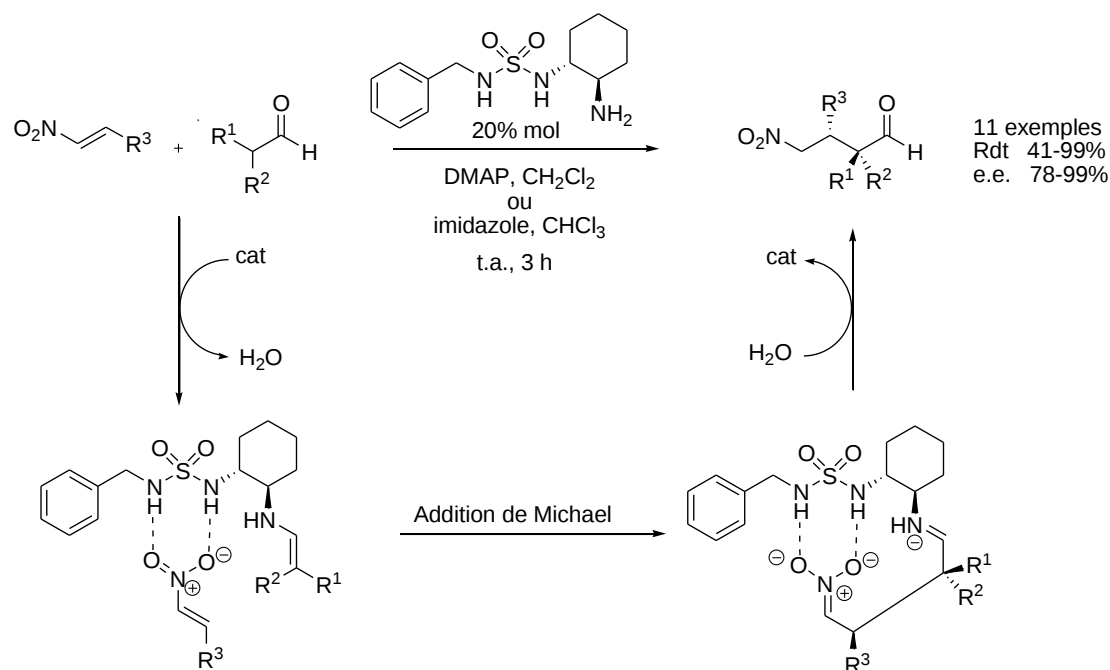


Schéma 100 : Les sulfamides comme organocatalyseurs dans l'addition de Michael sur les nitrooléfines

Le catalyseur bifonctionnel permet l'activation de la nitrooléfine et de l'aldéhyde, fixant l'approche des deux substrats et, par conséquent, la stéréochimie qui résulte de l'addition de Michael. Le produit est obtenu avec, en général, de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Cette stratégie a été étendue aux cétones acycliques la même année par le groupe de Yan¹²⁸ (10 exemples, 38-73% de rendement, 66-84% d'ee) et aux cétones cycliques en 2011, par le groupe de Xiao¹²⁹ (15 exemples, 89-96% de rendement, rapport diastéréoisomérique 92:8 à 99:1, 83-95% d'ee).

I.2. Méthodes de synthèse

Toutes ces propriétés intéressantes ont incité les chimistes à développer des stratégies générales pour la formation des liaisons S-N des sulfamides. Nous allons différencier deux

¹²⁸ Liu S.-P., Zhang X.-J., Lao J.-H., Yan M., *Arkivoc* **2009**, 268-280.

¹²⁹ Chen J.-R., Fu L., Zou Y.-Q., Chang N.-J., Rong J., Xiao W.-J., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5280-5287.

méthodes de synthèse, en décrivant d'abord celles qui mènent à des sulfamides symétriques pour poursuivre sur les méthodes produisant des sulfamides non symétriques.

I.2.a) Synthèse de sulfamides symétriques

En 1981, le groupe de Murphy établit une synthèse de sulfamides symétriques à partir d'amines et de réactifs fortement électrophiles SO_2XY ($\text{X}, \text{Y} = \text{Cl}$ et/ou F). Si la méthode donne de bons rendements pour les amines primaires, elle donne difficilement accès aux sulfamides à partir d'amines plus encombrées, telles que les amines secondaires (pipéridine). De plus, dans tous les cas, le produit est obtenu sous forme de mélange de sulfamides et d'halogénures d'ammonium ou de sulfamoyle, nécessitant donc un large excès d'amine pour favoriser l'obtention du produit désiré.¹³⁰ En 2006, Rudkevich *et al* ont montré que l'utilisation de dioxyde de soufre en présence de diiode est une méthode plus pratique pour la préparation de sulfamides (schéma 101).¹²⁴

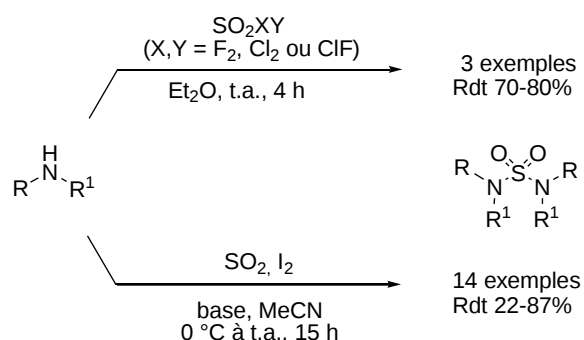


Schéma 101 : Synthèse de sulfamides symétriques

La combinaison SO_2 / I_2 permet de synthétiser des sulfamides à partir d'amines primaires aromatiques, principalement des dérivés d'aniline, dans l'acétonitrile en présence de base (TEA ou pyridine) pendant 15 heures.¹²⁴ La réaction donne de bons résultats avec les anilines substituées, que ce soit avec des groupements électrodonneurs ou attracteurs. Une baisse du rendement est toutefois observée lors de l'utilisation d'amines trop

¹³⁰ Padma D., Subrahmanya Bhat V., Vasudeva Murthy A., *J. Fluorine Chem.* **1981**, 20, 425-437.

électroappauvries (*p*-nitroaniline), d'amine hétérocycliques (2-aminopyridine) ou plus encombrées (1-naphtylamine). Cette méthode est aussi utilisée par le groupe de Willis en 2011,¹³¹ en utilisant comme base le DABCO et en diminuant le temps de réaction à 2 heures seulement, pour des rendements similaires. Cette stratégie ne permet néanmoins pas de préparer des sulfamides substitués non symétriques qui possèdent parfois de meilleures activités biologiques que leurs analogues symétriques.¹³²

I.2.b) Synthèse de sulfamides non symétriques

Une méthode très utilisée permettant la synthèse de sulfamides non symétriques est la réaction entre une amine et un chlorure de sulfamoyle **B** en présence de TEA (schéma 102).¹³³ Les chlorures de sulfamoyle **B** sont le plus souvent formés in situ à partir d'alcool et d'isocyanate de chlorosulfonyl **A**. Ils sont ensuite mis en présence d'amine et de base pour générer les sulfamides **C** correspondants. Par exemple, en 1996, le groupe de Montero a décrit l'utilisation de cette méthode de synthèse, avec de très bons rendements (schéma 102). En 2005, Fuchs et Ghassemi ont utilisé cette méthode sous activation micro-ondes, diminuant le temps de réaction à 5 minutes.¹³⁴

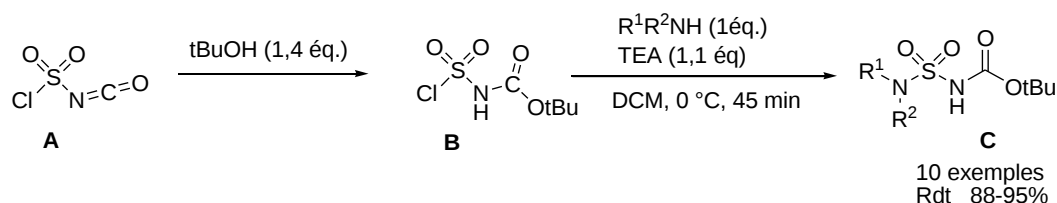


Schéma 102 : Synthèse de sulfamides non symétriques à partir de chlorure de sulfamoyle

¹³¹ Woolven H., González-Rodríguez C., Marco I., Thompson A., Willis M., *Org. Lett.* **2011**, 13, 4876-4878.

¹³² Schaal W., Karlsson A., Ahlsén G., Lindberg J., Andersson H., Danielson U., Classon B., Unge T., Samuelsson B., Hultén J., Hallberg A., Karlén A., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 155-169.

¹³³ (a) Boufas W., Dupont N., Berredjem M., Berrezag K., Becheke I., Berredjem H., Aouf N.-E., *J. Med. Struct.* **2014**, 180-185; (b) Bolli M. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7849-7861; (c) Guo C., Dong L., Kephart S., Hou X., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2909-2913; (d) Gavernet L., Barrios I., Cravero M., Bruno-Blanch L., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5604-5614; (e) Abdaoui M., Dewynter G., Aouf N., Favre G., Morère A., Montero J.-L., *Bioorg. med. Chem.* **1996**, 4, 1227-1235.

¹³⁴ Ghassemi S., Fuchs K., *Molecular Diversity* **2005**, 9, 295-299.

La synthèse de sulfamides via le chlorure de sulfamoyle est aussi limitée par la nature de l'amine : l'amine employée doit être primaire ou, si elle est secondaire, peu encombrée. Pour développer des synthèses plus efficaces et aux conditions réactionnelles plus douces, de nouveaux réactifs soufrés porteurs de groupements partants ont été impliqués dans la préparation de sulfamides non symétriques.¹³⁵

Dès 1992, le groupe de Chung a établi une méthode alternative (schéma 103) utilisant le sulfate de catéchol **A**.^{135a} Une substitution nucléophile par la première amine en présence de TEA permet l'ouverture du sulfate cyclique **A** pour donner l'ester de sulfamate **B** correspondant. Une seconde substitution par la deuxième amine fournit le sulfamide non symétrique **C** avec d'excellents rendements. Toutefois, la nature des amines utilisées semble ici aussi limiter la réaction : seules des amines primaires suffisamment réactives sont présentées.

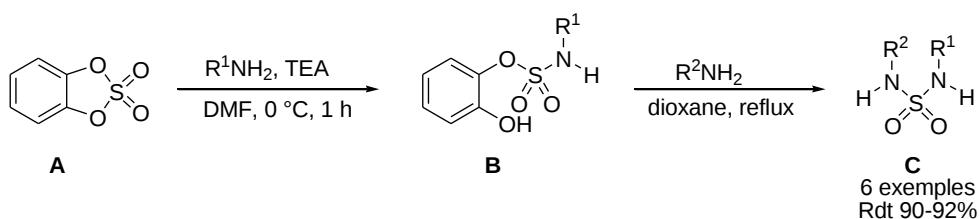


Schéma 103 : Synthèse de sulfamides non symétriques : utilisation du catéchol comme groupement partant

En 2003, Beaudoin *et al.* présentent une stratégie de double activation / substitution pour obtenir les sulfamides (schéma 104).^{135b} Partant du sulfonyldiimidazole **A**, une double activation en présence de triflate de méthyle permet la formation des sulfamides non symétriques avec de bons rendements dans l'ensemble. Le triflate de méthyle permet la méthylation de l'imidazole, formant ainsi le triflate d'imidazolium, bon groupement partant. Une substitution nucléophile par la première amine peut ensuite s'effectuer, formant l'intermédiaire sulfamate **B**. La séquence d'activation / substitution nucléophile est alors répétée pour former le sulfamide final **C**. Par ailleurs, si cette méthode permet l'accès à des

¹³⁵ (a) Borghese A., Antoine L., Van Hoeck J., Mockel A., Merschaert A., *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 770-775; (b) Beaudoin S., Kinsey K., Burns J., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 115-119; (c) Lee C.-H., Lee M., Lee Y.-H., Chung B., *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 357.

amines plus encombrées, lorsque la seconde amine employée est secondaire, un des deux groupements qu'elle porte (R^3 et R^4) est invariablement un méthyle. De plus, la méthode permet d'utiliser des anilines portant un groupement électroattracteur, comme un ester ou un halogène, avec de bons rendements, mais les anilines trop électroappauvries, par la présence d'un substituant cyano ou nitro, ne génèrent le sulfamide qu'à l'état de traces.

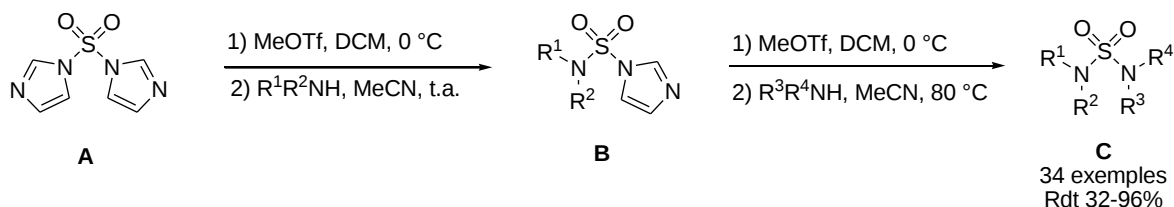


Schéma 104 : Synthèse de sulfamides non symétriques : utilisation d'imidazoles comme groupements partants

En 2006, Le groupe de Borghese utilise une stratégie similaire à celle de Chung, en partant d'un dérivé de sulfamoyloxazolidinone **A** (schéma 105), synthétisé par réaction de l'isocyanate de chlorosulfonyle et de 2-chloroéthanol.^{135c} Une modification de la température permet la substitution séquentielle menant à des sulfamides non symétriques : à basse température, seule la substitution du chlore s'effectue, donnant l'intermédiaire **B**. Une hausse de la température jusqu'au reflux du DCM permet à la seconde substitution de s'effectuer pour former le sulfamide **C**. Cette méthode combine des avantages des deux précédentes : il n'est pas nécessaire d'effectuer des étapes supplémentaires d'activation de groupe partant et la méthode s'applique aussi pour des amines plus encombrées ou électroappauvries (portant un groupement mésyl ou nitro) avec de bons rendements. La première amine ne doit toutefois pas être électroappauvrie pour que la deuxième étape puisse se faire : ceci signifie que les sulfamides obtenus ne peuvent porter qu'une seule amine électroappauvrie.

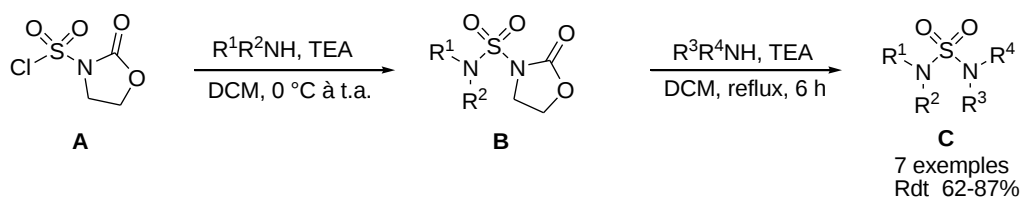


Schéma 105 : Synthèse de sulfamides non symétriques : utilisation d'oxazolidinones comme groupements partants

I.3. Objectif de recherche

Diverses stratégies ont été décrites dans la littérature mais quelques limitations subsistent pour la formation de sulfamides non symétriques, tels que la nature des réactifs ou le nombre d'étapes. A partir de la méthode de synthèse vue à la fin du chapitre III, permettant la formation d'architectures portant un sulfamide cyclique (schéma 97), nous présentons ici une procédure one-pot simple et générale pour préparer des sulfamides non symétriques en une seule étape dans des conditions douces (schéma 106).

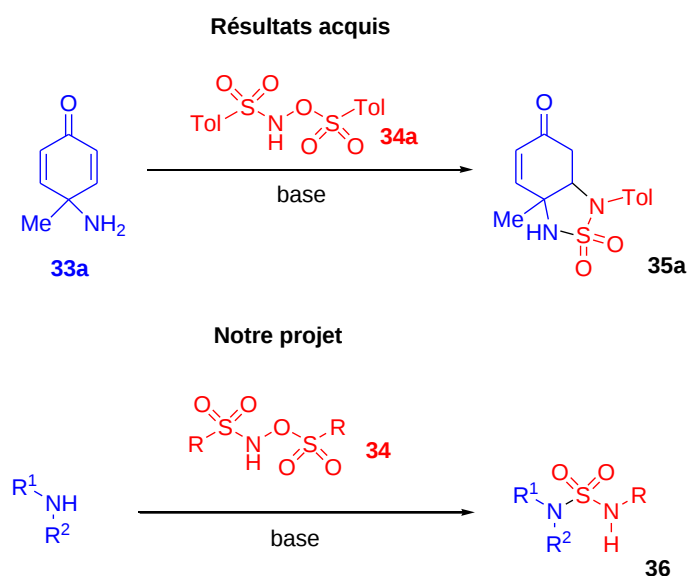


Schéma 106 : Projet de recherche

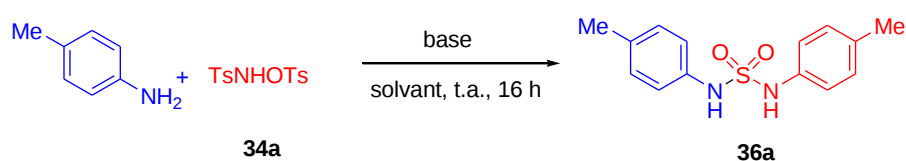
En effet, en présence de base, la *para*-quinamine **33a** forme un sulfamide cyclique **35a** avec le TsONHTs **34a** via une séquence réactionnelle combinant une addition d'aza-Michael avec la formation d'une fonction sulfamide. C'est cette méthode de formation de sulfamide en une seule étape qui sera développée dans ce chapitre.

II. Résultats et discussions

II.1. Optimisation des conditions réactionnelles

L'optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée à partir d'une réaction modèle impliquant la *para*-toluidine (1 éq.) et le TsNHOTs **34a** (1,2 éq.), composé facilement accessible, en présence de base (1,5 éq.). La réaction est agitée à température ambiante pendant 16 heures. Les résultats sont consignés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Optimisation des conditions réactionnelles¹



Entrée	Solvant	Base	Rdt %
1	Acétone	NMM	n.r.
2	EtOAc	NMM	56
3	DMC	NMM	61
4	MTBE	NMM	55
5	CH ₂ Cl ₂	NMM	86
6	CH ₂ Cl ₂	-	10
7	CH ₂ Cl ₂	AcONa	17
8	CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	30
9	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	89

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,5 mmol, avec 1 éq. de *para*-toluidine, 1,2 éq. de TsONHTs **34a** et 1,5 éq. de base dans 2 mL de toluène.

Nous avons commencé l'optimisation en étudiant l'influence du solvant sur la réaction (entrées 1-5). En présence de N-méthylmorpholine (NMM) comme base, le meilleur solvant est le dichlorométhane qui permet d'obtenir le produit désiré avec 86% de rendement (entrée 5), mais la réaction donne aussi de bons rendement avec des solvants moins toxiques,

tels que le diméthyl carbonate DMC (entrée 3) ou le méthyl *tert*-butyl ether MTBE (entrée 4). L'influence de la base a aussi retenu notre attention (entrées 6-9). Sa présence est cruciale au succès de la réaction (entrée 6). Parmi les bases testées, les meilleurs résultats sont obtenus avec la triéthylamine (TEA), qui donne accès au sulfamide **36a** avec 89% de rendement (entrée 9). Par ailleurs, nous avons remplacé le substrat TsNHOTs par le TsNHOAc, mais aucune conversion n'a alors été observée. La réaction donne donc des résultats optimaux dans le DCM en présence de TEA, en partant du TsNHOTs.

II.2. Champ d'application de la méthode

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons étudié l'étendue et les limites de la méthode (schéma 107).

Premièrement, le sulfamide **36b**, issu de l'aniline plutôt que la toluidine, est obtenu avec un meilleur rendement que le sulfamide **36a**. Nous nous sommes alors concentrés sur l'influence de la nature et de la position de substituant sur le cycle aromatique (schéma 107). Les meilleurs résultats sont obtenus à partir de 4-halogénoanilines, qui donnent les produits **36c-g** avec d'excellents rendements. Pour la série bromée (**36e-g**), une légère baisse du rendement est observée en partant de la 2-bromoaniline. Ceci peut être expliqué par une diminution de la réactivité due à l'augmentation de la gêne stérique et un plus fort effet inductif du brome lorsqu'il se trouve en position *ortho*. Une propriété intéressante de la réaction est sa compatibilité avec les amines aromatiques électroappauvries tel que la *p*-nitroaniline et le 4-aminobenzoate d'éthyle, ce qui représentait jusqu'alors une limite potentielle de la synthèse de sulfamides décrits dans la littérature. Les sulfamides correspondants **36h** et **36i** sont synthétisés avec 72% et 75% de rendement respectivement, similaire à celui obtenu pour **36j**, issu d'une aniline électroenrichie. Les amines secondaires, telles que la diphenylamine, peuvent aussi être employées : le produit correspondant **36k** est obtenu avec 45% de rendement. La 2-aminopyridine fournit le sulfamide correspondant **36l** avec un rendement de 55%, un résultat intéressant du fait de la difficulté de mettre en œuvre les amines hétérocycliques pour former des sulfamides jusqu'alors.

En plus des dérivés de l'aniline, les amines aliphatiques sont aussi des substrats appropriés pour la formation de sulfamides : la benzylamine, la *n*-hexylamine et la cyclohexylamine donnent les sulfamides correspondants **36m-o** avec 63%, 80% et 62% de

rendement respectivement. Même la 1-adamantanamine, pourtant stériquement très encombrée, réagit avec le TsONHTs pour former **36p** avec 67% de rendement. Ces résultats confirment l'intérêt synthétique de la réaction, applicable à une large gamme d'amines. La méthode a même été étendue à la *O*-méthylhydroxylamine, formant le composé **36q** avec 71% de rendement. D'autres nucléophiles ont aussi été employés, comme le phénol, donnant **36r** avec 63% de rendement, et le thiol, cette fois sans succès.

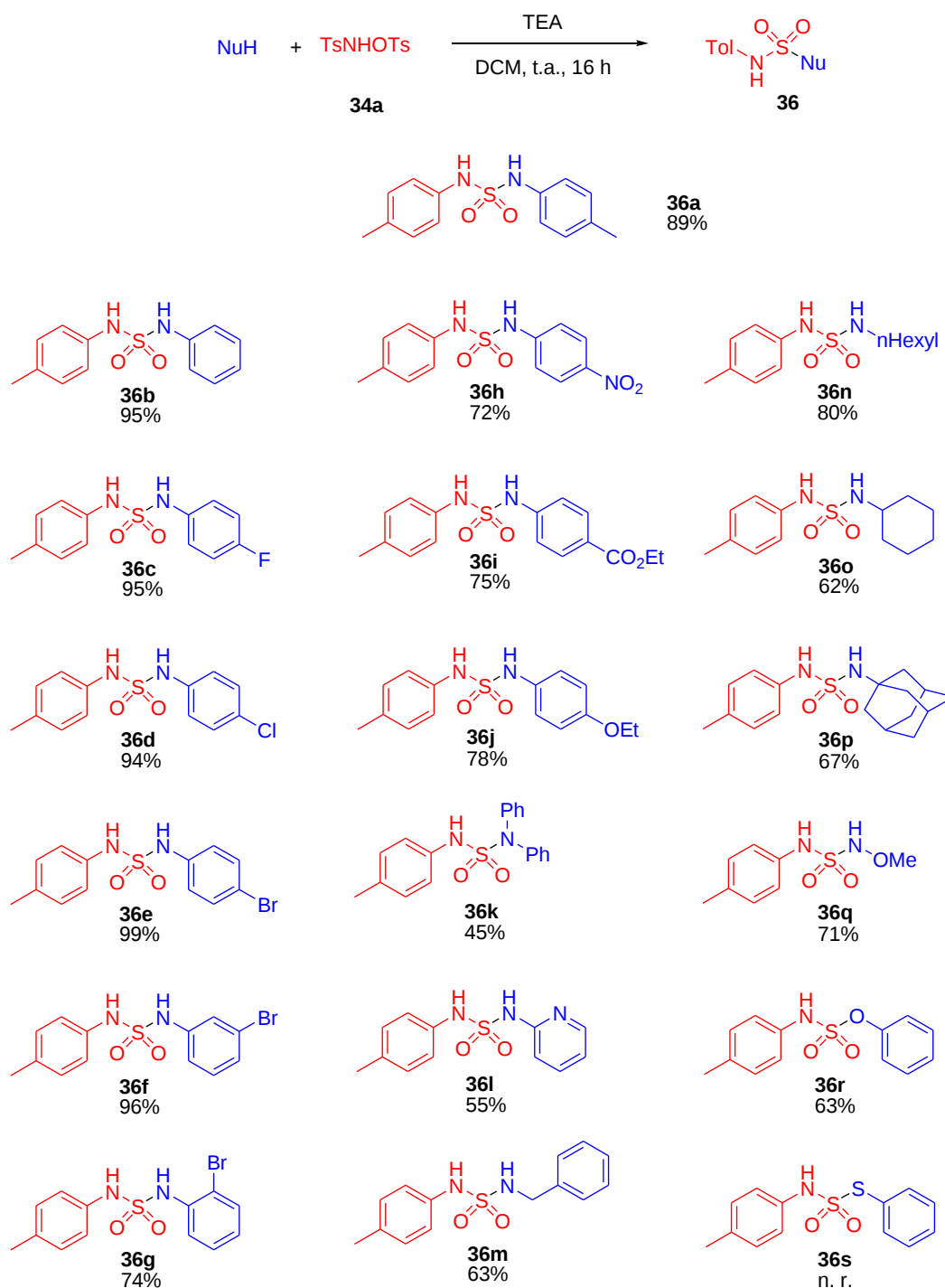


Schéma 107 : Champ d'application : diversification du nucléophile

Après l'influence de la nature de l'amine, nous avons étudié celle de la nature des groupements sur l'hydroxylamine N,O-disubstituée. La synthèse de cette famille de substrat s'effectue en une seule étape, en suivant les travaux de Jørgensen (schéma 108).¹³⁶ L'hydrochlorure d'hydroxylamine est disulfonylé par le chlorure de sulfonyle en présence de DMAP dans la pyridine. La réaction étant exothermique, elle est effectuée à 0 °C pendant une heure, puis laissée à température ambiante pour 4 heures supplémentaires.

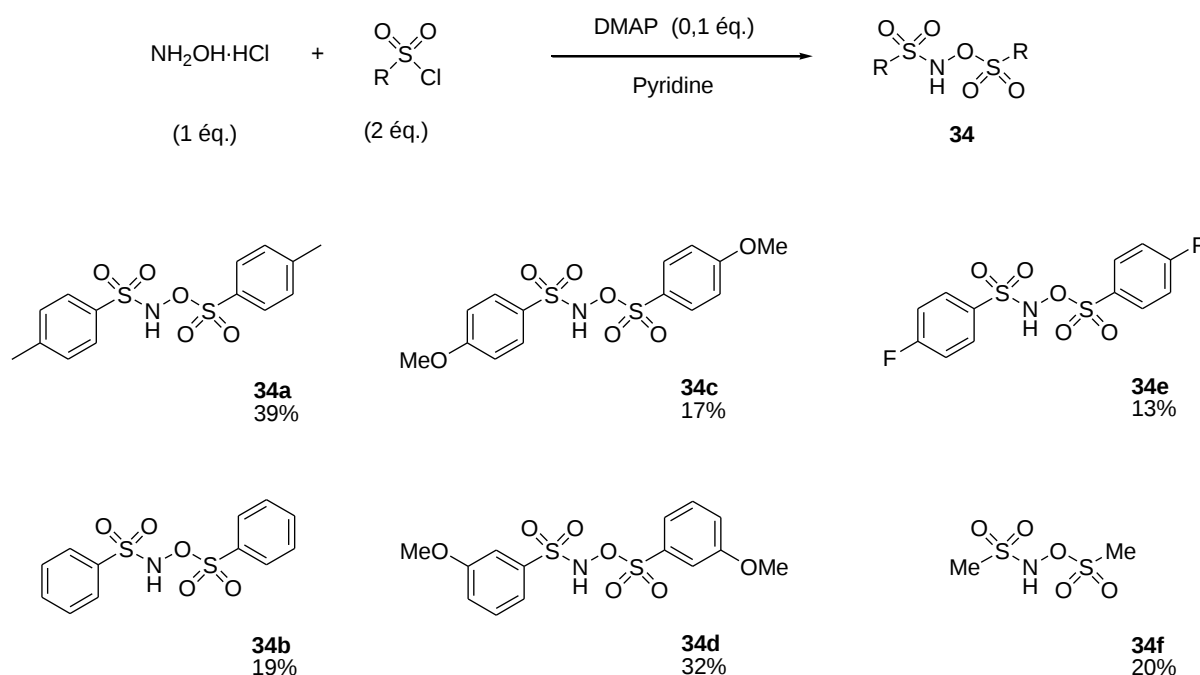


Schéma 108 : Synthèse des dérivés d'hydroxylamine disubstitués

Les six composés obtenus ont certes été générés avec des rendements faibles, entre 13 et 39%, mais la synthèse est rapide et facile à mettre en œuvre, même à grande échelle. Cette stratégie ne permet cependant pas la synthèse de produits portant des substituants électroattracteurs, hormis le fluor, sur le cycle aromatique. En effet, le produit secondaire **37** portant 3 groupements sulfonylés, déjà observé lors des synthèses des produits **34**, devient l'unique produit de la réaction lorsque le substituant sur le cycle aromatique est un groupement halogéné (hormis le fluor), cyano, nitro, ou trifluorométhylé (schéma 109).

¹³⁶ Albrecht L., Jiang H., Dickmeiss G., Gschwend B., Hansen S., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188-9196.

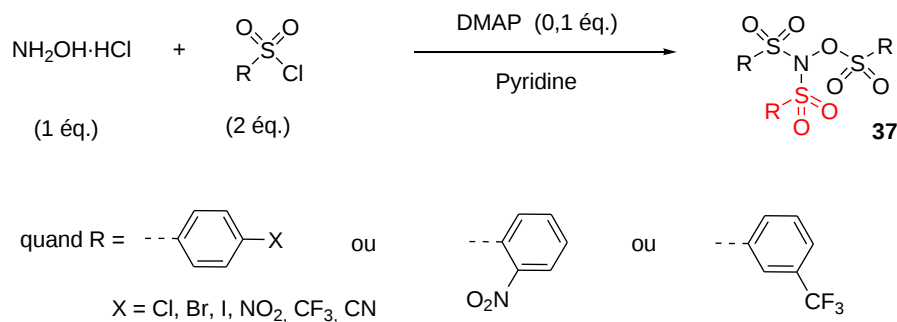


Schéma 109 : Réaction secondaire lorsque R porte un groupement électroattracteur

Pour résoudre ce problème, nous avons donc testé d'autres conditions réactionnelles (schéma 110, voies A et B).

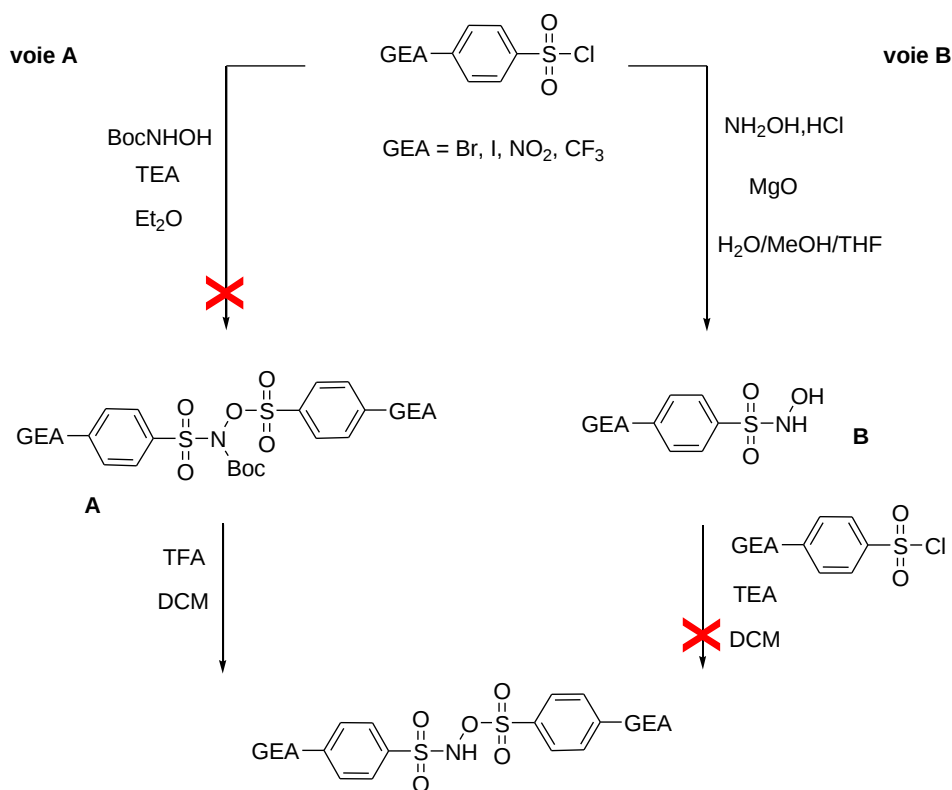


Schéma 110 : Tentatives de synthèse d'hydroxylamines disubstituées portant des groupements électroattracteurs

La voie A implique une sulfonylation entre un chlorure d'arylsulfonyle et la N-Boc-hydroxylamine, suivi d'une déprotection de l'amine par le TFA, selon les travaux de

Maricich et Lwowski.¹³⁷ La trisulfonylation n'est alors plus possible car le groupement protecteur Boc occupe une des positions. Après déprotection au TFA de l'intermédiaire **A**, l'hydroxylamine N,O-disubstituée devrait pouvoir être obtenue. Malheureusement, l'hydroxylamine protégée de départ est alors trop peu réactive et le produit obtenu n'est pas le composé désiré (diarylsulfonylé) mais le mono-arylsulfonylé.

La voie B suit les travaux de Porcheddu *et al.*,¹³⁸ qui utilise des conditions plus douces, notamment avec MgO en tant que base, pour obtenir le sulfonamide. La deuxième étape se déroule dans des conditions classiques de sulfonylation, mais en introduisant seulement un demi équivalent du chlorure d'arylsulfonyle pour limiter la sulfonylation à l'atome d'oxygène et laisser l'amine libre. Malheureusement, la seconde étape ne fournit pas le produit désiré : seul le produit **37**, sulfonylé sur les 3 positions, est observé.

Au regard de ces résultats, seuls les composés **34a-f** ont été testés pour la formation de sulfamide (schéma 111).

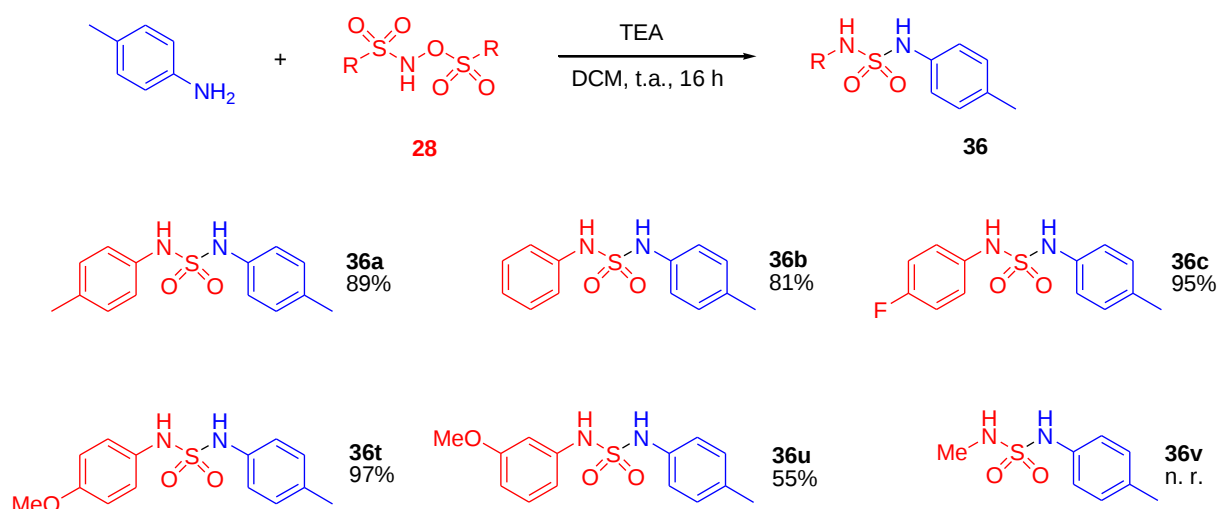


Schéma 111 : champs d'application : diversification des N-hydroxy sulfonamides

La réaction en présence de toluidine et de **28a**, déjà décrite, donne le produit sulfamide **36a** avec 89% de rendement. Nous avons alors modifié le groupement R des hydroxylamines N,O-disubstituées. Lorsque R = Ph, nous obtenons le sulfamide

¹³⁷ Lwowski W., Maricich T., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3630-3637.

¹³⁸ Porcheddu A., De Luca L., Giacomelli G., *Synlett* **2009**, 13, 2149-2153.

correspondant **36b** avec 81% de rendement. L'utilisation de **34f** portant un substituant fluoré permet l'obtention du sulfamide **36c**, identique à celui préalablement synthétisé à partir de TsONHTs et de 4-fluoroaniline, avec un rendement excellent de 95%. La réaction est compatible avec la présence de groupement électrodonneur sur le cycle aromatique : les sulfamides **36t** et **36u** sont obtenus avec respectivement 97 et 55% de rendement. Une limite de la méthode est mise en évidence lorsque le groupement aryle est remplacé par un alkyle : le dérivé méthylé **34f** ne réagit pas et le sulfamide **36v** correspondant n'a pas été obtenu.

Pour étendre la gamme de réactifs potentiels, la réaction de **28a** avec des amines chirales a été envisagée afin de préparer des sulfamides chiraux, potentiels organocatalyseurs (schéma 112). En effet nous avons vu que les sulfamides peuvent jouer le rôle de doubles donneurs de liaisons hydrogène en organocatalyse.^{127,128,129} La réaction de l'hydrochlorure d'ester méthylique de L-phénylalanine **38** avec **28a** en présence de 2,5 éq. de TEA nous a donné le sulfamide **39** avec un rendement de 84% (schéma 112). Les analyses HPLC ne montrent aucune racémisation du centre stéréogène pendant cette transformation. Si des architectures aminées chirales comme le 1,2-diaminocyclohexane¹²⁷ et les motifs pyrrolidinique¹²⁹ ont été utilisés pour la synthèse d'organocatalyseurs chiraux bifonctionnels, nous n'avons trouvé aucune référence rapportant la synthèse de sulfamides à partir d'alcaloïdes 9-amino-(9-deoxy)-*epi cinchona*. Nous avons donc formé le sulfamide chiral **41** à partir de **28a** et de la 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-quinine **39** avec un rendement de 53%.

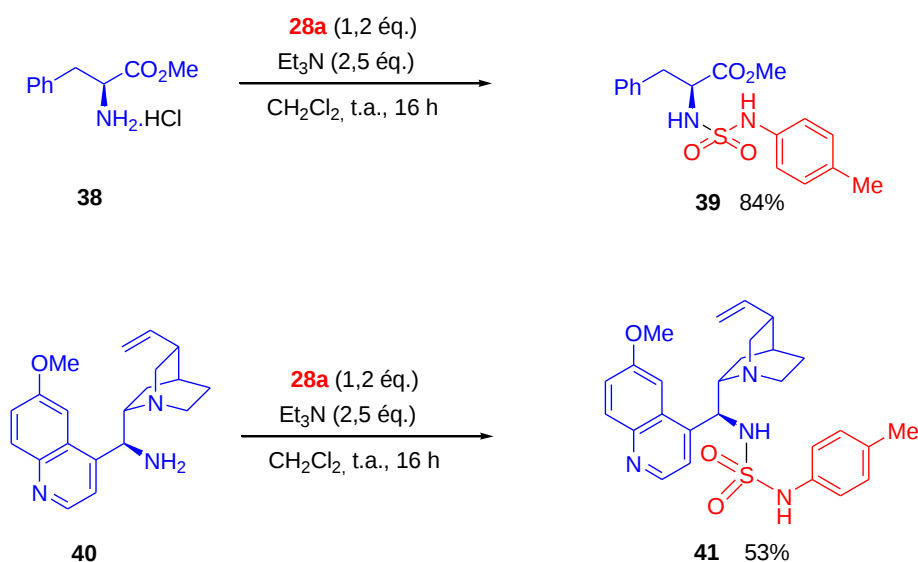


Schéma 112 : Extension de la méthode à la synthèse de nouveaux catalyseurs potentiels

Enfin, nous avons aussi approfondi la réaction entre **28** et la *para*-quinamine, présentée en fin de chapitre précédent (schéma 97, p. 125) et qui nous a permis de découvrir et développer la voie de synthèse de sulfamides présentée ici. Dans ce cas ci, la NMM, utilisée comme base, donne les meilleurs résultats, formant le sulfamide cyclique **35** sans aucune trace de sulfamide acyclique intermédiaire (schéma 113). Nous supposons que la formation de **35** s'effectue d'abord par la formation du sulfamide acyclique, suivi par une addition intramoléculaire d'aza-Michael désymétrisante qui forme le produit bicyclique final.

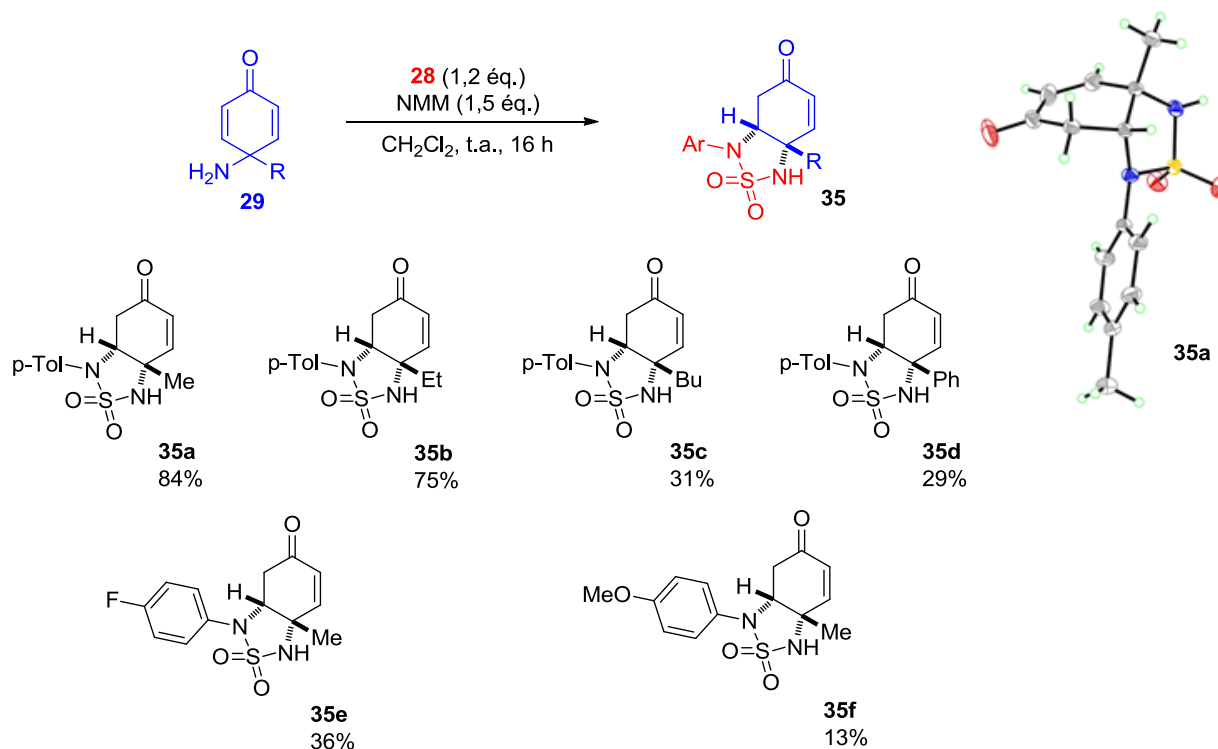


Schéma 113 : synthèse de sulfamides cycliques

La réactivité diminue rapidement avec l'augmentation de l'encombrement du groupement R, en accord avec nos résultats sur l'influence de ce groupement pour la formation de motifs hydroindoles à partir de *p*-quinamines, vue dans le chapitre III (schéma 88, p. 117). Si **35a** (R = Me) et **35b** (R = Et) sont obtenus avec de bons rendements, les produits possédant un groupement R = Ph (**35c**) ou nBu (**35d**) donnent des rendements modestes. De plus, la présence d'un substituant, électrodonneur ou attracteur, sur le cycle aromatique porté par le sulfamide entraîne aussi une baisse du rendement. Par ailleurs, la structure et la stéréochimie de ces produits ont été confirmées lors de l'analyse d'un monocristal de **35a** par diffraction aux rayons X.

II.3. Etudes mécanistiques

Les travaux de Lwowski et Scheiffele décrivent en 1965 un exemple similaire au notre,¹³⁹ dans lequel la triéthylamine déprotone l'hydroxylamine N,O-disubstituée, qui réagit lors d'une seconde étape avec l'aniline pour former le sulfamide avec 77% de rendement *via* un réarrangement de type Lossen (schéma 114).

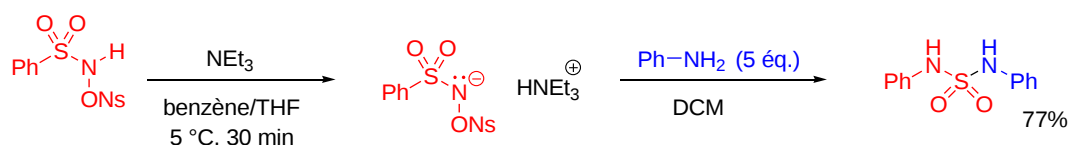


Schéma 114 : Mécanisme supposé par Lwowski et Scheiffele en 1965

Dans notre cas, nous supposons que la déprotection est directement suivie par le réarrangement de type Lossen, formant l'intermédiaire N-sulfonylimine. L'amine peut alors venir s'additionner sur cet intermédiaire très réactif pour former le sulfamide correspondant (schéma 115).

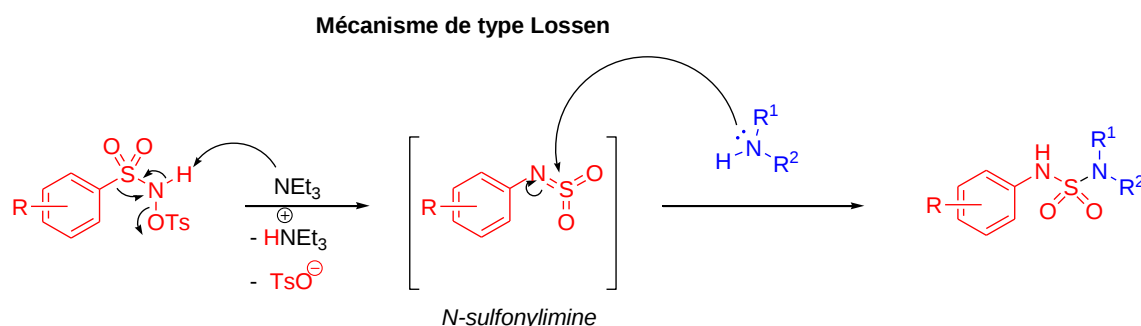


Schéma 115 : Mécanisme de type Lossen

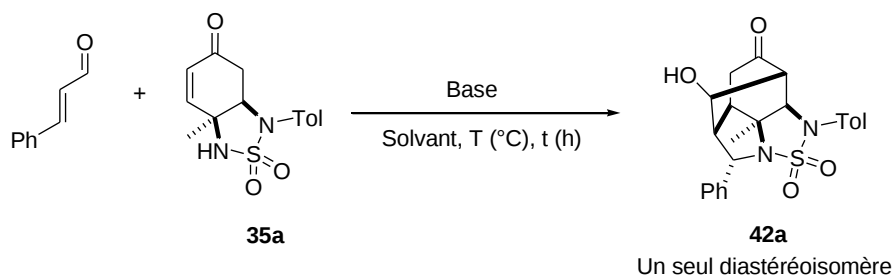
Dans l'optique de valider ce mécanisme, des expériences ont été effectuées afin de caractériser l'intermédiaire N-sulfonylimine. Malgré des analyses RMN et ESI-MS effectuées au cours de la réaction en prélevant des échantillons du milieu réactionnel à différents intervalles de temps, cet intermédiaire n'a pu être détecté, confirmant la difficulté

¹³⁹ Lwowski W., Scheiffele E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4359-4365.

III.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons optimisé des conditions réactionnelles de cette réaction diastéréosélective en considérant la réaction modèle entre le sulfamide cyclique **35a** (1 éq.) et le cinnamaldéhyde (2 éq.) en présence de base (tableau 13).

Tableau 13 : Optimisation des conditions réactionnelles¹



Entrée	Base	éq. base	éq. aldéhyde	Solvant	T (°C)	t (h)	% Rdt
1	NMM	1,6	2	CHCl ₃	55	16	35
2	TEA	1,6	2	CHCl ₃	55	16	40
3	DBU	1,6	2	CHCl ₃	55	16	- ²
4	DABCO	1,6	2	CHCl ₃	55	16	- ³
5	Cs ₂ CO ₃	1,6	2	CHCl ₃	55	16	- ³
6	TEA	1,6	2	CHCl ₃	55	64	60
7	TEA	1,6	2	DCE	80	16	55
8	TEA	1,1	1,2	DCE	80	16	50
9	TEA	1,1	1,2	DCE	80	24	85

¹ La réaction a été effectuée à l'échelle de 0,07 mmol de sulfamide **35a** en présence de quantités variables de cinnamaldéhyde et de base, dans 1,5 mL de solvant.

² Le produit se dégrade.

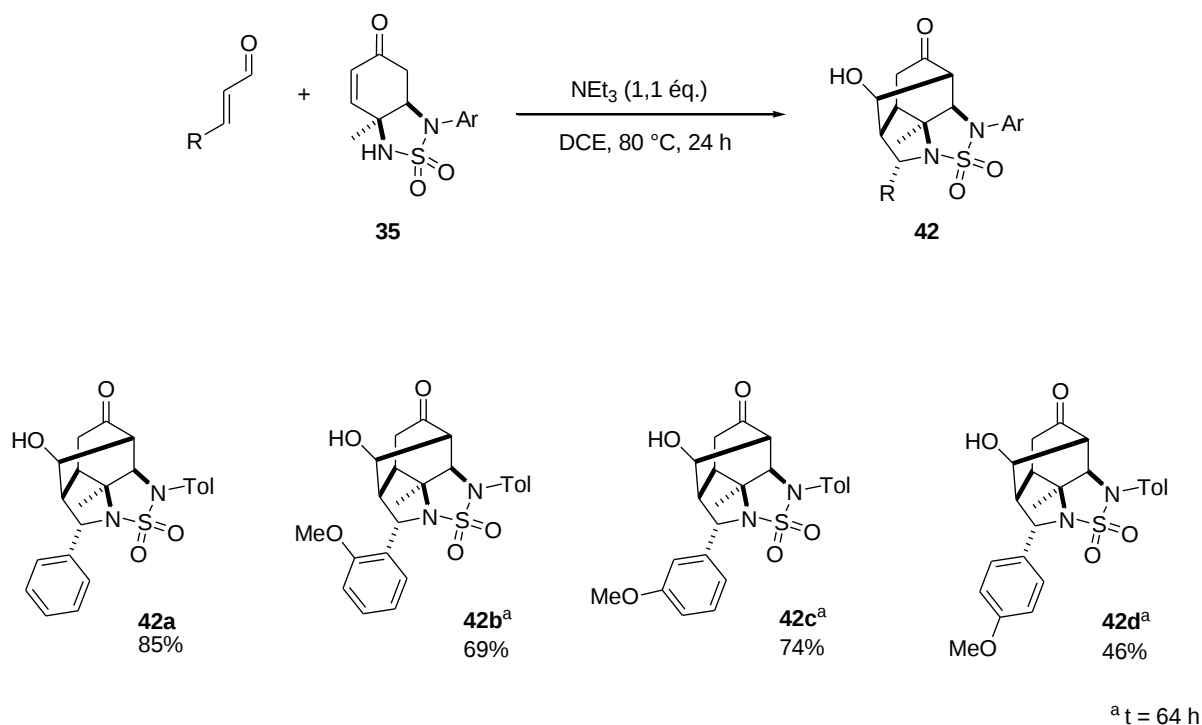
³ Aucune conversion n'est observée.

La réaction dans le chloroforme à 55 °C en présence de NMM fournit diastéréosélectivement le produit **42a** avec 35% de rendement (entrée 1). Lorsque la NMM est remplacée par la TEA, le rendement augmente à 40% (entrée 2), mais l'utilisation de la DBU

entraîne une dégradation totale du produit (entrée 3). L'utilisation du DABCO bloque la réactivité et aucune conversion n'est observée (entrée 4). C'est aussi le cas lorsqu'une base inorganique, le carbonate de césium, est employée (entrée 5). Pour augmenter le rendement, en présence de TEA, le temps de réaction a été prolongé à 64 h de réaction, permettant d'obtenir le produit avec 60% de rendement (entrées 2 et 6). Une augmentation de la température à 80 °C fournit un rendement similaire à l'essai précédent, mais avec un temps de réaction plus court (entrées 6 et 7). La réaction peut aussi être effectuée avec des quantités de base et de cinnamaldéhyde moins importantes, sans grande modification du rendement final (entrées 7 et 8). Enfin, une augmentation du temps de réaction de 16 à 24 h permet d'obtenir le produit désiré avec 85% de rendement (entrée 9).

III.3. Généralisation de la méthode

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons voulu étudier l'influence des substrats sur la réactivité (schéma 117). Quelque soit le substrat employé, le produit polycyclique est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère.



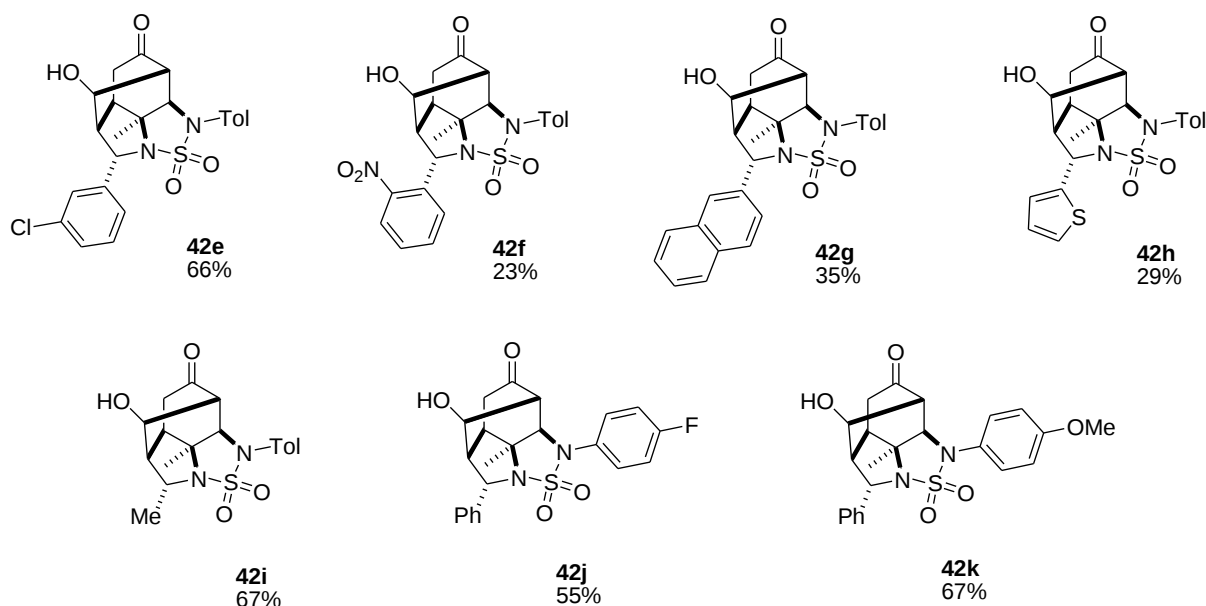


Schéma 117 : Champ d'application

La présence d'un substituant méthoxy en diverses positions sur le cycle aromatique permet l'obtention des produits **42b-d** correspondants avec un rendement compris entre 46 et 74%. Pour ces trois exemples, le temps de réaction a toutefois été allongé, passant de 24 h à 64 h. Le produit **42e** portant un groupement chloré en *mé*ta est obtenu avec un rendement de 66%, proche de celui obtenu pour le produit **42c** portant un méthoxy sur la même position. La présence d'un substituant nitro en *ortho* entraîne toutefois une chute du rendement. La réaction est aussi compatible avec d'autres cycles aromatiques, générant cependant des rendements plus faibles : le remplacement du phényle par le naphthyle ou le thiophène génère les produits **42g** et **42h** correspondants avec 35% et 29% de rendement respectivement. La réaction peut aussi être étendue à des aldéhydes portant un groupement aliphatique et non plus aromatique : le produit **42i** issu du crotonaldéhyde est obtenu avec 67% de rendement.

La modification du groupement aromatique porté par le sulfamide cyclique n'a pas une grande influence sur le rendement final : La présence d'un substituant fluor ou méthoxy à la place du méthyle donne les produits **42j** et **42k** avec 55 et 67% de rendement.

III.4. Détermination de la configuration relative

La structure et configuration relative du seul diastéréoisomère obtenu du composé racémique **42a** ont été établies par analyses RMN (schéma 118). Celles des autres composés ont été attribuées par analogie.

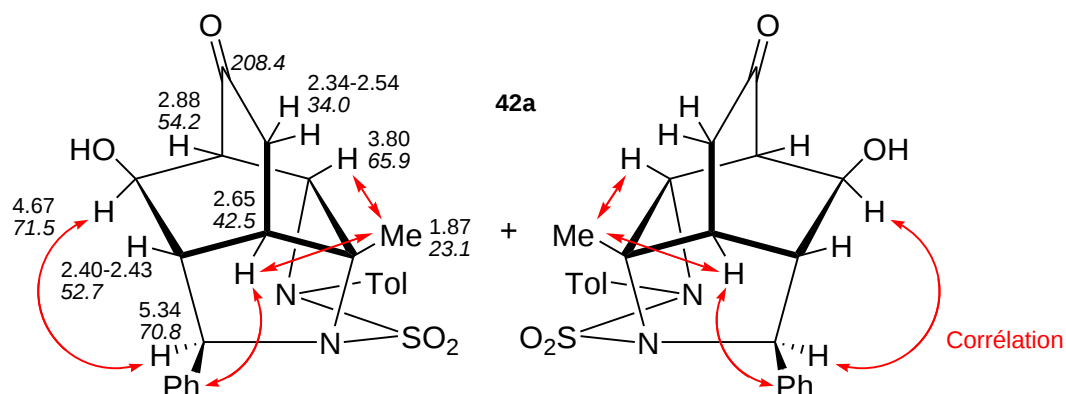


Schéma 118 : Détermination de la configuration relative par RMN NOESY

Les flèches (rouges) représentent les corrélations établies par RMN NOESY. Les corrélations entre les protons à 3.80 ppm et 2.65 ppm avec le méthyle confirment l'agencement tridimensionnel relatif des cycles. De plus, la corrélation entre le phényle et le proton à 2.65 ppm permettrait de fixer la configuration relative de ce centre asymétrique, tout comme la configuration relative du centre asymétrique portant l'alcool pourrait être déterminée par la présence d'une corrélation entre le proton à 5.34 ppm (sur le centre portant le phényle) et celui à 4.67 ppm (sur le centre portant l'alcool).

III.5. Synthèse énantiosélective

Les résultats prometteurs présentés ci-dessus nous ont poussé à considérer la synthèse énantiosélective en présence d'un aminocatalyseur chiral, *via* un dédoublement cinétique du précurseur racémique. Nous avons effectués des essais préliminaires pour la synthèse énantiosélective de 4 exemples de polycycles **42** issus du champ d'application précédent (schéma 119). Ces polycycles sont alors obtenus énantiosélectivement *via* la même séquence réactionnelle, mais effectuée sous contrôle du catalyseur **3d** : deux étapes d'additions de Michael catalysées par activation iminium / énamine, suivies d'une

aldolisation. La configuration absolue de l'énantiomère majoritaire n'a pas encore été déterminée à ce stade.

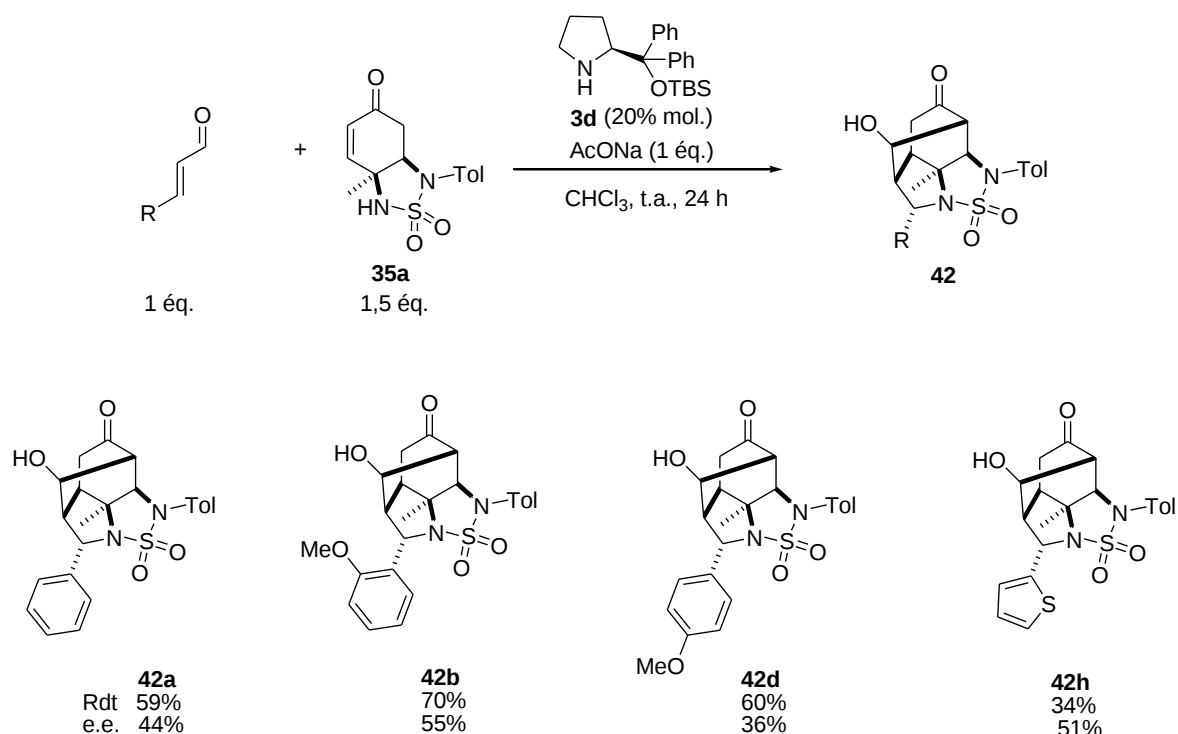


Schéma 119 : premiers exemples énantiosélectifs

Les rendements pour ces quatre exemples sont globalement similaires à ceux obtenus par la méthode non aminocatalysée, avec cette fois des excès énantiomériques entre 36% et 55%. Pour le premier exemple **42a**, issu du cinnamaldéhyde, la fraction du sulfamide cyclique de départ **35a** n'ayant pas réagi a été isolée en fin de réaction. Ce sulfamide, initialement racémique, possède alors un excès énantiomérique similaire au produit polycyclique correspondant **42a**. Cet énantioenrichissement du réactif de départ semble confirmer l'hypothèse du dédoublement cinétique. Les travaux pour développer ces résultats préliminaires et encourageants sont encore en cours.

IV. Conclusion

En conclusion, nous avons développé une stratégie synthétique simple et générale pour la formation de sulfamides non symétriques à partir d'amines commerciales et d'hydroxylamines N,O-disubstituées faciles d'accès. La réaction passe par un réarrangement de type Lossen à température ambiante et ne nécessite ni atmosphère inerte ni solvant préalablement séché. Cette méthode combine une mise en œuvre simple et de très bons rendements, apportant une alternative aux techniques utilisées jusqu'ici pour la synthèse de sulfamides non symétriques. Le fort potentiel synthétique de la stratégie a été démontré par la vaste gamme de réactifs utilisés avec succès. Quant aux sulfamides cycliques, nous avons pu les employer en tant que réactifs de départ, permettant l'obtention d'un polycycle sous forme d'un seul diastéréoisomère avec de bons rendements. Les premiers essais pour former ces polycycles de façon énantiosélective par aminocatalyse asymétrique ont donné des résultats intéressants qui sont encore en cours d'approfondissement.

Conclusion générale

Le travail présenté dans ce manuscrit avait pour objectif le développement de séquences réactionnelles monotopes aminocatalysées, pour former des architectures polycycliques énantioenrichies. La condensation d'un aminocatalyseur sur un aldéhyde insaturé permet d'offrir divers modes d'activation menant à une large gamme de polycycles avec un très bon énantiocontrôle.

Dans le second chapitre, les tentatives de développer une cycloaddition d'aza-Diels-Alder énantiosélective entre un intermédiaire triénamine et un composé azo ont permis de mettre au point une méthode de synthèse sans solvant, régio- et diastéréosélective, de bicycles polyazotés à partir de diénals et de composés azo non symétriques. Ces bicycles ont pu conduire, après quelques aménagements fonctionnels, à des motifs présents dans certains produits naturels.

La combinaison de réactions de désaromatisation ou désymétrisation à l'aminocatalyse asymétrique, pour former des architectures tridimensionnelles chirales à partir de composés simples, a été un des objectifs majeurs de nos travaux. Nous avons ainsi combiné une réaction de désaromatisation de 1,4-dihydroxynaphtalènes, par oxydation à l'iode hypervalent, avec une cycloaddition de Diels-Alder énantiocontrôlée par activation triénamine. La méthode a été étendue à l'utilisation du 1-naphtol en remplaçant la première étape d'oxydation par une photooxygénation. Une autre cascade réactionnelle aminocatalysée a permis la formation de bicycles azotés énantioenrichis comportant quatre centres asymétriques, dont un quaternaire, à partir de *para*-quinamines et d'aldéhydes α,β -insaturés. Cette séquence combine une addition d'aza-Michael asymétrique et une cyclisation désymétrisante, effectuée par une activation iminium/ énamine.

L'extension de cette dernière séquence pour l'obtention énantiosélective du motif hydrazine cyclique à 6 chaînons nous a amené à développer une méthode simple pour la synthèse d'une grande gamme de sulfamides non symétriques. Certains ont pu être employés comme substrats dans la synthèse diastéréosélective de polycycles à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé. Une version énantiosélective de cette synthèse a été abordée à la fin de ce chapitre.

Ces travaux ont donné lieu à 6 publications et 7 communications en congrès :

Publications :

1. **Solvent- and Catalyst-Free Synthesis of Nitrogen-Containing Bicycles through Hemiaminal Formation/Diastereoselective Hetero-Diels–Alder Reaction with Diazenes**, Crouillebois L., Pantaine L., Marrot J., Coeffard V., Moreau X., Greck C, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 595–601.
2. **One-Pot Enantioselective Synthesis of 1,4-Naphthoquinone-Derived Polycycles via Oxidative Dearomatization and Aminocatalysis**, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2005–2011.
3. **Enantioselective Desymmetrization of *para*-Quinamines through an Aminocatalyzed Aza-Michael/Cyclization Cascade Reaction**, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3674–3677.
4. **Efficient Synthesis of Unsymmetrical Sulfamides via a Lossen-Like Rearrangement**, Pantaine L., Richard F., Coeffard V., Moreau X., Greck C, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2012-2016.
5. **The Impact of Asymmetric Organocatalysis in Dearomatization and Aromatization of Carbocycles: Increasing Molecular Complexity and Diversity**, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2567-2574.
6. **Stereoselective Multibond-Forming Process towards Functionalized Sulfamide-Containing Polycycles**, Pantaine L., Laverny A., Moreau X., Coeffard V., Greck C., *Synthesis* **2016**, accepted.

Communications :

- **Affiches :**

1. **Merging oxidative dearomatization and aminocatalysis for the one-pot enantioselective synthesis of tricyclic architectures**, Pantaine L., Portalier F., Coeffard V., Moreau X., Marrot J., Greck C., *Rencontres de Chimie Organique (12^{èmes} RCO)*, 04/04/2014.

2. Organocatalyse et cascades réactionnelles pour la découverte de molécules thérapeutiques, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Ecole de l'Initiative Doctorale Interdisciplinaire (EIDI)*, 04-08/04/2016.

- **Communications orales :**

1. Diastereoselective synthesis of nitrogen containing heterocycles in solvent- and catalyst-free conditions, Crouillebois L., Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Marrot J., Greck C., *Symposium de Chimie Organique en Centre-Auvergne-Limousin (SyCOCAL IX)*, 17-19/09/2014.

2. New means of synthesis of 3D polycycles from simple flat molecules, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Ecole de Catalyse CHARM₃AT*, 19-22/04/2015.

3. Enantioselective desymmetrization of *para*-quinamine via an amino-catalyzed aza-Michael/cyclization cascade reaction, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Journée de l'Ecole Doctorale de Paris-Saclay*, 24/11/2015.

4. Enantioselective desymmetrization of *para*-quinamine via an amino-catalyzed aza-Michael/cyclization cascade reaction, Pantaine L., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Semaine d'Etudes de Chimie Organique (SECO 53)*, 30/05-04/06/2016.

5. Unsymmetrical sulfamides : synthesis and application, Pantaine L., Richard F., Laverny A., Marrot J., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Journées de Chimie Organique (JCO)*, 07-09/09/2016.

Partie Expérimentale

Experimental Procedures

General Information

Unless otherwise noted, all reactions were carried out in air and using undistilled solvents, without any further precautions to exclude moisture. Yields refer to the chromatographically and spectroscopically pure compounds.

Unless otherwise mentioned, all reagents and catalysts undescribed in this section are commercially available and were used as received without any further purification.

When necessary, the following purification techniques were used for materials indicated as “freshly distilled” or “dry”:

- THF was pre-dried with KOH pellets, and then distilled over sodium and benzophenone, under argon atmosphere.
- DCM was distilled over CaH_2 under argon atmosphere
- Toluene was distilled over sodium under argon atmosphere

When required, inorganic salts were dried under reduced pressure with a heat-gun, prior to use.

Column chromatography separations were performed using Merck Kieselgel 60 (0.040-0.060 mm) under 200-300 mbar pressure. Thin layer chromatography (TLC) analyses were carried out using aluminum sheets precoated with silica gel Si60 F₂₅₄ (Merck) and revealed at 254 nm or with phosphomolybdic acid, ninhydrin or vanilin stains.

Analyses

All NMR spectra were recorded on Brüker Avance 200 (QNP probe) or 300 (BBI or BBFO probes) spectrometers at 200 or 300 MHz, respectively, for ^1H analyses; and at 50 or 75 MHz, respectively, for ^{13}C analyses, using the residual solvent peak as an internal standard (typically, residual CHCl_3 was calibrated at 7.26 ppm for ^1H NMR and CDCl_3 was calibrated at 77.16 ppm for ^{13}C NMR). Chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) and

coupling constants (J) are given as absolute values expressed in Hz. When necessary, COSY, HMQC, HMBC, NOESY or Variable Temperature experiments were employed to confirm structures and rotamers (with the assistance of Flavien Bourdreux). Spectra were processed by MestreNova software.

Mass spectra were recorded on a Q-TOF apparatus provided by Waters, using Leucine-Enkephalin as accurate mass standard and electrospray ionization (ESI+). UPLC-MS measurements were carried out on the same instrument; with prior injection of a 30 μ L sample (1 μ g/mL) in acetonitrile or methanol, through an Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1*50mm column, at 40 °C, with 0.1% formic acid in water / 0.1% formic acid in acetonitrile gradient mixtures as eluent, at a flow rate of 0.45mL/min. Exact mass is calculated for $[M+H]^+$ or $[M+Na]^+$ unless otherwise noted. All mass spectra were processed with the massLynx v4.1 (Waters) software by Estelle Loire.

Infrared spectra were recorded with a Nicolet iS10 Infrared FT ATR spectrometer using neat samples.

Optical rotations were measured at room temperature with a Perkin-Elmer 241 polarimeter; the $[\alpha]_D$ value is given for the described e.e. value of the product.

Enantiomeric excesses (e.e.) were measured with a JASCO chiral HPLC system, equipped with a UV/Vis detector, using various chiralpak columns at 30 °C. Mixtures of *n*heptane and isopropanol were used as eluent at the indicated flow rates. The resulting spectra were processed with the ChromNav software. The HPLC spectra of enantioenriched samples were compared to those of the corresponding racemic samples (obtained by the introduction of equivalent quantities of the (*S*) and (*R*) catalysts at the start of the reaction).

Melting points were measured on a Büchi Melting Point B-545 apparatus.

Partie Expérimentale du Chapitre II

General procedure 1: Synthesis of dienals

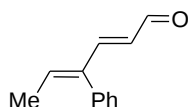
The dienals **2** were prepared from their corresponding enals following the two-step synthetic route described below.

- First Step : Horner-Wadsworth-Emmons Reaction

To a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (2.9 mL, 18 mmol) in dry THF (25 mL) was added a 2.5 M solution of BuLi in hexanes (6.6 mL, 16.4 mmol) at 0 °C under Ar. After 1 h, this solution was added to a solution of the enal (13.5 mmol) in dry THF (16 mL) via a cannula. The reaction was left to stir at 0 °C for 5 h under Ar and then quenched with water. The solution was extracted with diethyl ether, the resulting organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 98/2) to afford the corresponding nitrile **1**.

- Second Step : Reduction of the Nitrile into an Aldehyde

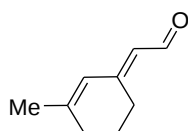
To a solution of the aforementioned nitrile **1** (8.2 mmol) in dry DCM (45 mL) was added a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (11 mL, 11 mmol) at -78 °C under Ar. The reaction was left to stir at -78 °C for 4 h. MeOH (10 mL) and HCl_{aq} (1M, 20 mL) were added and the solution was left to warm up to room temperature for 1 h. The solution was then extracted with diethyl ether, the resulting organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 99/1) to afford the desired dienal **2**.

**4-Phenylhexa-2,4-dienal 2a**

Prepared from (E)-2-phenylbut-2-enal according to the general procedure 1 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, first step: 98/2 and second step: 99/1).

Yield: first step: 61% and second step: 65%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.



(3-Methyl-2-cyclohexen-1-ylidene)acetaldehyde 2b

Prepared from 3-methylcyclohex-2-enone according to the general procedure 1 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, first step: 9/1 and second step: 95/5).

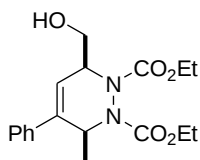
Yield: first step: 96% and second step: 72%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

Procedure for the synthesis of the racemic cycloadduct 5:

For stability reasons, the aldehyde function on **5** is reduced into an alcohol before purification and isolation, yielding **5'**.

To a solution of 4-phenylhexa-2,4-dienal (55 mg, 0.33 mmol) in chloroform (1.3 mL) was added DEAD (75 mg, 0.42 mmol) and benzoic acid (4 mg, 0.03 mmol). The reaction was left to stir at room temperature for 5 days. EtOH (1.3 mL) and NaBH₄ (25 mg, 0.66 mmol) were added to the solution. After 1 h, the reaction is quenched with NH₄Cl_{aq,sat}. The organic phase was extracted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 75/25) to afford the product **5'**.



Diethyl 6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenylpyridazine-1,2(3H,6H)-dicarboxylate 5'

Prepared 4-phenylhexa-2,4-dienal and DEAD and isolated as an oil.

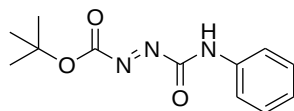
Yield: 63%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 75°C): δ (ppm) = 1.06-1.15 (m, 6H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.02-4.22 (m, 6H), 4.60 (br. s, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.13-7.29 (m, 5H)

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.1763, found: 349.1760.

General procedure 2: synthesis of the azo compounds 7

To a solution of *tert*-butyl or benzyl carbazate (4 mmol) in toluene (0.5 M) was added the corresponding isocyanate (4.8 mmol). The mixture was stirred at 80°C for 4 h and then filtered. The crude residue was directly diluted in dichloromethane (0.33 M) and pyridine (647 μL , 8 mmol) was added dropwise. Finally, NBS (712 mg, 4 mmol) was slowly added at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was washed with HCl (aq., 1 N), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq., sat.) and NaHCO_3 (aq., sat.). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure, yielding the azo compounds 7 without further purification.



tert-Butyl (*E*)-(phenylcarbamoyl)diazene-1-carboxylate **7a**

Prepared from *tert*-butyl carbazate and phenyl isocyanate according to general procedure 2 and obtained as a orange solid.

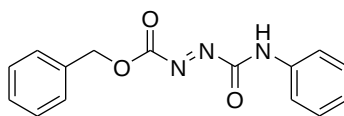
Yield: 81% (over two steps)

m.p.: 82-84 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 20°C): δ (ppm) = 1.61 (s, 9H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 11.56 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 , 20°C): δ (ppm) = 27.4 (3C), 87.2, 119.7 (2C), 125.2, 129.2 (2C), 137.3, 157.0, 160.4

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272.1011, found: 272.1015.



Benzyl (E)-(phenylcarbamoyl)diazenecarboxylate 7b

Prepared from benzyl carbazate and phenyl isocyanate according to general procedure 2 and obtained as a orange solid.

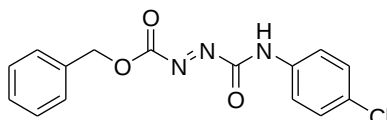
Yield: 75% (over two steps)

m.p.: 91-93 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 5.47 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 7H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 70.9, 119.8 (2C), 126.2, 129.0 (4C), 129.4, 129.6 (2C), 133.7, 136.0, 154.9, 161.6

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₅H₁₄N₃O₃ [M+H]⁺: 284.1047, found: 284.1035



Benzyl (E)-(4-chlorophenylcarbamoyl)diazenecarboxylate 7c

Prepared from benzyl carbazate and 4-chlorophenyl isocyanate according to general procedure 2 and obtained as a orange solid.

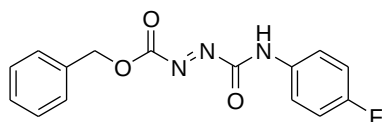
Yield: 84% (over two steps)

m.p.: 112-115 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 5.47 (s, 2H), 7.37-7.46 (m, 7H), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.33 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 71.0, 121.0 (2C), 129.0 (4C), 129.5, 129.7 (2C), 131.5, 133.7, 134.5, 154.8, 161.4

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₅H₁₂ClN₃O₃Na [M+Na]⁺: 340.0465, found: 340.0455.



Benzyl (E)-(4-fluorophenylcarbamoyl)diazenecarboxylate 7d

Prepared from benzyl carbazate and 4-fluorophenyl isocyanate according to general procedure 2 and obtained as a yellow solid.

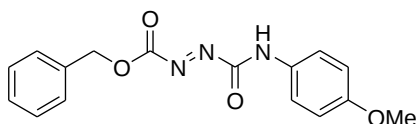
Yield: 80% (over two steps)

m.p.: 104-106 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 5.48 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 5H), 7.63-7.67 (m, 2H), 8.35 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 70.8 ppm, 116.5 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz, 2C), 121.6 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz, 2C), 129.0 (4C), 129.4, 132.0 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz), 133.7, 155.0, 160.6 (d, J_{C-F} = 244.8 Hz), 161.5

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₅H₁₂FN₃O₃Na [M+Na]⁺: 324.0760, found: 324.0757.



Benzyl (E)-(4-methoxyphenylcarbamoyl)diazenecarboxylate 7e

Prepared from benzyl carbazate and 4-methoxyphenyl isocyanate according to general procedure 2 and obtained as red oil.

Yield: 90% (over two steps)

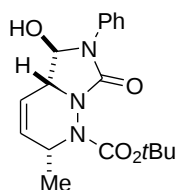
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 3.81 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 56.6, 70.8, 114.6 (2C), 121.4 (2C), 128.9 (4C), 129.2, 129.3, 133.8, 155.1, 157.7, 161.7

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₆H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺: 314.1141, found: 314.1138.

General procedure 3: synthesis of the bicyclic derivatives 8

To the azo derivative **7** (0.8 mmol) was added a commercial dienal (0.4 mmol) and the mixture was stirred at 65 °C for 2 h. The crude product was directly purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc) to afford the expected bicyclic compounds **8**.



tert-Butyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1 (2*H*)-carboxylate **8a**

Prepared from azo compound **7a** and (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

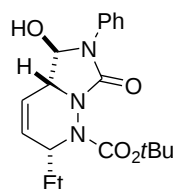
Yield: 60%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 4.06 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.72-5.85 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 20.1, 28.4 (3C), 51.4, 58.8, 81.6, 82.5, 120.5 (2C), 123.0, 124.5, 129.0 (2C), 131.7, 138.0, 155.2, 156.5

IR: γ (cm⁻¹) = 3327, 2978, 2931, 1695

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₈H₂₃N₃O₄Na [M+Na]⁺: 368.1586, found: 368.1582



tert-Butyl 5-hydroxy-2-ethyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1 (2*H*)-carboxylate **8b**

Prepared from azo compound **7a** and (2*E*,4*E*)-hepta-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

Yield: 38%

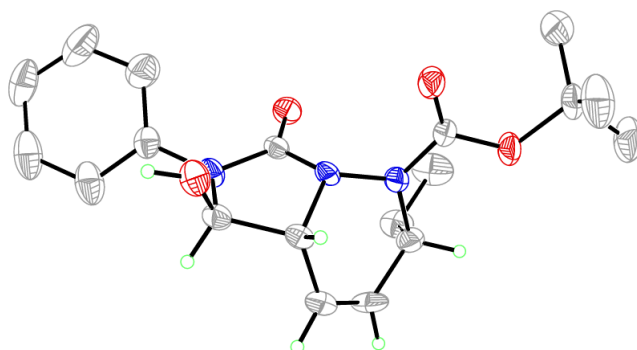
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.10 (br t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.80-5.94 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)

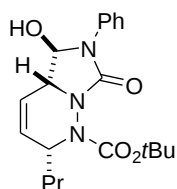
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 11.3, 28.3 (3C), 30.4, 57.0, 58.7, 81.8, 82.8, 120.8 (2C), 122.9, 124.6, 129.0 (2C), 130.4, 137.9, 155.9, 156.4

IR: γ (cm⁻¹) = 3342, 2960, 2932, 1695

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₉H₂₅N₃O₄Na [M+Na]⁺: 382.1743, found: 382.1748.

Crystal data: Crystals suitable for X-ray analysis were grown by slow evaporation at room temperature of a solution of **8b** in chloroform. C₁₉H₂₅N₃O₄, *M_w* = 359.42, orthorhombic, space group P2₁2₁2₁; dimensions: *a* = 6.9301(5) Å, *b* = 15.6506(12) Å, *c* = 22.8010(18) Å, *V* = 2473.0(3) Å³; *Z* = 4; μ = 0.07 mm⁻¹; 107991 reflections measured at room temperature; independent reflections: 7213 [4661 *F_o* > 4σ(*F_o*)]; data were collected up to a 2Θ_{max} value of 60.1° (99.7 % coverage). Number of variables: 240; *R*₁ = 0.087, *wR*₂ = 0.266, *S* = 1.08; highest residual electron density 0.29 e.Å⁻³; CCDC = 1036052.





tert-Butyl 5-hydroxy-2-propyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1(2*H*)-carboxylate **8c**

Prepared from azo compound **7a** and (2*E*,4*E*)-octa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

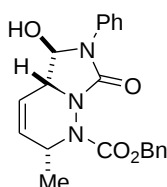
Yield: 40%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.94 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.73 (m, 13H), 3.02 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.50-5.89 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 13.9, 19.6, 28.3 (3C), 37.0, 55.2, 58.6, 81.7, 82.7, 120.6 (2C), 122.8, 124.5, 128.9 (2C), 130.3, 137.9, 156.7, 156.3

IR: γ (cm⁻¹) = 3308, 2961, 1698

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₀H₂₇N₃O₄Na [M+Na]⁺: 396.1899, found : 396.1903



Benzyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1(2*H*)-carboxylate **8e**

Prepared from azo compound **7b** and (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

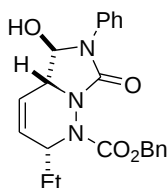
Yield: 67%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.84 (s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 4.50-4.64 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.30 (br s, 1H), 5.72-5.86 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 5H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.3, 51.4, 58.9, 68.6, 81.9, 120.8 (2C), 123.0, 124.8, 128.2 (3C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 131.2, 135.8, 137.8, 156.0, 156.6

IR: γ (cm^{-1}) = 3354, 3032, 2931, 1700

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.1610, found: 380.1602



Benzyl 5-hydroxy-2-ethyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1 (2H)-carboxylate 8f

Prepared from azo compound **7b** and (2*E*,4*E*)-hepta-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

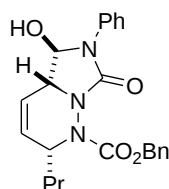
Yield: 56%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = $\square$ 1.05 (br t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 1H), 2.87 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H) ; 4.34-4.50 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.24-5.38 (m, 1H), 5.76-5.88 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (br s, 5H), 7.61 (br d, J = 7.2 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 11.1, 28.3, 57.0, 58.8, 68.8, 81.9, 121.0 (2C), 122.9, 124.9, 128.3 (2C), 128.5, 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 135.5, 137.7, 156.4, 157.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3362, 3064, 3031, 2917, 1705

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.1767, found : 394.1765



Benzyl 5-hydroxy-2-propyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1 (2H)-carboxylate **8g**

Prepared from azo compound **7b** and (2*E*,4*E*)-octa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

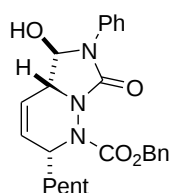
Yield: 52%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.90 (br s, 3H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.42-4.60 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.27-5.42 (m, 1H), 5.70-5.90 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (br s, 5H), 7.63 (br d, J = 7.2 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 13.9 ppm, 19.6, 37.1, 55.3, 58.8, 68.9, 81.9, 120.9 (2C), 122.9, 124.9, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 129.1 (2C), 130.1, 135.4, 137.8, 156.3, 156.9

IR: γ (cm⁻¹) = 3245, 3015, 2961, 1733, 1700

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₃H₂₆N₃O₄ [M+H]⁺: 408.1923, found : 408.1929.



Benzyl 5-hydroxy-2-pentyl-7-oxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1 (2H)-carboxylate **8h**

Prepared from azo compound **7b** and (2*E*,4*E*)-deca-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

Yield: 44%

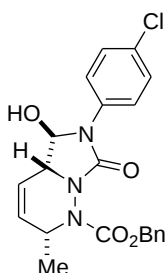
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.84 (br s, 3H), 1.26-1.53 (m, 7H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.40-4.56 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 5.30-5.36 (m,

1H), 5.74-5.78 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 7H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 14.1, 22.6, 26.2, 31.6, 35.0, 55.6, 58.9, 68.9, 82.0, 120.9 (2C), 122.8, 124.8, 128.4, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 130.1, 135.5, 137.8, 156.3, 157.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3014, 2956, 1700

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.2236, found: 436.2233



Benzyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-(4-chlorophenyl)-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1(2H)-carboxylate **8i**

Prepared from azo compound **7c** and (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

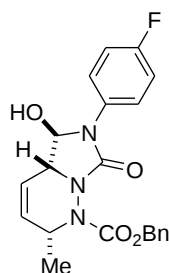
Yield: 38%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.76 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 5.20 (bs, 3H), 5.78-5.87 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H), 7.57 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.4, 50.5, 51.4, 58.9, 68.0, 68.8, 81.7, 121.8, 122.9, 127.9, 128.2, 128.7, 129.1, 130.1, 131.4, 132.1, 135.5, 136.4, 155.4, 156.4

IR: γ (cm^{-1}) = 3307, 3016, 2958, 1700

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.1221, found : 414.1217



Benzyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-(4-fluorophenyl)-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1(2H)-carboxylate **8j**

Prepared from azo compound **7d** and (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

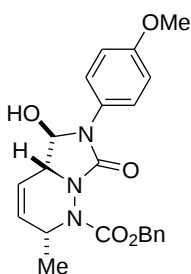
Yield: 46%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.65 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.52-4.67 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 3H), 5.76-5.94 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (br s, 5H), 7.56 (br s, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 20.4, 51.4, 59.1, 68.7, 82.3, 115.8 (d, J = 21.8 Hz, 2C), 122.7, 123.1 (d, J = 8.2 Hz, 2C), 128.1 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 131.3, 133.7, 135.6, 156.3, 156.7, 160.0 (d, J = 242.2 Hz)

IR: γ (cm⁻¹) = 3318, 2975, 1700

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₁H₂₁FN₃O₄ [M+H]⁺: 398.1516, found : 398.1511



Benzyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-(4-methoxyphenyl)-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1(2H)-carboxylate **8k**

Prepared from azo compound **7e** and (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

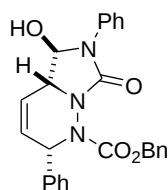
Yield: 47%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.99, (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 4.50-4.64 (m, 1H), 5.18-5.23 (m, 3H), 5.73-5.82 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (br s, 5H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.1, 51.1, 55.43, 58.9, 68.5, 82.3, 114.2 (2C), 122.9, 123.6 (2C), 128.0 (3C), 128.6 (2C), 130.4, 131.1, 135.7, 156.2, 156.9, 157.1

IR: γ (cm^{-1}) = 3336, 2959, 1701

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.1716, found : 410.1722



Benzyl 5-hydroxy-2,6-diphenyl-7-oxo-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1 (2H)-carboxylate 8l

Prepared from azo compound **7b** and (2*E*,4*E*)- phenylpenta-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

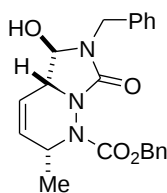
Yield: 33%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.45 (s, 1H), 4.24 ppm (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.35-5.40 (m, 1H), 5.57-5.81 (m, 1H), 6.04 (br s, 2H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 12H), 7.55 (br s, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 56.2, 57.5, 58.9, 68.2, 69.2, 82.0, 120.7, 120.7, 124.4, 124.7, 127.9, 128.5, 128.7, 129.0, 135.3, 136.1, 137.9, 155.1, 156.4

IR: γ (cm^{-1}) = 3354, 3031, 2958, 1701

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.1767, found : 442.1767



Benzyl 5-hydroxy-2-methyl-7-oxo-6-benzyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-1(2H)-carboxylate **8m**

Prepared from (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal according to general procedure 3 and isolated as an oil.

Yield: 16%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 4.20 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 4.78 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.62-5.64 (m, 1H), 5.78-5.84 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.37 (br s, 5H)

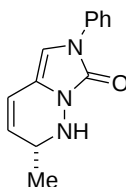
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 20.3, 30.3, 43.9, 51.2, 59.0, 68.5, 80.1, 123.0, 127.6, 128.0 (2C), 128.1 (2C), 128.4 (2C), 128.6 (4C), 136.4, 158.5, 158.6

IR: γ (cm⁻¹) = 3315, 3031, 1701

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₂H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺: 394.1767, found : 394.1765

Procedure for the dehydration reaction of **8a**:

To a solution of **8a** (21 mg, 0.06 mmol) in CHCl₃ (0.6 mL) was added H₂SO₄ (1 μ L, 0.02 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 35 °C and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by preparative chromatography on silica gel (EtOAc) to afford the desired product **9**.



2-methyl-6-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,5-b]pyridazin-7(1H)-one 9

Prepared from bicyclic compound **8a** and isolated as an oil.

Yield: 51%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 5.90 (dd, J = 2.9 and 10.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 1.6 and 10.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H)

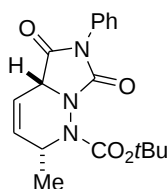
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 18.2, 51.4, 103.7, 115.0, 118.5, 121.9 (2C), 126.0, 129.4 (2C), 130.2, 137.2, 149.7

IR: γ (cm⁻¹) = 3211, 3125, 2970, 2925, 2864, 1686

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₃H₁₄N₃O [M+H]⁺: 228.1137, found: 228.1138

Procedure for the oxidation of the alcohol function of 8a:

To a suspension of pyridinium chlorochromate (230 mg, 1.09 mmol) and silica gel (230 mg) in CH₂Cl₂ (6.5 mL) was added a solution of **8a** (290 mg, 0.84 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). The mixture was stirred for 16 h at room temperature and filtered through a pad of celite and silica gel. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (pentane/EtOAc 3/1) to afford the desired product **10**.



tert-Butyl 2-methyl-5,7-dioxo-6-phenyl-4a,5,6,7-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1(2*H*)-carboxylate **10**

Prepared from bicyclic compound **8a** and isolated as an oil.

Yield: 59%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 4.70-4.74 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 5H)

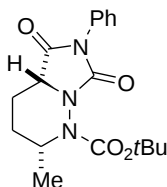
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 19.9, 28.3 (3C), 51.3, 56.4, 82.6, 118.8, 125.9 (2C), 128.5, 129.2 (2C), 131.1, 132.4, 153.7, 155.4, 167.5

IR: γ (cm⁻¹) = 2974, 1793, 1729

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₈H₂₁N₃O₄Na [M+Na]⁺: 366.1430, found: 366.1432

Procedure for the hydrogenation of the double bond of **10**:

To a solution of **10** (150 mg, 0.44 mmol) in EtOAc (4.4 mL) was added Pd/C (15 mg). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature under hydrogen atmosphere and filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the desired product **11** without any further purification.



tert-Butyl 2-methyl-5,7-dioxo-6-phenylhexahydroimidazo[1,5-*b*]pyridazine-1(2*H*)-carboxylate **11**

Prepared from bicyclic compound **10** and obtained as an oil.

Yield: 98%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.81-2.17 (m, 3H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.47 (br s, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H)

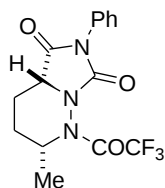
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 16.7, 21.5, 26.6, 28.2 (3C), 50.1, 55.4, 82.6, 126.1 (2C), 128.3, 129.1 (2C), 131.3, 153.9, 154.3, 170.3

IR: γ (cm^{-1}) = 2974, 2933, 1789, 1726

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368.1586, found: 368.1588

Procedure for the modification of the hydrazine protecting group on **11**:

To a solution of **11** (149 mg, 0.43 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C was added TFA (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at this temperature and the solvent was evaporated to dryness. The crude product was taken up in EtOAc and washed with a saturated solution of Na_2CO_3 . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the crude deprotected hydantoin derivative in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C was added pyridine (0.18 mL, 2.2 mmol) and TFAA (0.31 mL, 2.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h (from 0 °C to room temperature) and washed with saturated solutions of NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 3/1) to give the desired product **12**.



2-methyl-6-phenyl-1-(trifluoroacetyl)tetrahydroimidazo[1,5-b]pyridazine-5,7(1H,6H)-dione **12**

Prepared from bicyclic compound **11** and isolated as an oil.

Yield: 69%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.97-2.27 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 5.5 and 6.9 Hz, 1H), 4.54 (sex, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H)

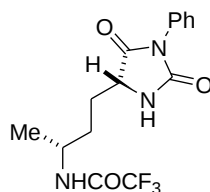
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 18.1, 22.2, 25.7, 53.1, 58.2, 115.8 (q, J = 286.0 Hz), 125.9 (2C), 129.0, 129.4 (2C), 130.7, 156.7, 158.3 (q, J = 36.0 Hz), 169.8

IR: γ (cm^{-1}) = 2974, 2933, 1793, 1736

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.1066, found: 342.1066

Procedure for the cleavage of the N-N hydrazine bond of **12**:

To a solution of **12** (52 mg, 0.15 mmol) in THF (1.4 mL) at 0 °C was added a freshly prepared solution of SmI_2 and HMPA [to a solution of Sm (229 mg, 1.52 mmol), $\text{C}_2\text{H}_4\text{I}_2$ (216 mg, 0.77 mmol) in THF (7.3 mL) was added HMPA (0.08 mL, 0.46 mmol)]. The reaction mixture was stirred for 15 min at this temperature. The septum was removed and the mixture was exposed to air. After the color changed from blue to yellow, the mixture was washed with water. The organic layer was extracted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered through a plug of Celite and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 1/2) to give the desired product **13**.



N-[3-(2,5-dioxo-1-phenylimidazolidin-4-yl)-1-methylpropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide **13**

Prepared from bicyclic compound **12** and isolated as an oil.

Yield: 78%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 6.90, (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H)

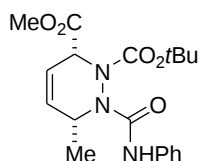
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.4, 28.4, 31.0, 46.1, 56.3, 115.9 (q, J = 285.7 Hz), 126.3 (2C), 128.6, 129.3 (2C), 131.4, 156.7, 157.1 (q, J = 36.7 Hz), 172.8

IR: γ (cm^{-1}) = 3297, 3096, 2929, 1773, 1707

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1222, found: 344.1226

Procedure for the preparation of cyclic hydrazines 14a and 15a from methyl sorbate:

To the powdered azo compound **7a** (110 mg, 0.44 mmol) was added the methyl sorbate (28 mg, 0.22 mmol) and the mixture was stirred at 65 °C for 2 h. The crude product was directly purified by column chromatography (pentane/EtOAc, 4/1) to afford **14a** and **15a**. Their respective structure assignment has been determined by NOESY NMR experiment.



1-tert-Butyl 6-methyl 3-methyl-2-(phenylcarbamoyl)-3,6-dihydropyridazine-1,6(2H)-dicarboxylate 14a

Prepared from azo compound **2a** and methyl sorbate and isolated as a colorless oil.

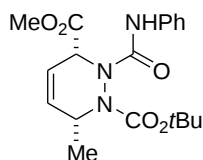
Yield: 36%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H), 1.53 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24 (br s, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.70 (d, J = 9.9Hz, 1H), 5.97-6.03 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9Hz, 2H), 8.68 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 20.5, 28.1 (3C), 50.2, 53.2, 57.2, 83.8, 118.6, 120.7, 122.5 (2C), 129.0 (2C), 133.6, 139.4, 155.2, 155.8, 170.9

IR: γ (cm⁻¹) = 3342, 2978, 2929, 1735, 1708

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₉H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: 376.1872, Found : 376.1876



1-tert-Butyl 3-methyl 6-methyl-2-(phenylcarbamoyl)-3,6-dihydropyridazine-1,3(2H)-dicarboxylate 15a

Prepared from azo compound **2a** and methyl sorbate and isolated as an oil.

Yield: 27%

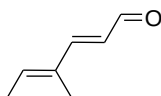
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.41 (s, 9H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.78-4.83 (m, 2H), 5.69 (dd, J = 1.8 and 10.6 Hz, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 18.3, 28.0 (3C), 52.1, 53.0, 56.8, 83.9, 119.3 (2C), 121.2, 123.4, 129.1 (2C), 133.5, 138.1, 155.0, 156.7, 169.6

IR: γ (cm⁻¹) = 3363, 2978, 2929, 1732, 1695

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₉H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: 376.1872, found : 376.1878

Partie Expérimentale du Chapitre III

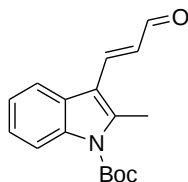


4-Methylhexa-2,4-dienal **2c**

Prepared from (E)-2-methylbut-2-enal according to the general procedure 1 and isolated as a brown oil after purification by chromatography on silica gel (first step: PE:Et₂O, 98/2 and second step: DCM).

Yield: first step: 95% and second step: 86%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

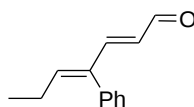


tert-Butyl 2-methyl-3-(3-oxoprop-1-enyl)-1H-indole-1-carboxylate **2d**

Prepared from the corresponding Boc-protected indole derivative according to the general procedure 1 and isolated as an orange oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1 for both steps).

Yield: first step: 89% and second step: 76%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

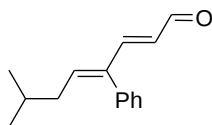


4-Phenylhepta-2,4-dienal **2e**

Prepared from (E)-2-phenylpent-2-enal according to the general procedure 1 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (first step: PE/EtOAc, 95/5 and second step: PE/DCM, 7/3).

Yield: first step: 83% and second step: 26%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

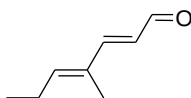


7-Methyl-4-phenylocta-2,4-dienal 2f

Prepared from (E)-5-methyl-2-phenylhex-2-enal according to the general procedure 1 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 95/5 for both steps).

Yield: first step: 82% and second step: 60%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.



4-Methylhepta-2,4-dienal 2g

Prepared from (E)-2-methylpent-2-enal according to the general procedure 1 and isolated as an orange oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 95/5 for both steps).

Yield: first step: 88% and second step: 62%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

General procedure 4: Dearomatization & organocatalyzed asymmetric hetero-Diels-Alder cyclization:

- **General procedure 4A: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated dearomatization / aminocatalysis.**

To a solution of 1,4-dihydroxynaphthalene **16** (120 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (1 mL) was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (210 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv.), under heavy stirring. The dienal **2** (0.5 mmol, 1 equiv.) and catalyst **3d** (18 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) were then dissolved in toluene (0.5 mL each) and added to the previous solution, in that order. The reaction was left to stir at 55 °C for 16 h. The reaction mixture was washed with water and extracted with DCM. The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and

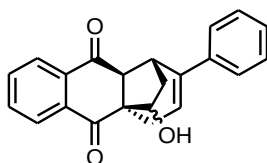
concentrated under reduced pressure. The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR at this stage. The crude product was passed through a column chromatography on silica gel (PE : EtOAc, 9:1) and then on a preparative chromatography (PE : EtOAc 8:2) to afford the corresponding polycyclic compounds **18** or **19**.

- **General procedure 4A': $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated dearomatization / aminocatalysis / oxidation.**

To a solution of 1,4-dihydroxynaphthalene (120 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (1 mL) was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (210 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv.), under heavy stirring. The dienal **2** (86.1 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and catalyst **3d** (18 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) were then dissolved in toluene (0.5 mL each) and added to the previous solution, in that order. The reaction was left to stir at 55°C for 16h. The reaction was cooled down to room temperature. Additional $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (245 mg, 0.76 mmol, 1.5 equiv.) and TEMPO (16 mg, 0.1 mmol, 0.2 equiv.) were added to the solution. The reaction was left to stir at room temperature for 24h. The mixture was washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$. The aqueous phase was extracted with DCM and the organic phases were combined, washed with saturated $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ and then brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was passed through column chromatography on silica gel (PE:EtOAc, 9:1) and then on a preparative chromatography (PE:EtOAc, 8:2) to afford the corresponding product **20**.

- **General procedure 4B: photooxidative dearomatization / aminocatalysis.**

Bodipy **21** (2.5 mg, 0.04 mmol, 0.02 equiv.) was dissolved in toluene (2.5 mL) and added to 1-naphthol (36 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). After O_2 was left bubbling into the solution for 5 min, the reaction was left to stir for 6h under white light irradiation under O_2 atmosphere. The solution was left to cool and excess O_2 was removed by bubbling argon into the solution. dienal **2a** or **2d** (0.15 mmol, 1 eq.), benzoic acid (3.7 mg, 0.03 mmol, 0.2 eq.) and catalyst **5d** (11 mg, 0.030 mmol, 0.2 eq.) were added to the solution, in that order. Reaction was left to stir at 55°C for 16h. The crude was concentrated under reduced pressure and directly passed through a column chromatography (PE:EtOAc, 8:2) to afford the corresponding compounds **18a** or **18c**.



(1*S*,10*S*,11*R*)-15-Hydroxy-12-phenyltetracyclo[9.3.2]hexadeca-3,5,7,12-tetraene-2,9-dione

18a

Prepared from 4-phenylhexa-2,4-dienal **2a** according to the general procedure 4A or 4B and isolated as an orange oil.

Yield: general procedure 4A : 63% (mixture of diastereomers A+B) or general procedure 4B : 32% (same mixture of diastereomers A+B)

d.r. (A/B): 2/1; **e.e.:** 98%; determined on analytical fractions of diastereomers A and B by chiral HPLC on a OJ-H column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_{rA} = 29.59 min (minor enantiomer of A), t_{rA} = 47.02 min (major enantiomer of A), t_{rB} = 28.40 min (minor enantiomer of B) and t_{rB} = 45.84 min (major enantiomer of B)

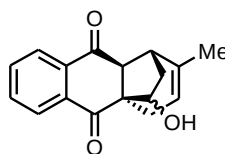
TLC (PE/EtOAc, 8/2): R_f = 0.24 (A) and 0.27 (B)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.83 (dt, $J(\text{H,H})$ = 13.7, 2.8 Hz, 1H, B), 2.05 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 13.5, 6.5, 4.2 Hz, 1H, A), 2.20 (s, 2H, A+B), 2.71-2.54 (m, 3H, A+B), 2.80 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.1, 4.0 Hz, 1H, A), 2.90 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.1, 3.2 Hz, 1H, A), 3.22 (s, 1H, A), 3.30 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.1, 4.2 Hz, 1H, B), 3.40 (s, 1H, B), 3.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.5 Hz, 1H, B), 3.93 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.3 Hz, 1H, A), 4.49 (m, 2H, A+B), 5.82 (app t, $J(\text{H,H})$ = 3.5 Hz, 1H, A), 5.98 (app t, $J(\text{H,H})$ = 3.5 Hz, 1H, B), 7.45-7.25 (m, 10H, A+B), 7.73-7.66 (m, 2H, A), 7.80-7.73 (m, 2H, B), 8.11-8.03 (m, 4H, A+B)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 29.7 (B), 36.5 (A), 38.1 (B), 38.4 (A), 42.2 (B), 46.0 (A), 57.0 (A), 58.8 (B), 59.1 (B), 59.2 (B), 77.3 (B), 82.7 (A), 119.3 (A), 120.9 (B), 125.2 (4C, A+B), 126.4 (2C, A or B), 126.5 (A or B), 126.9 (A or B), 127.3 (A or B), 127.4 (A or B), 127.5 (A or B), 128.5 (A or B), 128.6 (A or B), 133.7 (A), 133.8 (2C, A), 134.1 (A), 134.5 (B), 134.6 (B), 134.7 (B), 136.5 (A or B), 136.8 (A or B), 139.5 (2C, A+B), 144.4(A), 144.7 (B), 196.1 (B), 196.6 (A), 199.0 (2C, A+B)

IR: γ (cm^{-1}) = 3435, 3057, 2931, 1670, 1591, 1063

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1334, found: 331.1333



(1S,10S,11R)-15-Hydroxy-12-methyltetracyclo[9.3.2]hexadeca-3,5,7,12-tetraene-2,9-dione
18b

Prepared from 4-methylhexa-2,4-dienal **2c** according to the general procedure 4A and isolated as a colorless oil.

Yield: 36% (mixture of diastereomers A+B)

d.r. (A/B): 3/2; **e.e.:** 98%; determined after oxidation of the alcohol function by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 10.51 min (major enantiomer) and t_r = 12.00 min (minor enantiomer)

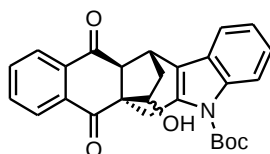
TLC (PE/EtOAc, 8/2): R_f = 0,37

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.66 (br s, 2H, A+B), 1.68 (dt, $J(\text{H,H})$ = 14.1, 2.9 Hz, 1H, A), 1.78 (d, $J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz, 3H, B), 1.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 1.8 Hz, 3H, A), 1.87 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 13.4, 6.1, 4.4 Hz, 1H, B), 2.75-2.35 (m, 5H, A+B), 2.96 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.2 Hz, 1H, A), 3.05 (m, 1H, A), 3.12 (s, 1H, B), 3.16 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.1 Hz, 1H, B), 3.32 (br s, 1H, A), 4.44-4.38 (m, 2H, A+B), 5.13 (br s, 1H, B), 5.34 (br s, 1H, A), 7.75-7.70 (m, 2H, B), 7.81-7.77 (m, 2H, A), 8.18-8.03 (m, 4H, A+B)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 22.0 (2C, A+B), 29.3 (B), 36.1 (A), 40.3 (A), 41.4 (A), 44.7 (B), 56.6 (B), 58.3 (A), 58.7 (A), 58.8 (A), 77.2 (B), 77.3 (A), 82.3 (B), 116.2 (B), 117.6 (A), 126.4 (2C, A+B), 126.7 (A or B), 127.4 (A or B), 133.8 (B), 133.9 (B), 134.0 (B), 134.4 (A), 134.5 (A), 134.6 (A), 136.6 (A or B), 136.7 (A or B), 141.6 (A or B), 142.1 (A or B), 196.4 (B), 197.0 (B), 199.0 (A), 199.1 (A)

IR: γ (cm^{-1}) = 3482, 3371, 2958, 2931, 2850, 1674, 1592, 1442, 1318, 1268, 1037

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.1178, Found: 269.1176



tert-Butyl(1*S*,12*R*,13*S*)-22-hydroxy-14,21-dioxo-4-azahexacyclo[10.9.2]tricos-3,5,7,9,15,17,19-heptaene-4-carboxylate **18c**

Prepared from *tert*-Butyl 2-methyl-3-(3-oxoprop-1-enyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **2d** (147 mg) according to the general procedure 4A or 4B and isolated as a yellow oil.

Yield: General Procedure 4A : 48% (mixture of diastereomers A+B) or General Procedure 4B : 27% (same mixture of diastereomers A+B)

d.r. (A/B): 2/1; **e.e.:** 96%; determined on a 3:2 mixture of diastereomers A and B by chiral HPLC on a AD column (heptane/2-propanol, 90/10, 1.0 mL/min), t_{rA} = 10.82 min (minor enantiomer of A), t_{rA} = 18.19 min (major enantiomer of A), t_{rB} = 12.52 min (minor enantiomer of B) and t_{rB} = 15.50 min (major enantiomer of B).

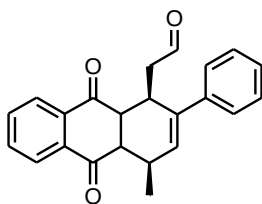
TLC (PE/EtOAc, 8/2): R_f = 0,23

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.71 (s, 9H, A), 1.72 (s, 9H, B), 1.92 (br s, 2H, A+B), 2.11-2.02 (m, 2H, A+B), 2.54 (m, 1H, A), 2.62 (m, 1H, B), 3.28 (s, 1H, A), 3.42 (d, $J(\text{H,H})$ = 19.0 Hz, 1H, B), 3.45 (s, 1H, B), 3.51 (d, $J(\text{H,H})$ = 18.6 Hz, 1H, A), 3.76 (d, $J(\text{H,H})$ = 18.6 Hz, 1H, A), 4.06 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.9 Hz, 1H, B), 4.09 (d, $J(\text{H,H})$ = 19.0 Hz, 1H, B), 4.24 (d, $J(\text{H,H})$ = 5.5 Hz, 1H, A), 4.49 (dd, $J(\text{H,H})$ = 6.8, 1.5 Hz, 1H, A), 4.54 (dd, $J(\text{H,H})$ = 9.8, 2.4 Hz, 1H, B), 7.33-7.25 (m, 4H, A+B), 7.56-7.51 (m, 2H, A+B), 7.80-7.72 (m, 2H, A), 7.85-7.81 (m, 2H, B), 8.22-8.09 (m, 6H, A+B)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 28.3 (2C, A+ B), 29.9 (B), 32.8 (A), 37.2 (A), 42.4 (B), 46.8 (A), 57.3 (A), 59.6 (2C, A+B), 76.8 (B), 77.3 (A), 82.3 (A), 83.9 (B), 84.0 (A), 115.6 (2C, A+B), 117.5 (B), 117.6 (A), 122.8 (B), 122.9 (A), 123.0 (A), 123.1 (B), 123.9 (B), 124.1 (A), 126.6 (B), 126.7 (A), 126.8 (2C, A+B), 126.9 (A), 127.0 (B), 127.6 (2C, A+B), 130.8 (2C, A+B), 132.2 (B), 133.9 (B), 134.1 (A), 134.2 (A), 134.3 (B), 134.6 (B), 134.9 (B), 136.1 (2C, A+B), 136.2 (B), 136.3 (A), 136.6 (2C, A+B), 150.2 (A), 150.3 (B), 195.8 (B), 196.3 (A), 198.3 (B), 198.4 (A),

IR: γ (cm^{-1}) = 3473, 2974, 2932, 1726, 1680, 1592, 1454, 1359, 1270, 1249, 1153, 1134

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 466.1630, found 466.1635.



2-((1R,4R)-4-Methyl-9,10-dioxo-2-phenyl-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracen-1-yl)acetaldehyde 19a

Prepared from 4-phenylhepta-2,4-dienal **2g** according to the general procedure 4A and isolated as a yellow oil.

Yield: 65%

e.e.: 99% ; determined by chiral HPLC on a OJ-H column (heptane/2-propanol, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 16.45 min (minor enantiomer) and t_r = 25.47 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 9/1): R_f = 0.32

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.32 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 2.46 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.2, 6.4, 3.3 Hz, 1H, CH_2), 2.57 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.2, 5.5, 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.82-3.72 (m, 1H, CH), 4.62 (dt, $J(\text{H,H})$ = 6.1, 3.3 Hz, 1H, CH), 6.06 (d, $J(\text{H,H})$ = 5.0 Hz, 1H, C=CH), 7.40-7.23 (m, 5H, PhH), 7.70-7.63 (m, 2H, ArH), 8.07-8.00 (m, 2H, ArH), 9.54 (app t, $J(\text{H,H})$ = 3.1 Hz, 1H, CHO)

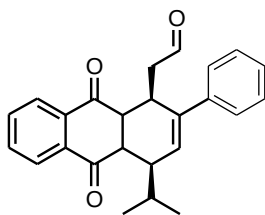
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 22.0, 32.1, 32.7, 49.2, 126.5 (2C), 126.6 (2C), 128.1, 128.6, 128.9 (2C), 132.0, 132.2, 133.8, 133.9, 137.1, 138.9, 143.5, 147.7, 183.8, 184.4, 200.3

IR: γ (cm^{-1}) = 2933, 2890, 2830, 2736, 1721, 1654, 1621, 1590, 1289

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.1334, found 343.1327

$[\alpha]_D^{20}$ = - 26.5 (c = 0.34, CHCl_3)

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones



2-((1R,4R)-4-isopropyl-9,10-dioxo-2-phenyl-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracen-1-yl)acetaldehyde **19b**

Prepared from 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal **2e** according to the general procedure 4A and isolated as a yellow oil.

Yield: 55%

e.e.: 99% ; determined by chiral HPLC on a OJ-H column (heptane/2-propanol, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 11.34 min (minor enantiomer) and t_r = 15.65 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 9/1): R_f = 0.33

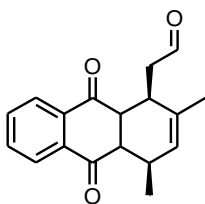
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.89 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.56 (dd, $J(\text{H,H})$ = 5.7, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (q, $J(\text{H,H})$ = 4.4 Hz, 1H), 4.78 (dt, $J(\text{H,H})$ = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 6.12 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.8 Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.78-7.72 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 2H), 9.68 (t, $J(\text{H,H})$ = 2.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 18.9, 21.8, 32.1, 32.9, 42.0, 50.2, 123.9, 126.5 (2C), 126.8 (2C), 128.2, 128.8 (2C), 132.0, 132.2, 133.8, 133.9, 139.4, 139.7, 144.8, 146.3, 184.1, 184.5, 199.7

IR: γ (cm^{-1}) = 3059, 2955, 2928, 2868, 2730, 1721, 1655, 1618, 1592, 1284

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.1647, found 371.1654

$[\alpha]_D^{20}$ = - 44 (c = 1, CHCl_3)



2-((1R,4R)-2,4-dimethyl-9,10-dioxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracen-1-yl)acetaldehyde **19c**

Prepared from 4-methylhepta-2,4-dienal **2f** according to the general procedure 4A and isolated as an orange oil.

Yield: 42%

e.e.: 99% ; determined by chiral HPLC on a OJ-H column (heptane/2-propanol, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 10.24 min (major enantiomer) and t_r = 12.41 min (minor enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 9/1): R_f = 0.30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.25 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.59 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.7, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.7, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.95 (dt, $J(\text{H,H})$ = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 5.65 (br d, $J(\text{H,H})$ = 4.8, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 2H), 9.84 (t, $J(\text{H,H})$ = 2.7 Hz, 1H)

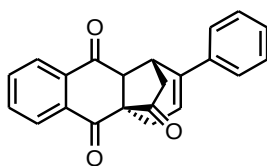
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.1, 22.1, 30.7, 34.0, 48.9, 126.4 (2C), 126.7, 132.0, 132.2, 132.5, 133.7, 133.8, 143.9, 148.1, 183.9, 184.4, 200.9

IR: γ (cm^{-1}) = 2967, 2930, 2873, 2730, 1720, 1656, 1621, 1592, 1326, 1288

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 281.1178, found 281.1175

$[\alpha]_D^{20}$ = + 13 (c = 1, CHCl_3)

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones



(1S,10S,11R)-12-phenyltetracyclo[9.3.2]hexadeca-3,5,7,12-tetraene-2,9,15-trione **20**

Prepared from 4-phenylhexa-2,4-dienal **2a** according to the general procedure 4A' and isolated as a yellow oil.

Yield: 29%

e.e.: 98%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 19.35 min (major enantiomer) and t_r = 22.17 min (minor enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 9/1): R_f = 0.20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.71-2.55 (m, 2H), 2.95 (dd, $J(\text{H,H}) = 19.2$, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J(\text{H,H}) = 19.2$, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 4.20 (d, $J(\text{H,H}) = 5.3$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J(\text{H,H}) = 3.2$ Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.80 (t, $J(\text{H,H}) = 4.4$ Hz, 2H), 8.18 (dt, $J(\text{H,H}) = 13.9$, 4.1 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 35.0, 36.7, 47.1, 56.8, 63.7, 77.3, 120.4, 125.3, 127.3, 127.5, 127.9, 128.7 (2C), 134.5, 135.1 (2C), 135.6, 138.8, 143.5, 191.3, 195.0, 209.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3059, 3030, 2971, 2900, 1750, 1683, 1589, 1270

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1178, found 329.1176

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +14$ ($c = 1$, CHCl_3)

General procedure 5: synthesis of *para*-quinamines 1a-d

The *para*-quinamines **28** were prepared from *para*-anisidine following the four step synthetic route described below.

- Tosylation of anisidine

Triethylamine (60 mmol, 8.5 mL) and Tosyl Chlorid (40 mmol, 7.6 g) were successfully added slowly to a solution of *p*-anisidine (40 mmol, 5.0 g) in 55 mL of dry DCM at 0 °C. After the reaction was left to warm up to room temperature for 3 days, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 1/1) to afford the desired compound **24** as a brown solid (10.4 g, 92% yield).

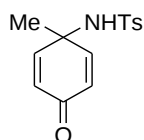
- Dearomatization of tosylated anisidine

Triethylamine (54 mmol, 7.5 mL) was added to a solution of tosylated *p*-Anisidine (18 mmol, 5.0 g) in 60 mL of methanol. A solution of diacetoxyiodobenzene (22 mmol, 7.0 g) in 80 mL of methanol was added to the previous solution at 0 °C. After the reaction was left to warm up to room temperature for 16h, a substantial quantity of aqueous, saturated NaHCO_3 solution was poured into the reaction. The solution was filtered off and extracted with EtOAc. The organic phases were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography

on silica gel (DCM/petroleum ether, 9/1) to afford the desired compound **26** as a brown solid (3.6 g, 66% yield).

- Alkyl chain addition upon imine intermediate **26** & ketone deprotection

A solution of aryl- or alkylolithium (14 mmol) in 27 mL of dry THF was poured *via* a cannula into a solution of the imine **26** (12 mmol, 3.6 g) in 21 mL of dry THF, at -78 °C under argon atmosphere. After the reaction was left to stir at -78 °C for 5 h, an aqueous solution of saturated NH₄Cl was poured into the reaction, which was then left to warm up to room temperature for 1 h. The solution was extracted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. To the crude orange oil dissolved in 42 mL of THF was added an aqueous solution of oxalic acid (10% w/v, 5 mmol, 4.5 mL). After the reaction was left to stir at room temperature for 3 h, an aqueous solution of saturated NaHCO₃ was added. The solution was extracted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude *para*-quinamine **28**.

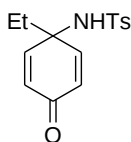


4-methyl-N-(1-methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienyl)benzenesulfonamide **28a**

Prepared from imine **26** and a 1.6 M solution of MeLi in Et₂O according to the general procedure 5 and isolated as white crystals after recrystallization (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 60%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.



N-(1-ethyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienyl)-4-methylbenzenesulfonamide **28b**

Prepared from imine **26** and a 0.5 M solution of EtLi in cyclohexane according to the general procedure 5 and isolated as a beige solid after chromatography on silica gel (dichloromethane/Et₂O, 98/2).

Yield: 58%

m.p.: 161-163°C

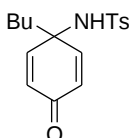
TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.11

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.78 ppm (t, ³*J*(H,H)= 7.4 Hz, 3H), 1.75 (q, ³*J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 6.09 (d, ³*J*(H,H)= 10.0 Hz, 2H), 6.53 (d, ³*J*(H,H)= 10.0 Hz, 2H), 7.25 (d, ³*J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, ³*J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 7.7, 21.7, 33.6, 58.3, 127.9 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 137.6, 144.3, 149.4 (2C), 185.2

IR: γ (cm⁻¹) = 3249, 2974, 2936, 2879, 1664, 1625, 1341, 1159, 1092, 855, 666

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₅H₁₇NO₃SNa [M+Na]⁺ : 314.0827, Found: 314.0827



N-(1-butyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienyl)-4-methylbenzenesulfonamide **28c**

Prepared from imine **26** and a 2.5 M solution of BuLi in hexanes according to the general procedure 5 and isolated as a white solid after 2 successive chromatographies on silica gel (first : dichloromethane/Et₂O, 98/2; second : PE/EtOAc, 8/2).

Yield: 70%

m.p.: 119-121 °C

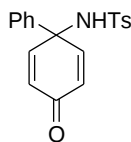
TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.82 (t, ³*J*(H,H)= 6.9 Hz, 3H), 1.08-1.29 (m, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 6.07 (d, ³*J*(H,H)= 10.2 Hz, 2H), 6.55 (d, ³*J*(H,H)= 10.2 Hz, 2H), 7.25 (d, ³*J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, ³*J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 13.9, 21.7, 22.6, 25.3, 40.4, 57.8, 127.9 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 137.6, 144.3, 149.7 (2C), 185.2

IR: γ (cm^{-1}) = 3246, 2957, 2931, 2870, 1666, 1621, 1339, 1159, 1092, 860, 664

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.1140, Found: 342.1139.



N-(1-phenyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienyl)-4-methylbenzenesulfonamide **28d**

Prepared from imine **26** and a 1.8 M solution of PhLi in Bu_2O according to the general procedure 5 and isolated as white crystals after recrystallization (PE/EtOAc, 9/1).

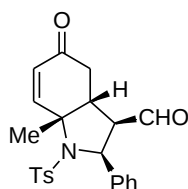
Yield: 63%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

General procedure 6: Aminocatalyzed aza-Michael / Michael addition sequence

The *para*-quinamine **28** (0.15 mmol), sodium acetate (0.15 mmol, 12 mg) and the catalyst **3d** (0.03 mmol, 11 mg) were successively added to a solution of α,β -unsaturated aldehyde (0.23 mmol) in 1.5 mL of chloroform. After the reaction mixture was stirred at 55 °C for the appropriate time, the flask was cooled down to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. Diastereomeric ratio was determined at this stage by ^1H NMR analysis of the crude product, which was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 7/3) to afford the desired compounds **30**.

The enantiomeric excesses of **30** were determined after a derivatization *via* a Wittig reaction, yielding compounds **31**. It is worthwhile noting that we did not find suitable conditions for the separations of both enantiomeric forms of **31f** in spite of many attempts.



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30a**

Prepared from cinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 80% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 96%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31a**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.37

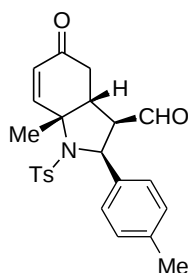
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.01 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (app. d, $J(\text{H,H}) = 17.8$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J(\text{H,H}) = 17.8$ Hz and $J(\text{H,H}) = 5.3$ Hz, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 5.49 (d, $J(\text{H,H}) = 9.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 4H), 7.04-7.19 (m, 5H), 7.62 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.1$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J(\text{H,H}) = 1.2$ Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.3, 36.3, 44.2, 55.3, 63.5, 66.6, 127.3, 127.4 (2C), 127.8 (2C), 128.4, 128.9 (2C), 129.0 (2C), 136.4, 138.3, 143.3, 151.8, 195.3, 197.6

IR: γ (cm⁻¹) = 3304, 2970, 2928, 1719, 1678, 1338, 1158, 1087, 1054, 756, 730, 700, 675, 584, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₃H₂₄NO₄S [M+H]⁺ : 410.1426, Found : 410.1430.

[α]_D²⁰ = -75 (c 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*p*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30b**

Prepared from 4-methylcinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 76% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 93% ; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31b**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.46

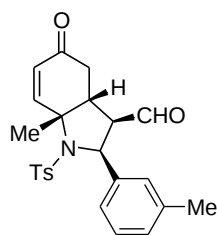
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (app. d, *J*(H,H)= 17.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J*(H,H)= 17.6 Hz and *J*(H,H)= 5.2 Hz, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.30 (app. t, *J*(H,H)= 11.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J*(H,H)= 9.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*(H,H)= 7.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*(H,H)= 7.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*(H,H)= 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*(H,H)= 7.3 Hz, 2H), 7.60 (app. d, *J*(H,H)= 10.4 Hz, 1H), 9.02 (br. s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.1, 21.5, 24.4, 36.4, 44.3, 55.3, 63.3, 66.5, 127.3, 127.4 (2C), 127.8 (2C), 128.9 (2C), 129.5 (2C), 133.5, 138.4, 143.1, 151.9, 195.4, 197.8;

IR: γ (cm⁻¹) = 3018, 2974, 2926, 1721, 1682, 1337, 1159, 1089, 1057, 753, 675, 587, 548

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₄H₂₆NO₄S [M+H]⁺ : 424.1583, Found : 424.1588

[α]_D²⁰ = -81 (c 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*m*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30c**

Prepared from 3-methylcinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 65% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 93%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31c**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.46

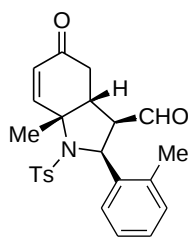
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.8 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.32 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 11.1 Hz, 1H), 5.46 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.9 Hz, 1H), 6.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.91-7.01 (m, 4H), 7.18 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.4 Hz, 1H), 9.01 (br. s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.3, 21.5, 24.2, 36.3, 44.2, 55.3, 63.5, 66.6, 125.1, 127.3, 127.4 (2C), 128.4, 128.8, 128.9 (2C), 129.2, 136.1, 138.4, 138.6, 143.1, 152.0, 195.3, 197.8;

IR: γ (cm⁻¹) = 3018, 2967, 2917, 1722, 1677, 1334, 1153, 753

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₄H₂₆NO₄S [M+H]⁺ : 424,1583, Found : 424.1588

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -83 (*c* 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*o*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30d**

Prepared from 2-methylcinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 50% (for major diastereomer)

d.r.: 4/1; **e.e.:** 92%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31d**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.39

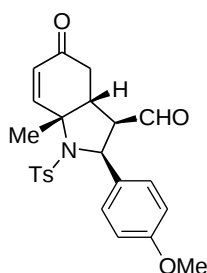
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.03 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.7 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.2 Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.31 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 11.2 Hz, 1H), 5.76 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.0 Hz, 1H), 6.01 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.59 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.15 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 19.8, 21.5, 24.2, 36.2, 44.4, 55.0, 58.9, 66.6, 126.4, 127.2 (2C), 127.5, 127.6, 128.1, 129.0 (2C), 130.8, 134.3, 135.2, 138.3, 143.3, 151.9, 195.2, 197.8;

IR: γ (cm⁻¹) = 3028, 2971, 2926, 1722, 1681, 1335, 1158, 1150, 775, 730, 677, 588

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₄H₂₆NO₄S [M+H]⁺ : 424.1583, Found : 424.1584

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -86 (*c* 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30e**

Prepared from 4-methoxycinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow solid.

Yield: 71% (for major diastereomer)

m.p.: 118-120 °C

d.r.: 5/1; **e.e.:** 81%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31e**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.24

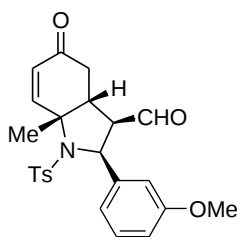
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.99 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (d, *J*(H,H)= 17.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J*(H,H)= 17.7 Hz and *J*(H,H)= 5.2 Hz, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.30 (app. t, *J*(H,H)= 12.0, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.44 (d, *J*(H,H)= 9.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*(H,H)= 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*(H,H)= 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J*(H,H)= 10.5 Hz and *J*(H,H)= 2.0 Hz, 1H), 9.03 (d, *J*(H,H)= 0.8 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.3, 36.4, 44.3, 55.3, 55.4, 62.9, 66.4, 114.2 (2C), 127.3, 127.4 (2C), 128.5, 129.0 (2C), 129.1 (2C), 138.6, 143.1, 151.9, 159.7, 195.4, 197.8

IR: γ (cm⁻¹) = 2955, 2926, 2834, 1721, 1680, 1512, 1335, 1249, 1158, 1088, 836, 731, 675, 587, 548

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₄H₂₆NO₅S [M+H]⁺ : 440.1532, Found : 440.1536

[α]_D²⁰ = -61.5 (c 1.00 in CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(3-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30f**

Prepared from 3-methoxycinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 61% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1

TLC (PE/EtOAc, 7/3): $R_f = 0.24$

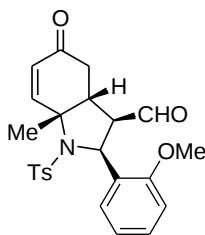
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.01 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (d, $J(\text{H,H}) = 17.4$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J(\text{H,H}) = 17.8$ Hz and $J(\text{H,H}) = 5.3$ Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.30 (app. t, $J(\text{H,H}) = 11.5$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.45 (d, $J(\text{H,H}) = 9.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J(\text{H,H}) = 10.6$ Hz, 1H), 6.29 (br. s, 1H), 6.53 (d, $J(\text{H,H}) = 7.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J(\text{H,H}) = 8.2$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.9$ Hz, 1H), 6.90-7.04 (m, 3H), 7.22 (d, $J(\text{H,H}) = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.6$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.0$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5 ppm, 24.3, 36.3, 44.2, 55.0, 55.2, 63.4, 66.6, 113.3, 113.7, 120.1, 127.3, 127.4 (2C), 128.9 (2C), 130.0, 137.8, 138.3, 143.3, 151.8, 159.9, 195.3, 197.6

IR: γ (cm^{-1}) = 2968, 2933, 2837, 1720, 1679, 1599, 1490, 1334, 1286, 1258, 1153, 1087, 1054, 989, 912, 730, 676, 580, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 440.1532, Found : 440.1531

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -134$ (c 1.00, CHCl_3)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(2-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30g**

Prepared from 2-methoxycinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as an orange solid.

Yield: 43% (for major diastereomer)

m.p.: 120-124 °C

d.r.: 5/1; **e.e.:** 88%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31g**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.30

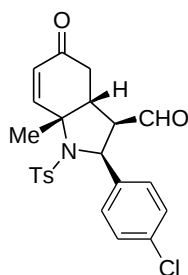
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.52 (d, J (H,H)= 17.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J (H,H)= 17.2 Hz and J (H,H)= 5.3 Hz, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.28 (app. t, J (H,H)= 11.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.80 (br. d, J (H,H)= 7.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J (H,H)= 10.4 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.97 (d, J (H,H)= 8.1 Hz, 2H), 7.11 (br. t, J (H,H)= 7.8 Hz, 1H), 7.32 (br. d, J (H,H)= 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J (H,H)= 10.4 Hz and J (H,H)= 1.8 Hz, 1H), 9.03 (d, J (H,H)= 1.4 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.5, 36.2, 44.0, 55.1, 55.2 (2C), 58.2, 66.7, 110.3, 120.6 (2C), 124.2, 127.2 (2C), 127.5 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 137.9, 143.3, 151.5, 155.8, 195.5, 198.3;

IR: γ (cm⁻¹) = 2930, 2840, 1721, 1680, 1599, 1489, 1463, 1333, 1242, 1184, 1157, 1089, 1056, 1022, 910, 811, 728, 676, 587, 546

HRMS (ESI): (m/z) C₂₄H₂₆NO₅S [M+H]⁺ : 440.1539, Found : 440.1536

$[\alpha]_D^{20}$ = -103.5 (*c* 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-chlorophenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30h**

Prepared from 4-chlorocinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a colorless oil.

Yield: 61% (for major diastereomer)

d.r.: 4/1; **e.e.:** 93%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31h**

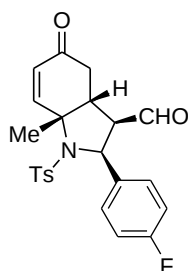
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.57 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.3 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.35 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 11.5 Hz, 1H), 5.44 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.0 Hz, 1H), 6.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.81 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.1 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.5, 36.3, 44.3, 55.3, 62.7, 66.8, 127.3 (2C), 127.4, 129.0 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 134.5, 135.1, 138.2, 143.7, 151.4, 195.1, 197.3;

IR: γ (cm⁻¹) = 2967, 2923, 2866, 1721, 1681, 1336, 1159, 1090, 732, 669, 587, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₃H₂₃NO₄SCl [M+H]⁺ : 444.1036, Found : 444.1035

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -53 (c 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-fluorophenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30i**

Prepared from 4-fluorocinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a colorless oil.

Yield: 51% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 92%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31i**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.25

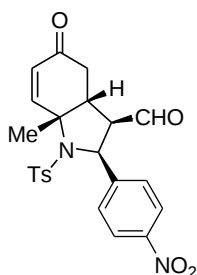
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.57 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.7 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.3 Hz, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.35 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 11.6 Hz, 1H), 5.48 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.9 Hz, 1H), 6.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.75 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.5, 36.3, 44.2, 55.3, 62.7, 66.7, 115.8 (d, $J(\text{C,F})$ = 21.6 Hz, 2C), 127.3 (2C), 127.4, 129.1 (2C), 129.6 (d, $J(\text{C,F})$ = 8.3 Hz, 2C), 132.4 (d, $J(\text{C,F})$ = 3.1 Hz), 138.4, 143.6, 151.6, 162.6 (d, $J(\text{C,F})$ = 247.2 Hz), 195.2, 197.4

IR: γ (cm⁻¹) = 3048, 2926, 2853, 2738, 1721, 1680, 1604, 1509, 1335, 1224, 1157, 1088, 1056, 988, 912, 841, 814, 731, 675, 586, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₃H₂₃NO₄SF [M+H]⁺ : 428.1332, Found : 428.1327

[α]_D²⁰ = -74 (c 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30j**

Prepared from 4-nitrocinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as an orange solid.

Yield: 30% (for major diastereomer)

m.p.: 220-224 °C

d.r.: 2/1; **e.e.:** 97%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31j**

TLC (PE/EtOAc, 6/4): **R_f** = 0.30

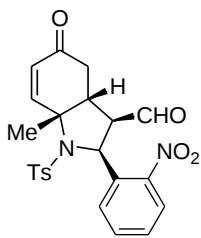
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.2 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.3 Hz, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.45 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 11.3 Hz, 1H), 5.55 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.1 Hz, 1H), 6.02 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.95 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.7, 36.2, 44.2, 55.4, 62.6, 67.2, 123.9 (2C), 127.4 (2C), 127.6, 128.7 (2C), 129.3 (2C), 137.8, 143.8, 144.3, 147.6, 150.9, 194.8, 196.7;

IR: γ (cm⁻¹) = 2971, 2929, 2853, 1721, 1682, 1522, 1346, 1160, 1088, 680, 587, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₃H₂₂N₂O₆SNa [M+Na]⁺ : 477.1096, Found : 477.1104

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -99 (c 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-2-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30k**

Prepared from 2-methoxycinnamaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow solid.

Yield: 27% (for major diastereomer)

m.p.: 204-208°C

d.r.: 4/1; **e.e.:** 90%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31k**

TLC (PE/EtOAc, 6/4): **R_f** = 0.22

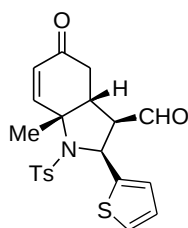
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 2.08 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (d, *J*(H,H)= 17.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*(H,H)= 17.6 Hz and *J*(H,H)= 5.3 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.61 (app. t, *J*(H,H)= 11.3 Hz, 1H), 5.84 (d, *J*(H,H)= 10.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*(H,H)= 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*(H,H)= 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*(H,H)= 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.57 (dd, *J*(H,H)= 10.5 Hz and *J*(H,H)= 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*(H,H)= 8.1 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 21.5, 25.0, 36.1, 44.3, 55.4, 58.9, 67.1, 124.5, 127.5 (2C), 127.9, 129.0, 129.6 (2C), 130.1, 133.0, 133.2, 137.2, 144.2, 148.6, 150.3, 194.8, 197.9

IR: **γ** (cm⁻¹) = 2971, 2926, 2854, 1720, 1680, 1525, 1339, 1158, 1087, 1058, 907, 814, 726, 670, 586, 546

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₃H₂₃N₂O₆S [M+H]⁺ : 455.1277, Found : 455.1285

[α]_D²⁰ = +25 (*c* 1.00, CHCl₃)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **301**

Prepared from 3-(thiophen-2-yl)prop-2-enal and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 63% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 86%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **301**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.30

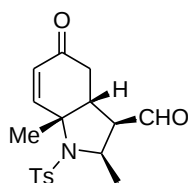
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 1.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.31 (dd, *J*(H,H)= 12.6 Hz and *J*(H,H)= 8.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J*(H,H)= 8.9 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.00 (d, *J*(H,H)= 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*(H,H)= 5.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*(H,H)= 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J*(H,H)= 10.5 Hz and *J*(H,H)= 1.9 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 21.6, 24.3, 36.0, 44.5, 54.7, 58.9, 66.4, 126.7, 127.0 (2C), 127.2 (2C), 127.5, 129.1 (2C), 138.4, 141.2, 143.3, 151.6, 195.2, 196.9

IR: **γ** (cm⁻¹) = 3107, 3069, 2967, 2926, 2853, 1722, 1681, 1339, 1156, 1088, 1059, 730, 706, 669, 591, 547

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₁H₂₂NO₄S₂ [M+H]⁺ : 416.0990, Found : 416.0986

[**α**]_D²⁰ = -63 (*c* 1.00, CHCl₃)



(2R,3R,3aR,7aR)-2,7a-dimethyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indole-3-carbaldehyde 30m

Prepared from crotonaldehyde and *para*-quinamine **28a** according to the general procedure 6 and isolated as an orange oil.

Yield: 42% (for major diastereomer)

d.r.: 4/1; **e.e.:** 69%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31m**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.22

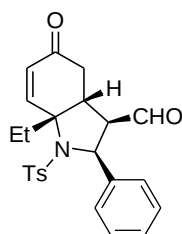
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 1.10 (d, *J*(H,H)= 6.6 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.57 (d, *J*(H,H)= 17.4 Hz, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.03 (br. d, *J*(H,H)= 4.0 Hz, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 5.88 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 19.5, 21.7, 26.8, 36.1, 43.4, 55.0, 55.2, 66.0, 126.9, 127.5 (2C), 130.0 (2C), 138.6, 144.1, 150.0, 195.6, 198.3;

IR: γ (cm⁻¹) = 2972, 2929, 1719, 1681, 1331, 1164, 1151, 1088, 992, 814, 768, 671, 581, 548

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₈H₂₂NO₄S [M+H]⁺ : 348.1270, Found : 348.1263

[α]_D²⁰ = -72 (c 1.00, CHCl₃)



(2S,3R,3aR,7aR)-7a-ethyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indole-3-carbaldehyde 30n

Prepared from cinnamaldehyde and *para*-quinamine **28b** according to the general procedure 6 and isolated as an orange oil.

Yield: 24% (for major diastereomer)

d.r.: 2.5/1; **e.e.:** 88%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31n**

TLC (PE/EtOAc, 6/4): $R_f = 0.29$

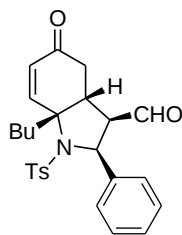
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.10 (t, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.27 ppm (s, 3H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.68 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.1$ Hz and $J(\text{H,H}) = 4.7$ Hz, 1H), 3.27-3.39 (m, 2H), 5.46 (d, $J(\text{H,H}) = 9.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J(\text{H,H}) = 8.2$ Hz, 2H), 7.00 (app. d, $J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 2H), 7.09-7.20 (m, 5H), 7.62 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 9.4, 21.5, 29.0, 37.1, 39.8, 55.7, 63.1, 70.4, 127.6 (2C), 128.0 (2C), 128.1, 128.5, 129.0 (4C), 137.4, 137.7, 143.5, 151.7, 195.6, 197.8;

IR: γ (cm^{-1}) = 3065, 3034, 2973, 2926, 1720, 1681, 1598, 1457, 1331, 1156, 1088, 1025, 914, 815, 775, 732, 701, 677, 586, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1583, Found : 424.1583

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85$ (c 0.50, CHCl_3)



(2S,3R,3aR,7aR)-7a-butyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indole-3-carbaldehyde **30o**

Prepared from cinnamaldehyde and *para*-quinamine **28c** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 13% (for major diastereomer)

d.r.: 2/1; **e.e.:** 90%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31o**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): $R_f = 0.46$

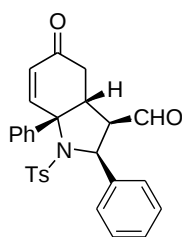
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.93 (t, $J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H), 1.33-1.51 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.28 ppm (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.54 (d, $J(\text{H,H}) = 18.0$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.0$ Hz and $J(\text{H,H}) = 4.7$ Hz, 1H), 3.28-3.39 (m, 2H), 5.48 (app. d, $J(\text{H,H}) = 9.5$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J(\text{H,H}) = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.1$ Hz, 2H), 7.12-7.19 (m, 5H), 7.62 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.4$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 14.1, 21.5, 23.1, 26.8, 36.1, 37.1, 40.4, 55.7, 63.2, 70.1, 127.6 (2C), 128.0, 128.1 (2C), 128.5, 129.0 (4C), 137.4, 137.8, 143.5, 151.8, 195.7, 197.8

IR: γ (cm^{-1}) = 3035, 2957, 2931, 2871, 1721, 1682, 1598, 1494, 1456, 1336, 1157, 1088, 1030, 733, 702, 680, 593

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452.1896, Found : 452.1904.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -100 (c 1.00, CHCl_3)



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-5-oxo-2,7*a*-diphenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **30p**

Prepared from cinnamaldehyde and *para*-quinamine **28d** according to the general procedure 6 and isolated as a yellow oil.

Yield: 61% (for major diastereomer)

d.r.: 5/1; **e.e.:** 93%; determined by chiral HPLC analyses of the corresponding product **31p**

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.46

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.26 (s, 3H), 2.39 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz, 1H), 2.51 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz, 1H), 3.50 (br. s, 2H), 5.68 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 5.5 Hz, 1H), 6.40 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 2H), 6.77 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.44 (m, 5H), 7.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 36.2, 48.4, 55.7, 63.3, 71.7, 127.3 (2C), 127.6 (2C), 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (4C), 129.2 (2C), 130.6, 137.2, 137.8, 138.7, 143.2, 149.9, 196.1, 197.8

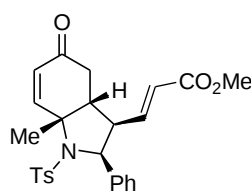
IR: γ (cm^{-1}) = 3060, 3035, 2925, 2850, 2740, 1720, 1684, 1598, 1494, 1456, 1448, 1338, 1155, 1089, 1032, 915, 729, 700, 681, 559, 544

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472.1583, Found : 472.1589

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -168 (c 1.00, CHCl_3)

General procedure 7: Wittig reaction of compounds 30

(Methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (0.075 mmol, 25 mg) was added to a solution of compound **30** (0.05 mmol) in 1 mL of dry dichloromethane at 0 °C. After the reaction was left to warm up to room temperature overnight, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc, 7/3) to afford the desired product **31**.

**31a - major diastereomer**

(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31a** – **major diastereomer**

Prepared from the major diastereomer of **30a** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 83%

e.e.: 96%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 21.45 min (minor enantiomer) and t_r = 25.31 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.34

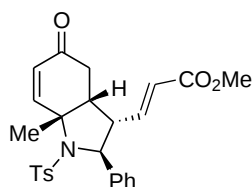
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.04 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (app. d, J (H,H)= 16.5 Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.14 (d, J (H,H)= 8.7 Hz, 1H), 5.74-5.79 (m, 2H), 5.98 (d, J (H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J (H,H)= 7.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J (H,H)= 8.0 Hz, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.28 (d, J (H,H)= 8.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, J (H,H)= 10.5 Hz and J (H,H)= 1.8 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.7, 35.3, 47.6, 48.2, 51.7, 67.0, 67.1, 125.5, 126.7, 127.6 (2C), 127.8 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 129.0 (2C), 136.4, 138.0, 143.2, 143.7, 152.1, 165.7, 195.1

IR: γ (cm⁻¹) = 3027, 2951, 2923, 1723, 1683, 1337, 1156, 1055, 677, 589

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₂₆H₂₈NO₅S [M+H]⁺ : 466.1688, found : 466.1683

$[\alpha]_D^{20}$ = -28 (c 0.50, CHCl₃)

**31a' - minor diastereomer**

(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*S*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31a'** – **minor diastereomer**

Prepared from the minor diastereomer of **30a'** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 35%

TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.14

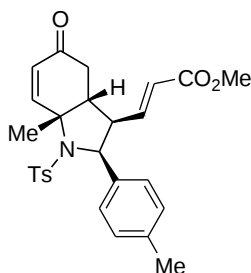
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.94 (s, 3H), 2.10 (dd, *J*(H,H)= 17.2 Hz and *J*(H,H)= 6.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.47 (dd, *J*(H,H)= 17.2 Hz and *J*(H,H)= 5.9 Hz, 1H), 2.78 (app. q, *J*(H,H)= 6.1 Hz, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.77 (d, *J*(H,H)= 4.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J*(H,H)= 15.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*(H,H)= 15.6 Hz and *J*(H,H)= 9.6 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 4H), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.46 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.6, 28.4, 35.2, 47.8, 51.9, 53.2, 65.6, 68.5, 124.7, 126.5 (2C), 127.6 (2C), 127.7, 128.6 (2C), 128.7, 129.4 (2C), 137.0, 140.4, 143.5, 143.7, 150.3, 165.7, 195.6;

IR: γ (cm⁻¹) = 3031, 2950, 2929, 1721, 1684, 1341, 1280, 1156, 1089, 770, 673, 582

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₆H₂₈NO₅S [M+H]⁺ : 466.1688, found : 466.1687.

[α]_D²⁰ = -39 (c 0.50, CHCl₃)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*p*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31b**

Prepared from the major diastereomer of **30b** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 71%

e.e.: 93%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 22.26 min (minor enantiomer) and t_r = 26.45 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.40

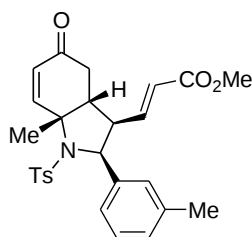
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (br. s, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.08 (d, *J*(H,H)= 8.6 Hz, 1H), 5.72-5.87 (m, 2H), 5.96 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*(H,H)= 7.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*(H,H)= 7.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*(H,H)= 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*(H,H)= 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.1, 21.5, 24.7, 35.4, 47.7, 48.2, 51.7, 66.8, 66.9, 125.4, 126.7, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (2C), 133.4, 137.5, 138.1, 143.1, 143.9, 152.1, 165.8, 195.2

IR: γ (cm⁻¹) = 3021, 2948, 2923, 1723, 1681, 1336, 1156, 1056, 751, 671, 589, 548

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $C_{27}H_{30}NO_5S$ $[M+H]^+$: 480.1845, Found : 480.1848

$$[\alpha]_D^{20} = -16 (c\ 1.00, \text{CHCl}_3)$$



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*m*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31c**

Prepared from the major diastereomer of **30c** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 99%

e.e.: 93%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 21.01 min (minor enantiomer) and t_r = 23.01 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.40

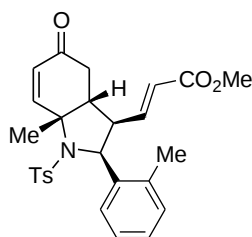
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (d, $J(\text{H,H})$ = 16.2 Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.12 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 1H), 5.77-5.79 (m, 2H), 5.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.62 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.66 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.6 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.6 Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.3, 21.5, 24.6, 35.4, 47.7, 48.2, 51.7, 66.9, 67.1, 125.2, 125.4, 126.7, 127.5 (2C), 128.4 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 136.1, 137.9, 138.2, 143.1, 143.9, 152.3, 165.8, 195.2;

IR: γ (cm^{-1}) = 3021, 2951, 2917, 1723, 1682, 1336, 1154, 1057, 755, 676, 591

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1845, found :480.1847.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -38 (c 1.00, CHCl_3)



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-*o*-tolyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31d**

Prepared from the major diastereomer of **30d** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 82%

e.e.: 92%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 18.05 min (minor enantiomer) and t_r = 22.12 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.34

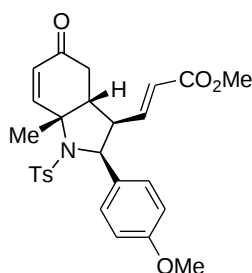
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.49 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, 1H), 5.80-5.82 (m, 2H), 6.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.63 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.91 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 6.98-6.99 (m, 2H), 7.25 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 19.9, 21.5, 24.5, 35.2, 47.7 (2C), 51.7, 62.4, 66.9, 125.6, 125.9, 126.8, 127.3, 127.4 (2C), 127.6, 129.0 (2C), 130.7, 134.4, 135.3, 137.9, 143.2, 143.4, 152.2, 165.7, 195.2

IR: γ (cm^{-1}) = 3025, 2974, 2948, 1723, 1681, 1335, 1247, 1155, 1088, 675, 590, 548

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1845, found : 480.1848.

$[\alpha]_D^{20}$ = -43 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31e**

Prepared from the major diastereomer of **30e** according to the general procedure 7 and isolated as a white solid.

Yield: 87%

m.p.: 188-192 °C

e.e.: 80%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 24.44 min (minor enantiomer) and t_r = 28.16 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.19

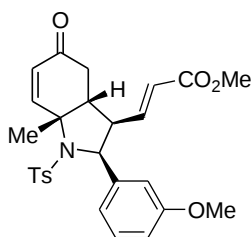
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.37 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 1H), 5.73-5.88 (m, 2H), 5.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.57 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0, 2H), 7.65 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.8, 35.4, 47.7, 48.3, 51.7, 55.4, 66.6, 66.8, 113.8 (2C), 125.4, 126.7, 127.6 (2C), 128.6, 129.0 (4C), 138.3, 143.1, 143.9, 152.1, 159.3, 165.8, 195.2

IR: γ (cm^{-1}) = 3069, 2953, 2838, 1721, 1679, 1611, 1512, 1333, 1249, 1154, 1088, 1056, 672, 588

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496.1794, found : 496.1786

$[\alpha]_D^{20}$ = -7 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(3-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31f**

Prepared from the major diastereomer of **30f** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 85%

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.19

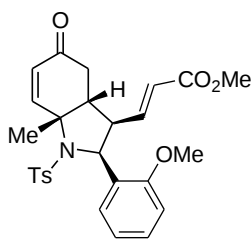
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.60 (s, 6H), 5.11 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 1H), 5.70-5.85 (m, 2H), 5.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.22 (br. s, 1H), 6.41 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.3 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.6, 35.3, 47.7, 48.1, 51.7, 55.0, 66.9 (2C), 113.1, 113.5, 120.4, 125.4, 126.7, 127.5 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 137.9, 138.1, 143.2, 143.6, 152.1, 159.5, 165.7, 195.1

IR: γ (cm^{-1}) = 2997, 2950, 2837, 1720, 1680, 1599, 1491, 1436, 1334, 1246, 1154, 1086, 1055, 987, 914, 730, 676, 582, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496.1794, found : 496.1795.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -32 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(2-methoxyphenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31g**

Prepared from the major diastereomer of **30g** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 59%

e.e.: 88%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), $t_r = 17.36$ min (major enantiomer) and $t_r = 20.22$ min (minor enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.30

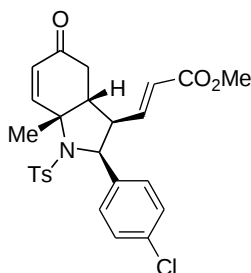
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.05 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.65 (d, *J*(H,H)= 8.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J*(H,H)= 15.6 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J*(H,H)= 15.6 and *J*(H,H)= 9.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H), 6.52 (t, *J*(H,H)= 7.3 Hz, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.98 (d, *J*(H,H)= 7.7 Hz, 2H), 7.07 (t, *J*(H,H)= 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*(H,H)= 7.7 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*(H,H)= 10.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 25.0, 35.2, 47.1, 47.5, 51.6, 55.3, 60.2, 67.0, 110.3, 120.1, 124.5, 124.9, 126.7, 127.7 (2C), 128.0, 128.8, 129.1 (2C), 137.6, 143.4, 144.1, 151.7, 156.3, 166.1, 195.4;

IR: γ (cm^{-1}) = 2951, 2840, 1720, 1679, 1599, 1489, 1463, 1438, 1332, 1246, 1155, 1056, 987, 914, 730, 675, 590

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $C_{27}H_{30}NO_6S$ $[M+H]^+$: 496.1794, found : 496.1791.

$$[\alpha]_D^{20} = -95.5 (c\ 1.00, \text{CHCl}_3)$$



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-chlorophenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31h**

Prepared from the major diastereomer of **31h** according to the general procedure 7 and isolated as a white solid.

Yield: 79%

m.p.: 166-168 °C

e.e.: 93%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 33.60 min (minor enantiomer) and t_r = 41.71 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.34

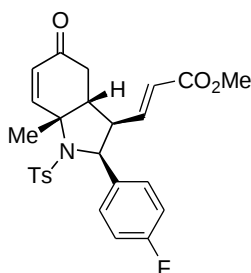
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (br. s, 1H), 2.54-2.67 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.08 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.5 Hz, 2H), 5.98 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 7.8 Hz, 4H), 7.29 (t, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.9, 35.3, 47.8, 48.0, 51.8, 66.3, 67.2, 125.9, 126.9, 127.5 (2C), 128.6 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 133.8, 135.1, 137.8, 143.1, 143.7, 151.7, 165.6, 194.9

IR: γ (cm^{-1}) = 2971, 2951, 2920, 1722, 1681, 1335, 1157, 1090, 588

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.1298, found : 500.1296.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +7 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(4-fluorophenyl)-7*a*-methyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31i**

Prepared from the major diastereomer of **30i** according to the general procedure 7 and isolated as a white solid.

Yield: 75%

m.p.: 150-152 °C;

e.e.: 92%; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 29.00 min (minor enantiomer) and t_r = 34.61 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.32

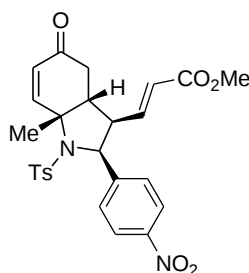
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.04 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.12 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.8 Hz, 1H), 5.71-5.82 (m, 2H), 5.98 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 0.8 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 4H), 6.99 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.65 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.9, 35.3, 47.7, 48.1, 51.8, 66.3, 67.1, 115.4 (d, $J(\text{C,F})$ = 32.4 Hz, 2C), 125.7, 126.9, 127.5 (2C), 129.1 (2C), 129.4 (d, $J(\text{C,F})$ = 12.3 Hz, 2C), 132.4 (d, $J(\text{C,F})$ = 4.9 Hz, 1C), 138.0, 143.3, 143.6, 151.8, 161.8 (d, $J(\text{C,F})$ = 295.5 Hz, 1C), 165.7, 195.0

IR: γ (cm^{-1}) = 2922, 2851, 1724, 1681, 1509, 1335, 1226, 1156, 913, 741, 706, 589

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SF}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 484.1594, found : 484.1595.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -10 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31j**

Prepared from the major diastereomer of **30j** according to the general procedure 6 and isolated as a white solid.

Yield: 85%

m.p.: 94-98 °C

e.e.: 97%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 58.38 min (minor enantiomer) and t_r = 67.39 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 6/4): R_f = 0.35

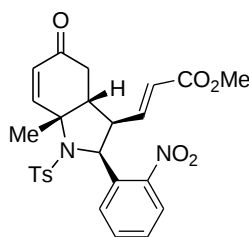
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.09 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (d, $J(\text{H,H})$ = 16.4 Hz, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.19 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz, 1H), 5.68 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.5 Hz, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.1, 1H), 5.82 (d, $J(\text{H,H})$ = 15.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0, 1H), 6.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 4H), 7.33 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 25.2, 35.3, 47.9 (2C), 51.9, 66.1, 67.6, 123.5 (2C), 126.5, 127.1, 127.6 (2C), 128.6 (2C), 129.3 (2C), 137.5, 142.1, 144.2, 144.3, 147.3, 151.1, 165.4, 194.6

IR: γ (cm^{-1}) = 2951, 2923, 1723, 1681, 1521, 1346, 1158, 732, 588

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 511.1539, found : 511.1535.

$[\alpha]_D^{20}$ = -7 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-2-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31k**

Prepared from the major diastereomer of **30k** according to the general procedure 7 and isolated as a yellow oil.

Yield: 82%

e.e.: 90%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 38.09 min (major enantiomer) and t_r = 42.37 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 6/4): R_f = 0.15

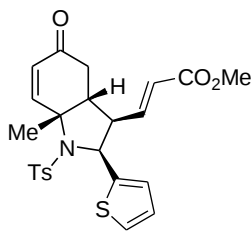
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.11 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (br. s, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.78-5.79 (m, 2H), 5.89 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.2 Hz, 1H), 6.01 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.43 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.6, 25.6, 35.1, 47.8, 47.9, 51.8, 61.5, 67.4, 125.2, 126.3, 127.4, 127.7 (2C), 128.7, 129.6 (2C), 129.7, 133.0, 133.2, 136.8, 141.9, 144.1, 148.6, 150.3, 165.8, 194.7

IR: γ (cm^{-1}) = 2924, 2852, 1781, 1680, 1597, 1526, 1337, 1240, 1158, 1032, 934, 864, 731, 669, 589, 548

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 511.1539, found : 511.1543

$[\alpha]_D^{20}$ = -41.5 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **311**

Prepared from the major diastereomer of **301** according to the general procedure 7 and isolated as a yellow solid.

Yield: 44%

m.p.: 144-148 °C

e.e.: 86%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 22.91 min (minor enantiomer) and t_r = 26.12 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.29

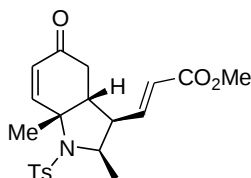
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.93 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 5.6 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.43 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 1H), 5.81 (d, $J(\text{H,H})$ = 15.6 Hz, 1H), 5.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, $J(\text{H,H})$ = 15.6 Hz and $J(\text{H,H})$ = 9.7 Hz, 1H), 6.65 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 3.3 Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.00 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, $J(\text{H,H})$ = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.6, 24.7, 35.4, 48.0 (2C), 51.7, 62.8, 66.7, 126.1, 126.2, 126.6 (2C), 127.4 (2C), 127.5, 129.1 (2C), 138.3, 141.2, 142.7, 143.2, 151.9, 165.7, 195.0;

IR: γ (cm^{-1}) = 2945, 2920, 1722, 1681, 1338, 1156, 1056, 670, 590

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 494.1072, found : 494.1070

$[\alpha]_D^{20}$ = -24 (c 1.00, CHCl_3)



(*E*)-methyl 3-((2*R*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-2,7*a*-dimethyl-5-oxo-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31m**

Prepared from the major diastereomer of **30m** according to the general procedure 7 and isolated as a white solid.

Yield: 86%

m.p.: 140-144 °C

e.e.: 69%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/*i*PrOH, 90/10, 1.0 mL/min), t_r = 24.75 min (minor enantiomer) and t_r = 29.64 min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.25

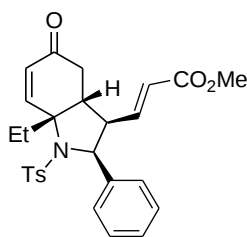
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.14 (dd, $J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.36 (br. s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.58-2.76 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.84-3.93 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 2H), 6.63 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.6 Hz, $J(\text{H,H})$ = 9.3 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 10.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 18.3, 21.7, 27.5, 35.5, 46.8, 47.7, 51.9, 59.0, 66.2, 126.2, 126.6, 127.5 (2C), 129.9 (2C), 138.5, 143.2, 143.9, 150.1, 166.0, 195.5;

IR: γ (cm^{-1}) = 2972, 2951, 2932, 1722, 1682, 1332, 1260, 1160, 1086, 998, 663, 583, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 404.1532, found : 404.1534

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -68 (c 1.00, CHCl_3)



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-ethyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31n**

Prepared from the major diastereomer of **30n** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 92%

e.e.: 88%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), $t_r = 16.31$ min (minor enantiomer) and $t_r = 25.70$ min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): $R_f = 0.35$

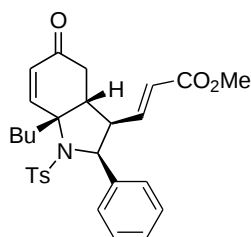
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.15 (t, $J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, 3H), 2.27(s, 3H), 2.34 (app. d, $J(\text{H,H}) = 18.5$ Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.59(s, 3H), 5.12 (d, $J(\text{H,H}) = 9.2$ Hz, 1H), 5.71-5.85 (m, 2H), 6.07 (d, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 4H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.26 (d, $J(\text{H,H}) = 8.2$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.9$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 9.8, 21.5, 30.4, 36.3, 44.0, 48.8, 51.7, 66.7, 70.8, 125.4, 127.8 (3C), 127.9 (3C), 128.4 (2C), 129.0 (2C), 137.2, 137.5, 143.4, 144.0, 151.6, 165.7, 195.5;

IR: γ (cm^{-1}) = 3034, 2971, 2949, 1723, 1682, 1329, 1245, 1157, 1089, 993, 703, 676, 588, 546

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1845, found : 480.1838

$[\alpha]_D^{20} = -37$ (c 1.00, CHCl_3)



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-butyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31o**

Prepared from the major diastereomer of **30o** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 40%

e.e.: 90%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), $t_r = 13.18$ min (minor enantiomer) and $t_r = 26.29$ min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): $R_f = 0.45$

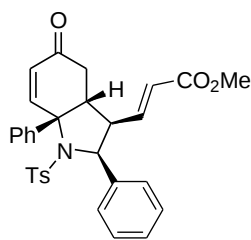
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.96 (t, $J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (br. s, 2H), 1.44-1.48 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (app. d, $J(\text{H,H}) = 18.1$ Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.61 (dd, $J(\text{H,H}) = 17.8$ Hz and $J(\text{H,H}) = 5.7$ Hz, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.12 (d, $J(\text{H,H}) = 9.2$ Hz, 1H), 5.71-5.85 (m, 2H), 6.05 (d, $J(\text{H,H}) = 10.6$ Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 4H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.26 (d, $J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.6$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.1$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 14.2, 21.5, 23.2, 27.2, 36.3, 37.6, 44.6, 48.8, 51.7, 66.8, 70.5, 125.4, 127.7 (3C), 127.9 (3C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 137.2, 137.7, 143.4, 144.0, 151.7, 165.7, 195.5

IR: γ (cm^{-1}) = 2956, 2929, 2870, 1724, 1683, 1456, 1437, 1333, 1245, 1157, 1088, 1029, 996, 703, 678, 588, 547

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.2158, found : 508.2156.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2$ (c 0.20, CHCl_3)



(E)-methyl 3-((2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-5-oxo-2,7*a*-diphenyl-1-tosyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-indol-3-yl)acrylate **31p**

Prepared from the major diastereomer of **30p** according to the general procedure 7 and isolated as a colorless oil.

Yield: 59%

e.e.: 96%; determined by chiral HPLC on a AD column (heptane/iPrOH, 90/10, 1.0 mL/min), $t_r = 20.63$ min (minor enantiomer) and $t_r = 23.96$ min (major enantiomer)

TLC (PE/EtOAc, 7/3): $R_f = 0.31$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.27 (s, 3H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.41 (dt, $J(\text{H,H}) = 12.3$ Hz and $J(\text{H,H}) = 9.9$ Hz), 3.57 (s, 3H), 5.39 (d, $J(\text{H,H}) = 9.9$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J(\text{H,H}) = 15.6$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J(\text{H,H}) = 15.6$ Hz and $J(\text{H,H}) = 9.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H), 7.11-7.23 (m, 5H), 7.39-7.42 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.98 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.5$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.3$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.5, 35.0, 48.3, 51.7, 52.2, 66.8, 72.3, 125.0, 127.1 (2C), 127.8 (2C), 128.3, 128.5 (4C), 128.7 (3C), 128.9 (2C), 129.8, 137.3, 137.5, 139.2, 143.2, 144.0, 150.3, 165.7, 195.8;

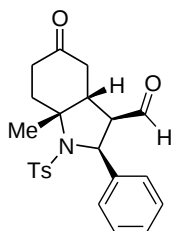
IR: γ (cm^{-1}) = 3060, 3034, 2949, 2922, 2847, 1724, 1686, 1339, 1247, 1155, 1091, 1034, 700, 680, 581, 548

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 528.1845, found : 528.1851

$[\alpha]_D^{20} = -126$ (c 1.00, CHCl_3)

Procedure for the hydrogenation of 30a:

Pd/C (2 mg, 10% mass concentration) was added to a solution of compound **30a** (0.049 mmol, 20 mg) in 2 mL of methanol. The mixture was placed under H₂ atmosphere. After the reaction was left to stir at room temperature for 2 h, the mixture was filtered over Celite and washed with dichloromethane. The crude was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc, 7/3) to afford the desired product **32** as a colorless oil (16 mg, 79% yield).



(2*S*,3*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-methyl-5-oxo-2-phenyl-1-tosyl-octahydro-1*H*-indole-3-carbaldehyde **32**

Prepared from the major diastereomer **30a** and isolated as a colorless oil.

Yield: 79%

TLC (PE/EtOAc, 7/3): *R_f* = 0.21

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.06 ppm (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 3H), 2.44 (dd, *J*(H,H)= 15.9 Hz and *J*(H,H)= 5.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*(H,H)= 15.9 Hz and 6.7 Hz, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.23 (app. t, *J*(H,H)= 11.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J*(H,H)= 9.9 Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 4H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.24 (d, *J*(H,H)= 8.5 Hz, 2H), 8.95 (d, *J*(H,H)= 0.8 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.5, 24.1, 34.2, 37.4, 39.2, 46.5, 56.2, 63.1, 66.2, 127.5 (2C), 127.8 (2C), 128.2, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 136.6, 138.3, 143.1, 198.0, 208.9

IR: γ (cm⁻¹) = 3065, 3034, 2968, 2925, 1720, 1336, 1156, 1089, 993, 814, 702, 677, 581, 546

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₃H₂₆NO₄S [M+H]⁺ : 412.1583, Found : 412.1593

[α]_D²⁰ = +1 (*c* 1.00, CHCl₃)

Procedure for the multicatalytic sequence:

Tetrapropylammonium perruthenate TPAP (0.02 mmol, 6 mg) was added to a solution of cinnamyl alcohol (0.22 mmol, 30 mg) in 1.5 mL of chloroform. After the reaction was left to stir at 40 °C for 16 h under O₂ atmosphere, the solution was cooled down and placed in normal atmospheric conditions. The *para*-quinamine derivative **28a** (0.15 mmol, 42 mg), sodium acetate (0.15 mmol, 12 mg) and the catalyst **3d** (0.03 mmol, 11 mg) were successfully added to the solution. After the reaction was left to stir at 55 °C for 3 days, the flask was cooled down to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. Diastereomeric ratio was determined at this stage by ¹H NMR analysis of the crude product, which was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 7/3) to afford the desired compound **30a** (28 mg, 46% yield).

Partie Expérimentale du Chapitre IV

General procedure 8: synthesis of *para*-quinamines 29

The *para*-quinamines **29** were prepared from *para*-anisidine following the four steps synthetic route described below.

- Boc-protection of anisidine

Boc₂O (60 mmol, 13.3 g) was added to a solution of *p*-anisidine (40 mmol, 5.0 g) in 84 mL of EtOH. After the reaction was left to stir for 2 hours, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 8/2) and then recrystallized by dissolving it in a minimum amount of EtOAc and then adding petroleum ether until a 9/1 ratio was achieved, affording the recrystallized compound **25** as white needles (7.6 g, 83% yield).

- Dearomatization of the protected anisidine **25**

Triethylamine (48 mmol, 6.8 mL) was added to a solution of boc-protected *p*-anisidine **25** (16 mmol, 3.57 g) in 50 mL of methanol. A solution of diacetoxyiodobenzene (19 mmol, 6.0 g) in 55 mL of methanol was added to the previous solution at 0 °C. After the reaction was left to warm up to room temperature for 16h, a substantial quantity of aqueous, saturated NaHCO₃ solution was poured into the reaction. The solution was filtered off and extracted with EtOAc. The organic phases were combined, washed with brine, dried on anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 95/5) to afford compound **27** as a brown oil (3.2 g, 73% yield).

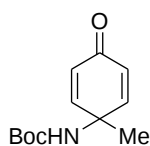
- Alkyl chain addition on the imine intermediate **27** & ketone deprotection

A solution of aryl- or alkyl lithium (19 mmol) in 36 mL of dry THF was poured via a cannula into a solution of the previously obtained compound **27** (4.1 g, 16 mmol) in 28 mL of dry THF, at -78 °C under Argon atmosphere. After the reaction was left to stir at -78 °C for 5h, an aqueous solution of saturated NH₄Cl was poured into the reaction, which was then left to warm up to room temperature for 1h. The solution was extracted with EtOAc, dried on anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. A solution of oxalic acid (10% in water, 6.5 mmol, 6 mL) was added to the resulting orange oil, dissolved in 56 mL of THF without further purification necessary. After the reaction was left to stir at room temperature for 2h, an aqueous solution of saturated NaHCO₃ was added. The solution was extracted with

EtOAc, dried on anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired product **29** with no further purification needed.

- Amine deprotection

TFA (14 mL, 0.18 mol) was added dropwise to a solution of **29** (9.0 mmol) in DCM (30 mL). The reaction was left to stir at room temperature for an hour. The reaction was cooled to 0 °C and quenched with an aqueous solution of NaOH (2M) until the pH turned basic. EtOAc was added and the phases were separated. The aqueous phase was further extracted with EtOAc. The organic phases were combined, dried on anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired product **33** as a brown oil in quantitative yield. As the unprotected amine was unstable over time, the compounds **33** were directly used for the next step, without further physical and spectroscopic analysis. Full characterization was therefore performed before the deprotection, on compounds **29**.

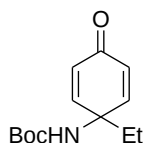


tert-Butyl 1-methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienylcarbamate **29a**

Prepared from imine **25** and a 1.6 M solution of MeLi in Et_2O according to the general procedure 8 and obtained as a yellow solid

Yield: 95%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

**tert-Butyl 1-ethyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienylcarbamate 29b**

Prepared from imine **25** and a 0.5 M solution of EtLi in cyclohexane according to the general procedure 8 and obtained as a white solid.

Yield: 81%

m. p.: 108-113 °C

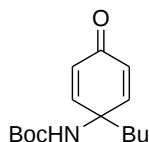
TLC (PE/EtOAc, 7/3): R_f = 0.25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.84 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.76 (q, $J(\text{H,H})$ = 6.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 6.29 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.4 Hz, 2H), 6.73 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 7.8, 28.3 (3C), 32.2, 53.4, 56.0, 129.6 (2C), 151.1 (3C), 185.7

IR: γ (cm^{-1}) = 3319, 2975, 2928, 1698, 1667, 1626, 1513, 1366, 1249, 1165, 952, 855, 737

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 260.1263, found : 260.1258

**tert-Butyl 1-butyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienylcarbamate 29c**

Prepared from imine **25** and a 2.5 M solution of BuLi in hexanes according to the general procedure 8 and obtained as a yellow oil.

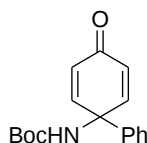
Yield: 56%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.82 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 3H), 1.13-1.28 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.65-1.70 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.23 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.0 Hz, 2H), 6.74 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.0 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 13.9, 22.7, 25.4, 28.2 (3C), 39.0, 55.5, 80.6, 129.0 (2C), 151.7, 151.8 (2C), 185.8

IR: γ (cm^{-1}) = 3311, 2959, 2932, 2866, 1697, 1665, 1623, 1513, 1365, 1246, 1161, 855, 731

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 288.1576, found : 288.1572



tert-Butyl 1-phenyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienylcarbamate **29d**

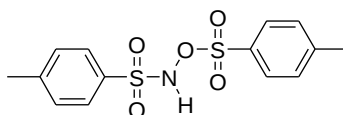
Prepared from imine **25** and a 1.8 M solution of PhLi in Bu₂O according to the general procedure 8 and obtained as a yellow solid.

Yield: 66%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

General procedure 9: synthesis of disubstituted hydroxylamines 34

The compounds **34** were prepared from the corresponding alkyl- or arylsulfonyl chlorides following the procedure described by Jorgensen (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9188) for the synthesis of TsONHTs **34a**, the only difference from the literature being the omission of the recrystallization step for the synthesis of derivatives **34b-f**.

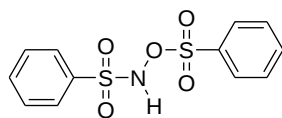


4-Methylbenzenesulfonamido 4-methylbenzene-1-sulfonate **34a**

Prepared from tosyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as an off-white solid.

Yield: 39%

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

**Benzenesulfonamido benzenesulfonate 34b**

Prepared from benzenesulfonyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as a yellow solid.

Yield: 19%

m. p.: 160-164 °C

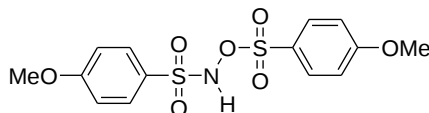
TLC (DCM/EtOAc, 95/5): R_f = 0.44

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 7.52-7.60 ppm (m, 5H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.84 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 2H), 7.96 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 128.9 (2C), 129.4 (2C), 129.6 (2C), 129.9 (2C), 133.1, 134.9, 135.3 (2C);

IR: γ (cm^{-1}) = 3196, 3069, 1450, 1380, 1196, 1183, 731, 683, 586

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 335.9976, found : 335.9972

**4-Methoxybenzenesulfonamido 4-methoxybenzene-1-sulfonate 34c**

Prepared from *para*-methoxybenzenesulfonyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as an orange solid.

Yield: 17%

m. p.: 170-173 °C

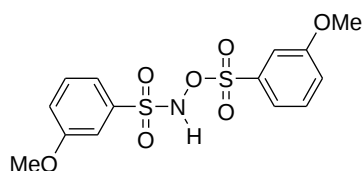
TLC (DCM/EtOAc, 95/5): R_f = 0.37

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.96 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.74 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, $J(\text{H,H})$ = 9.0 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 55.9 (2C), 114.5 (2C), 114.7 (2C), 124.2, 126.4, 131.3 (2C), 132.2 (2C), 164.7, 164.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3187, 2946, 2844, 1596, 1499, 1376, 1267, 1166, 1022, 694, 561

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.0188, found : 396.0193



3-Methoxybenzenesulfonamido 3-methoxybenzene-1-sulfonate 34d

Prepared from *meta*-methoxybenzenesulfonyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as an orange oil.

Yield: 32%

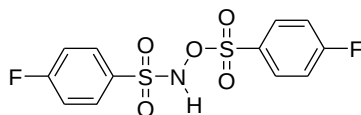
TLC (DCM/EtOAc, 98/2): R_f = 0.32

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 3.82 (d, $J(\text{H,H})$ = 0.9 Hz, 3H), δ = 3.84 ppm (d, $J(\text{H,H})$ = 0.9 Hz, 3H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.26 (br. s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.99 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 55.8, 55.9, 113.1, 113.9, 121.1, 121.5, 121.9, 122.0, 130.2, 130.5, 134.0, 136.2, 159.8, 160.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3187, 2969, 2839, 1598, 1483, 1378, 1245, 1171, 1034, 701, 583

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 396.0188, found : 396.0196



4-Fluorobenzenesulfonamido 4-fluorobenzene-1-sulfonate 34e

Prepared from *para*-fluorobenzenesulfonyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as an orange solid.

Yield: 13%

m. p.: 139-142 °C

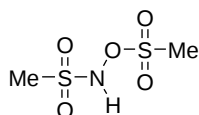
TLC (DCM/EtOAc, 95/5): R_f = 0.24

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 7.21 ppm (app. d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (app. d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.95-8.02 (m, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 116.9 ppm (d, $J(\text{C,F})$ = 34.5 Hz, 2C), 117.1 (d, $J(\text{C,F})$ = 34.5 Hz, 2C), 128.8 (d, $J(\text{C,F})$ = 4.5 Hz), 131.1 (d, $J(\text{C,F})$ = 5.3 Hz), 131.9 (d, $J(\text{C,F})$ = 15.0 Hz, 2C), 132.9 (d, $J(\text{C,F})$ = 15.0 Hz, 2C), 166.6 (d, $J(\text{C,F})$ = 385.5 Hz), 166.9 (d, $J(\text{C,F})$ = 386.3 Hz)

IR: γ (cm^{-1}) = 3193, 3109, 3081, 1591, 1494, 1384, 1180, 1088, 838, 694, 541

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2\text{F}_2$ $[\text{M}]^+$: 348.9890, found : 348.9903



Methanesulfonamido methanesulfonate 34f

Prepared from methanesulfonyl chloride according to the general procedure 8 and isolated as a white solid.

Yield: 20%

m. p.: 140-142 °C

TLC (PE/DCM, 1/1): R_f = 0.28

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6 , 20°C): δ (ppm) = 3.24 ppm (s, 3H), 3.31 (s, 3H)

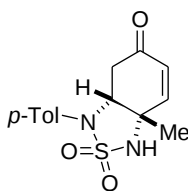
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6 , 20°C): δ (ppm) = 36.6, 38.1

IR: γ (cm^{-1}) = 3199, 3028, 2941, 2823, 1370, 1168, 968, 775, 678, 535

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 211.9663, found : 211.9673

General procedure 10: synthesis of unsymmetrical sulfamides 35-36-39-41

Triethylamine (0.8 mmol, 110 μL , 1.5 eq) was added to a solution of the nucleophile (0.5 mmol, 1 eq) in DCM (0.5 mol.L^{-1}). The solution was cooled down to approximately 10 °C. TsONHTs –or a derivative thereof- (0.6 mmol, 1.2 eq) was dissolved in DCM (0.6 mol.L^{-1}) and added drop-wise to the cooled solution. The reaction was then left to warm up to room temperature overnight (16h). Water (2 mL) was added to the solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The organic phases were combined, dried on anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc) to afford the desired compounds **35-36-39-41**.



7a-Methyl-3-(4-methylphenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione 35a

Prepared from **34a** and *para*-quinamine **33a** according to the general procedure 10 and isolated as a white foam after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 7/3 to 1/1).

Yield: 84%

TLC (PE/EtOAc, 6/4): R_f = 0.15

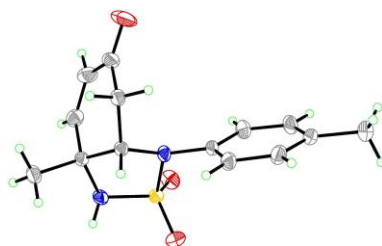
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.3 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.11 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.2 Hz, 1H), 6.66 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.2 Hz, 1H), 7.15 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H)

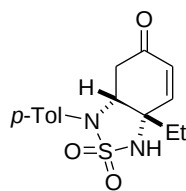
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.2, 23.0, 36.3, 57.3, 66.1, 126.9 (2C), 128.4, 130.7 (2C), 131.1, 138.8, 148.8, 193.4

IR: γ (cm⁻¹) = 3217, 2979, 2924, 1683, 1512, 1310, 1169, 1117, 1065, 906

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₄H₁₆N₂O₃S [M]⁺: 292.0882, found : 292.0877

Crystal Data: Crystals suitable for X-ray analysis were grown by slow evaporation at room temperature of a solution of racemic **35a** in chloroform. C₁₄H₁₆N₂O₃S, M_w = 292.35, monoclinic, space group P2₁/c; dimensions: a = 13.7423(6) Å, b = 7.2929(4) Å, c = 14.5618(8) Å, β = 105.371(3)°, V = 1407.20(13) Å³; Z = 4; μ = 0.24 mm⁻¹; 24704 reflections measured at room temperature; independent reflections: 2494 [1936 $F_o > 4\sigma(F_o)$]; data were collected up to a $2\theta_{\text{max}}$ value of 50.08° (99.9 % coverage). Number of variables: 187; R_1 = 0.046, wR_2 = 0.115, S = 1.04; highest residual electron density 0.19 e.Å⁻³; CCDC = 1437475.





7a-Ethyl-3-(4-methylphenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione
35b

Prepared from **34a** and *para*-quinamine **33b** according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 7/3 to 1/1).

Yield: 75%

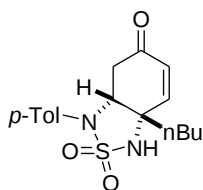
TLC (PE/EtOAc, 6/4): R_f = 0.24

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.08 (t, J (H,H)= 7.5 Hz, 3H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (dd, J (H,H)= 17.7 Hz and J (H,H)= 2.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J (H,H)= 17.7 Hz and J (H,H)= 3.6 Hz, 1H), 4.44-4.47 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.17 (d, J (H,H)= 10.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J (H,H)= 10.4 Hz and J (H,H)= 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J (H,H)= 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J (H,H)= 8.5 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 8.4, 21.2, 30.6, 36.5, 60.2, 64.4, 126.9 (2C), 129.1, 130.7 (2C), 131.1, 138.8, 147.6, 193.7

IR: γ (cm⁻¹) = 3229, 2975, 2925, 2885, 1684, 1512, 1313, 1250, 1169, 918, 735

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₅H₁₈N₂O₃S [M]⁺ : 306.1043, found : 306.1041



7a-Butyl-3-(4-methylphenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione
35c

Prepared from **34a** and *para*-quinamine **33c** according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 7/3 to 1/1).

Yield: 31%

m. p.: 157-162 °C

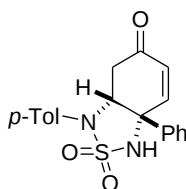
TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.27

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 0.93 (t, *J*(H,H)= 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.52 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (d, *J*(H,H)= 17.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*(H,H)= 17.6 Hz, and *J*(H,H)= 3.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.17 (d, *J*(H,H)= 10.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*(H,H)= 10.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*(H,H)= 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*(H,H)= 8.3 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 13.9, 21.3, 23.0, 26.1, 36.5, 37.6, 60.0, 64.8, 126.9 (2C), 129.0, 130.7 (2C), 131.1, 138.8, 147.7, 193.5

IR: γ (cm⁻¹) = 3227, 2958, 2931, 2872, 1683, 1512, 1301, 1247, 1168, 908, 732

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₇H₂₃N₂O₃S [M+H]⁺ : 335.1429, Found : 335.1433



7a-Phenyl-3-(4-methylphenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione
35d

Prepared from **34a** and *para*-quinamine **33d** according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 29%

m. p.: 188-192 °C

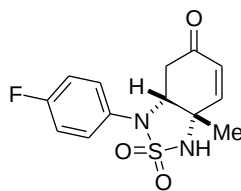
TLC (PE/EtOAc, 7/3): **R_f** = 0.45

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.35 (s, 3H), 2.42 (d, *J*(H,H)= 16.9 Hz, 1H), 2.56 (d, *J*(H,H)= 16.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.43 (d, *J*(H,H)= 10.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*(H,H)= 10.1 Hz, 1H), 7.18 (br. s, 4H), 7.47 (br. d, *J*(H,H)= 5.5 Hz, 3H), 7.65 (br. d, *J*(H,H)= 5.5 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.3, 35.2, 62.6, 66.1, 126.6 (2C), 127.4 (2C), 129.5, 129.6 (2C), 129.7, 130.7 (2C), 130.8, 137.1, 139.3, 145.2, 193.8

IR: γ (cm⁻¹) = 3219, 3063, 3035, 2924, 1680, 1510, 1304, 1242, 1158, 1063, 907, 730

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₉H₁₉N₂O₃S [M+H]⁺ : 355.1116, Found : 355.1123



7a-Methyl-3-(4-fluorophenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione 35e

Prepared from **34e** and *para*-quinamine **33a** according to the general procedure 10 and isolated as white crystals after purification by chromatography on silica gel (DCM/EtOAc, 95/5).

Yield: 36%

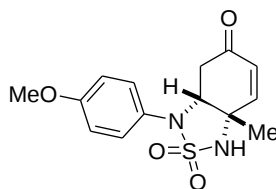
m. p.: 178-183 °C

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆, 20°C): δ (ppm) = 1.73 (s, 3H), 2.42 (ddd, *J*(H,H)= 17.3 Hz and *J*(H,H)= 2.8 Hz and *J*(H,H)= 0.8 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.97 (dd, *J*(H,H)= 17.3 Hz and *J*(H,H)= 3.5 Hz, 1H), 4.71 (app. dd, *J*(H,H)= 5.2 Hz and *J*(H,H)= 2.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*(H,H)= 10.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J*(H,H)= 10.3 Hz and *J*(H,H)= 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆, 20°C): δ (ppm) = 22.6, 36.6, 57.6, 66.1, 116.8 (2C, *J*(C,F)= 23.0 Hz), 127.9, 128.3 (2C, *J*(C,F)= 8.8 Hz), 132.3 (*J*(C,F)= 3.0 Hz), 149.5, 162.0 (*J*(C,F)= 245.0 Hz), 193.7

IR: γ (cm⁻¹) = 3188, 3070, 2979, 2912, 2789, 1673, 1504, 1309, 1157, 1121, 1063, 898, 840

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₃H₁₄N₂O₃FS [M+H]⁺ : 297.0709, found : 297.0706



7a-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2λ⁶,1,3-benzothiadiazole-2,2,5-trione 35f

Prepared from **34d** and *para*-quinamine **33a** according to the general procedure 10 and isolated as a brown solid after purification by chromatography on silica gel (DCM/EtOAc, 95/5).

Yield: 13%

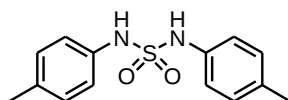
m. p.: 151-158 °C

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆, 20°C): δ (ppm) = 1.71 (s, 3H), 2.34 (ddd, $J(\text{H,H}) = 17.3$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.8$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.0$ Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.92 (dd, $J(\text{H,H}) = 17.3$ Hz and $J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (app. dd, $J(\text{H,H}) = 5.2$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.8$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.3$ Hz and $J(\text{H,H}) = 1.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J(\text{H,H}) = 10.3$ Hz and $J(\text{H,H}) = 2.0$ Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆, 20°C): δ (ppm) = 22.7, 36.7, 55.5, 57.5, 66.4, 115.2 (2C), 127.9, 128.8 (2C), 149.7, 159.8, 193.9

IR: γ (cm⁻¹) = 3215, 2977, 2933, 2835, 1678, 1508, 1298, 1240, 1163, 1113, 1063, 1030, 832

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₄H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺ : 309.0909, found : 309.0904



N,N'-bis(4-methylphenyl)sulfamide **36a**

Prepared from **34a** and toluidine according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 95/5)

Yield: 89%

TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.41

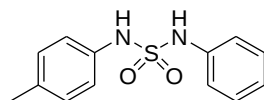
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 2.30 (s, 6H), 6.78 (s, 2H), 6.98 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 4H), 7.08 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.0 (2C), 121.9 (4C), 130.0 (4C), 133.8 (2C), 135.4 (2C)

IR: γ (cm⁻¹) = 3266, 3028, 2921, 2863, 1509, 1327, 1214, 1146, 948, 810, 599

HRMS (ESI): (m/z) calculated for C₁₄H₁₆N₂O₂SNa [M+Na]⁺ : 299.0830, Found : 299.0834

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(phenyl)sulfamide **36b****

Prepared from either A : **34a** and aniline, or B : **34b** and toluidine, according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1)

Yield: 95% (A) or 81% (B)

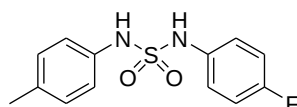
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.34

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 7.01 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.16 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.8, 120.6 (2C), 121.9 (2C), 125.0, 129.4 (2C), 130.0 (2C), 133.6, 135.3, 136.6

IR: γ (cm^{-1}) = 3267, 3031, 2917, 2863, 1496, 1214, 1148, 946, 811, 559

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 285.0674, found : 285.0674

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-fluorophenyl)sulfamide **36c****

Prepared from either A : **34a** and 4-fluoroaniline, or B : **34e** and toluidine, according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 95% (in both cases A and B)

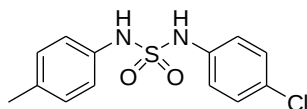
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.37

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.28 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 5H), 7.18 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 116.2 (d, $J(\text{C,F})$ = 22.8 Hz, 2C), 121.4 (2C), 123.9 (d, $J(\text{C,F})$ = 8.3 Hz, 2C), 130.1 (2C), 132.3 (d, $J(\text{C,F})$ = 2.9 Hz), 133.6, 135.3, 160.4 (d, $J(\text{C,F})$ = 245 Hz)

IR: γ (cm^{-1}) = 3267, 3034, 2923, 2863, 1505, 1147, 951, 810, 596

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}$ [M] $^+$: 280.0682, found : 280.0688

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-chlorophenyl)sulfamide **36d****

Prepared from **34a** and 4-chloroaniline according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 94%

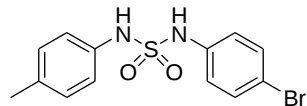
TLC (PE/EtOAc, 85/15): $R_f = 0.37$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 6.93-7.10 (m, 8H), 7.23 (d, $J(\text{H,H}) = 8.5$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 122.2 (4C), 129.6 (2C), 130.1 (2C), 130.6, 133.3, 135.2, 135.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3264, 3031, 2922, 2862, 1499, 1325, 1148, 947, 811, 581

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$ $[\text{M}]^+$: 296.0386, found : 296.0391.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-bromophenyl)sulfamide **36d****

Prepared from **34a** and 4-bromoaniline according to the general procedure 10 and isolated as a yellow solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 99%

m. p.: 99-102 °C

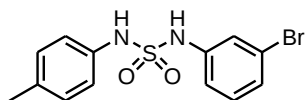
TLC (PE/EtOAc, 85/15): $R_f = 0.36$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.30 ppm (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (d, $J(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J(\text{H,H}) = 8.1$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J(\text{H,H}) = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0 ppm, 118.3, 122.4 (2C), 122.5 (2C), 130.2 (2C), 132.6 (2C), 133.2, 135.7, 136.1

IR: γ (cm^{-1}) = 3270, 3025, 2922, 2860, 1490, 1154, 956, 814

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$ $[\text{M}]^+$: 339.9881, found : 339.9884.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(3-bromophenyl)sulfamide **36f****

Prepared from **34a** and 3-bromoaniline according to the general procedure 10 and isolated as a colorless oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 95/5).

Yield: 96%

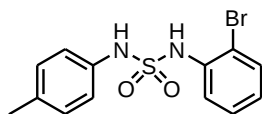
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.43

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.28 (s, 3H), 6.96-7.08 (m, 6H), 7.13 (app. t, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 118.8, 122.5 (2C), 123.0, 123.1, 127.9, 130.1 (2C), 130.8, 133.1, 136.0, 138.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3263, 3030, 2922, 2864, 1592, 1473, 1324, 1149, 906, 560

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$ $[\text{M}]^+$: 339.9881, found : 339.9874.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(2-bromophenyl)sulfamide **36g****

Prepared from **34aa** and 2-bromoaniline according to the general procedure 10 and isolated as a colorless oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 74%

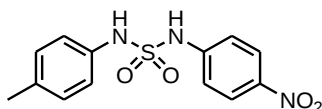
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.43

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 3H), 7.31 (dt, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz and $J(\text{H,H})$ = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 114.2, 120.0, 122.4 (2C), 125.6, 128.8, 130.1 (2C), 132.8, 132.9, 135.1, 135.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3275, 3029, 2921, 2862, 1480, 1333, 1153, 906, 730, 563

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$ $[\text{M}]^+$: 339.9881, found : 339.9887.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-nitrophenyl)sulfamide **36h****

Prepared from **34a** and 4-nitroaniline according to the general procedure 10 and isolated as a yellow solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 8/2).

Yield: 72%

m. p.: 157-158 °C

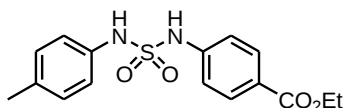
TLC (PE/EtOAc, 85/15): **R_f** = 0.16

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ (ppm)** = 2.30 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.94 (d, *J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.08 (*J*(H,H)= 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*(H,H)= 9.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.20 (d, *J*(H,H)= 9.0 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ (ppm)** = 21.1, 118.1 (2C), 123.6 (2C), 125.7 (2C), 130.4 (2C), 132.4, 137.2, 142.9, 143.9

IR: **γ (cm⁻¹)** = 3275, 2925, 2858, 1512, 1341, 1156, 947

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₃H₁₃N₃O₄S [M]⁺: 307.0627, found : 307.0636

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-ethylbenzoate)sulfamide **36i****

Prepared from **34a** and benzocaine according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 85/15).

Yield: 75%

m. p.: 159-160 °C

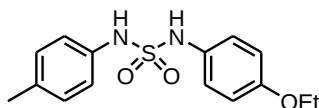
TLC (PE/EtOAc, 85/15): **R_f** = 0.20

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆, 20°C): **δ (ppm)** = 1.34 (t, *J*(H,H)= 7.1 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.31 (q, *J*(H,H)= 7.1 Hz, 2H), 7.07 (app. s, 4H), 7.33 (d, *J*(H,H)= 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*(H,H)= 8.7 Hz, 2H), 9.21 (br. s, 2H);

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆, 20°C): **δ (ppm)** = 14.6, 20.7, 61.2, 118.0 (2C), 121.6 (2C), 125.6, 130.4 (2C), 131.5 (2C), 134.8, 135.8, 143.6, 166.3

IR: **γ (cm⁻¹)** = 3248, 2982, 2939, 2869, 1688, 1607, 1511, 1279, 1152, 943

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $C_{16}H_{19}N_2O_4S$ $[M+H]^+$: 335.1066, found : 335.1073



N-(4-methylphenyl)-*N'*-(4-ethoxyphenyl)sulfamide **36j**

Prepared from **34a** and 4-ethoxyaniline according to the general procedure 10 and isolated as a red oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 85/15).

Yield: 78 %

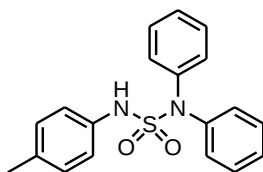
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.19

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 20°C): δ (ppm) = 1.38 (t, $J(H,H)$ = 7.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.95 (q, $J(H,H)$ = 7.0 Hz, 2H), 6.76 (d, $J(H,H)$ = 8.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (app. d, $J(H,H)$ = 8.9 Hz, 4H), 7.08 (d, $J(H,H)$ = 8.3 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 20°C): δ (ppm) = 14.8, 20.9, 63.8, 115.1 (2C), 121.0 (2C), 125.1 (2C), 128.7, 130.0 (2C), 134.1, 134.8, 157.2

IR: γ (cm^{-1}) = 3266, 3034, 2979, 2925, 2869, 1507, 1147, 907, 812, 515

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $C_{15}H_{18}N_2O_3S$ $[M]^+$: 306.1038, found : 306.1041



N-(4-methylphenyl)-*N'*-(diphenyl)sulfamide **36k**

Prepared from **34a** and diphenylamine according to the general procedure 10 and isolated as a brown solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 45%

m. p.: 128-130 °C

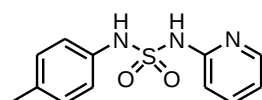
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.31

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.36 ppm (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.00 (d, $J(\text{H,H})= 8.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J(\text{H,H})= 8.2$ Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 10H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0 ppm, 121.2 (2C), 127.4 (2C), 128.0 (4C), 129.4 (4C), 130.0 (2C), 134.0, 135.0, 141.7 (2C)

IR: γ (cm^{-1}) = 3276, 3063, 3034, 1489, 1344, 1156, 972, 696, 584

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.1167, found : 339.1170



N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(2-pyridine)sulfamide **36l*

Prepared from **34a** and 2-aminopyridine according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 7/3).

Yield: 55%

m. p.: 192-194 $^\circ\text{C}$

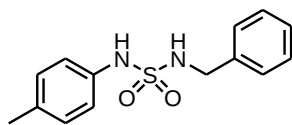
TLC (PE/EtOAc, 75/25): **R_f** = 0.15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H), 6.98 (d, $J(\text{H,H})= 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J(\text{H,H})= 8.7$ Hz 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, $J(\text{H,H})= 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J(\text{H,H})= 8.7$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J(\text{H,H})= 8.7$ Hz and $J(\text{H,H})= 1.5$ Hz, 1H), 8.25 (br. d, $J(\text{H,H})= 4.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.7, 112.5, 118.3, 121.8 (2C), 130.3 (2C), 134.6, 136.4, 139.5, 147.8, 153.2

IR: γ (cm^{-1}) = 3248, 3126, 3053, 3027, 2922, 2858, 1632, 1602, 1511, 1388, 1128, 770, 572

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.0807, found : 264.0802.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(benzyl)sulfamide **36m****

Prepared from **34a** and benzylamine according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 63%

m. p.: 102-108 °C

TLC (PE/EtOAc, 85/15): **R_f** = 0.27

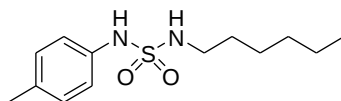
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 2.31 (s, 3H), 4.18 (d, *J*(H,H)= 6.0 Hz, 2H), 4.89 (t, *J*(H,H)= 6.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, *J*(H,H)= 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*(H,H)= 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 20.9, 47.5, 120.9 (2C), 128.1, 128.2 (2C), 128.9 (2C), 130.1 (2C), 134.3, 134.8, 136.3

IR: **γ** (cm⁻¹) = 3285, 3065, 3033, 2919, 2862, 1509, 1454, 1324, 1143, 1066, 910, 651

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₁₄H₁₇N₂O₂S [M+H]⁺ : 277.1011, found : 277.1012

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

***N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(hexyl)sulfamide **36n****

Prepared from **34a** and *n*hexylamine according to the general procedure 10 and isolated as a yellow solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 80%

m. p.: 58-60 °C

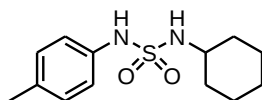
TLC (PE/EtOAc, 85/15): **R_f** = 0.46

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): **δ** (ppm) = 0.85 (app. t, *J*(H,H)= 6.7 Hz, 3H), 1.21-1.27 (m, 6H), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.04 (app. q, *J*(H,H)= 6.7 Hz, 2H), 4.41 (br. t, *J*(H,H)= 5.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 14.1, 20.9, 22.6, 26.4, 29.5, 31.4, 43.5, 120.8 (2C), 130.1 (2C), 134.6, 134.8

IR: γ (cm^{-1}) = 3277, 2955, 2929, 2859, 1513, 1325, 1300, 1154, 941, 813

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.1480, found : 271.1479



N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(cyclohexyl)sulfamide **36o*

Prepared from **34a** and cyclohexylamine according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 62%

m. p.: 102-104 °C

TLC (PE/EtOAc, 85/15): **R_f** = 0.29

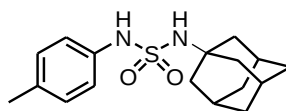
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.04-1.32 (m, 5H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 1H), 4.74 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 24.8 (2C), 25.3, 33.8 (2C), 53.1, 120.0 (2C), 130.0 (2C), 134.0, 134.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3270, 3021, 2930, 2855, 1511, 1450, 1323, 1295, 1141, 944, 812, 732, 573

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.1324, Found : 269.1328

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.



N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(adamantyl)sulfamide **36p*

Prepared from **34a** and adamantanamine according to the general procedure 10 and isolated as a colorless oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 67%

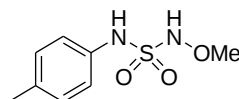
TLC (PE/EtOAc, 85/15): $R_f = 0.36$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.56-1.65 (m, 6H), 1.90-1.91 (m, 6H), 2.04 (br. s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (d, $J(\text{H,H}) = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J(\text{H,H}) = 8.7$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 29.6 (3C), 36.0 (3C), 42.6 (3C), 54.6, 119.2 (2C), 129.9 (2C), 133.4, 135.3

IR: γ (cm^{-1}) = 3266, 2907, 2851, 1512, 1453, 1147, 1000, 907, 812, 730

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1637, found : 321.1643



N*-(4-methylphenyl)-*N'*-(methoxy)sulfamide **36q*

Prepared from **34a** and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride according to the general procedure 10 and isolated as an orange oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 71%

TLC (PE/EtOAc, 85/15): $R_f = 0.23$

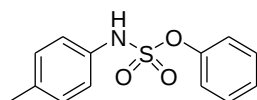
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.34 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (app. s, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.1, 65.0, 123.8 (2C), 130.4 (2C), 133.1, 136.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3241, 2943, 2923, 1511, 1341, 1168, 914, 712

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 216.0569, found : 216.0569

NB: for the synthesis of **X**, an extra equivalent of NEt_3 was added -reaching a total of 2.5 eq.- because the starting material was not the hydroxylamine itself but the corresponding protonated salt MeONH_3^+ , Cl^- .

**Phenyl N-(4-methylphenyl)sulfamate 36r**

Prepared from **34a** and phenol according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 9/1).

Yield: 63%

m. p.: 92-94 °C

TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.41

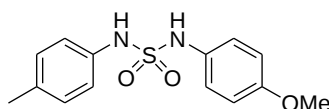
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.36 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 6H), 7.25-7.36 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 120.4 (2C), 122.2 (2C), 127.4, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 133.4, 135.3, 150.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3281, 3063, 3033, 2923, 2866, 1511, 1405, 1358, 1145, 945, 861, 778, 556

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 286.0514, found : 286.0509

All the physical and spectroscopic data were in complete agreement with the reported ones.

**N-(4-methylphenyl)-N'-(4-methoxyphenyl)sulfamide 36t**

Prepared from **34c** and toluidine according to the general procedure 10 and isolated as a yellow oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 85/15).

Yield: 97%

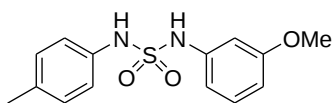
TLC (PE/EtOAc, 85/15): R_f = 0.18

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.75 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.99-7.08 (m, 7H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 55.5, 114.5 (2C), 120.9 (2C), 124.9 (2C), 128.9, 130.0 (2C), 134.1, 134.7, 157.7

IR: γ (cm^{-1}) = 3265, 3030, 2958, 2923, 2837, 1507, 1147, 1030, 906, 811, 729, 598

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 292.0882, found : 292.0885.



N-(4-methylphenyl)-*N'*-(3-methoxyphenyl)sulfamide **36u**

Prepared from **34d** and toluidine according to the general procedure 10 and isolated as an orange oil after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 85/15).

Yield: 55%

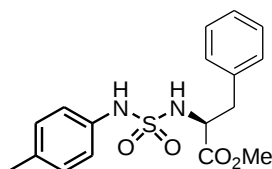
TLC (PE/EtOAc, 85/15): $R_f = 0.27$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.30 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.62-6.672 (m, 5H), 6.97 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 55.5, 106.6, 110.8, 113.0, 122.6 (2C), 130.1 (2C), 130.3, 133.5, 135.9, 137.8, 160.6

IR: γ (cm^{-1}) = 3271, 3030, 2923, 2837, 1605, 1510, 1328, 1148, 968, 566

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 292.0882, found : 292.0889.



Methyl (2*S*)-2-[(4-methylphenyl)sulfamoyl]amino-3-phenylpropanoate **39**

Prepared from **34a** and L-phenylalanine methyl ester hydrochloride according to the general procedure 10 and isolated as a white solid after purification by chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 95/5).

Yield: 84%

m. p.: 170-172 °C

TLC (PE/EtOAc, 75/25): $R_f = 0.20$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 3.01 (d, $J(\text{H,H}) = 6.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (dt, $J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz and $J(\text{H,H}) = 6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.96 (d, $J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 2H), 7.03-7.08 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 3H)

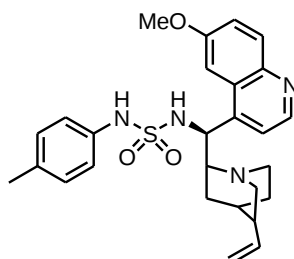
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 39.1, 52.7, 57.4, 121.4 (2C), 127.5, 128.8 (2C), 129.5 (2C), 130.0 (2C), 134.1, 135.1 (2C), 171.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3291, 3229, 2952, 1724, 1511, 1429, 1283, 1148, 1108, 814, 640

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.1222, found : 349.1230

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.6 (c 0.50, CHCl_3)

NB: for the synthesis of **39**, an extra equivalent of NEt_3 was added -reaching a total of 2.5 eq.- because the starting material **38** was not the amine itself but the corresponding protonated salt RNH_3^+ , Cl^- .



N-(4-methylphenyl)-*N'*-[(*S*)-{5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl}]{6-methoxyquinolin-4-yl)methyl}sulfamide **41**

Prepared from **34a** and the quinine derivative **40** according to the general procedure 10 and isolated as a colorless oil of mixed rotamers (A/B, 60/40) after purification by chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 25/75).

Yield: 53%

TLC (PE/EtOAc, 25/75): **R_f** = 0.28

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 0.74-0.81 (m, 1H, B), 0.85-0.94 (m, 1H, A), 1.14-1.27 (m, 2H, A), 1.40-1.43 (m, 2H, B), 1.57-1.56 (m, 6H, A+B), 2.14 (s, 3H, B), 2.16 (app. s, 2H, B), 2.27 (s, 3H, A), 2.32 (br. s, 2H, A), 2.60-2.68 (m, 2H, B), 2.71-2.81 (m, 2H, A), 2.94-3.03 (m, 1H, A), 3.18-3.26 (m, 2H, A), 3.29-3.37 (m, 1H, B), 3.60 (s, 3H, B), 3.97 (s, 3H, A), 4.45 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.9 Hz, 1H, B), 4.83-4.86 (m, 1H, B), 4.93 (s, 1H, B), 4.97 (s, 1H, A), 5.01 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.8 Hz, 1H, A), 5.50-5.61 (m, 1H, B), 5.67-5.79 (m, 1H, A), 6.21 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H, B), 6.59 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H, B), 6.62 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H, A), 6.98 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, A), 7.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.5 Hz, 1H, A), 7.16-7.18 (m, 2H, B), 7.24-7.26 (m, 2H, B), 7.39 (dd, $J(\text{H,H})$ = 9.2 Hz and $J(\text{H,H})$ = 2.0 Hz, 1H, A), 7.56 (br. s, 1H, A),

7.85 (d, $J(\text{H,H}) = 9.0$ Hz, 1H, B), 7.99 (d, $J(\text{H,H}) = 9.2$ Hz, 1H, A), 8.43 (d, $J(\text{H,H}) = 4.5$ Hz, 1H, A), 8.58 (d, $J(\text{H,H}) = 4.1$ Hz, 1H, B)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.6 (B), 20.8 (A), 26.0 (A), 26.5 (B), 27.4 (A), 27.5 (B), 27.8 (2C, A+B), 39.5 (A), 39.8 (B), 40.0 (B), 40.6 (A), 53.5 (A), 55.1 (B), 55.7 (A), 55.9 (A), 56.0 (B), 56.1 (B), 61.1 (A), 63.2 (B), 100.9 (A), 102.8 (B), 114.8 (B), 115.0 (A), 117.8 (2C, B), 118.9 (2C, A), 119.8 (A), 121.7 (B), 122.1 (A), 123.8 (B), 127.3 (B), 128.6 (A), 129.2 (2C, B), 129.7 (2C, A), 131.4 (B), 131.9 (A), 133.1 (B), 133.4 (A), 134.0 (B), 134.8 (A), 140.0 (B), 141.2 (A), 141.3 (B), 142.4 (A), 144.5 (A), 145.1 (B), 146.9 (B), 147.5 (A), 156.7 (B), 158.5 (A)

IR: γ (cm^{-1}) = 2921, 2864, 1620, 1509, 1229, 1146, 812, 574

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.2273, found : 493.2274.

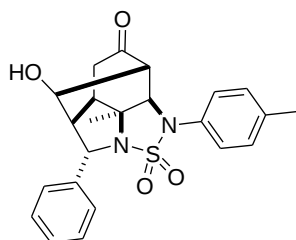
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -14.2$ (c 1.00, CHCl_3)

General procedure 11A: Racemic synthesis of polycycles 42

To a solution of bicyclic sulfamides **35** (0.15 mmol) in DCE (0.3 mL) was added the aldehyde (0.18 mmol) and TEA (23 μL , 0.17 mmol). The reaction was left to stir at 80 °C for 24 h. The solution was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 1/1) to afford the racemic polycyclic products **42**.

General procedure 11B: Enantioselective synthesis of polycycles 42

To a solution of bicyclic sulfamides **35** (0.15 mmol) in chloroform (0.3 mL) was added the aldehyde (0.225 mmol), sodium acetate (13 mg, 0.16 mmol) and catalyst **3d** (12 mg, 0.03 mmol). The reaction was left to stir at room temperature for 24 h. The solution was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 7/3) to afford the enantioenriched polycyclic products **42**.



9-Hydroxy-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-7-phenyl-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42a**

Prepared from bicycle **35a** and cinnamaldehyde according to the general procedures 11A and 11B and isolated as a yellow solid.

Yield: 85% (for general procedure 11A) and 59% (for general procedure 11B)

m. p.: 135-139 °C

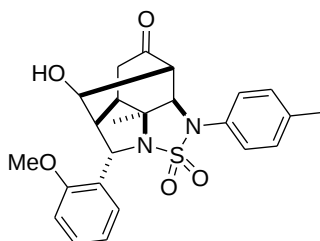
e.e. : 44% (for general procedure 11B) ; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/2-propanol, 80/20, 1.0 mL/min), t_r = 11.86 min (major enantiomer) and t_r = 24.70 min (minor enantiomer)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.88 (dd, $J(\text{H,H})$ = 4.0 and 2.4 Hz, 1H), 3.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.19 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.5 Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.40 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 23.1, 34.0, 42.5, 52.7, 54.2, 65.2, 65.9, 70.8, 71.5, 124.0 (2C), 126.1 (2C), 127.7, 128.7 (2C), 130.6 (2C), 133.3, 137.1, 140.5, 208.4

IR: γ (cm^{-1}) = 3499, 3031, 2932, 1731, 1510, 1330, 1167, 1059

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 425.1535, found : 425.1535



9-Hydroxy-7-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42b**

Prepared from bicycle **35a** and 2-methoxycinnamaldehyde according to the general procedures 11A and 11B and isolated as a yellow oil.

Yield: 69% (for general procedure 11A) and 70% (for general procedure 11B)

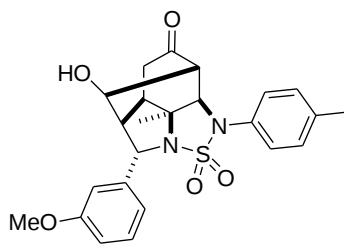
e.e. : 55% (for general procedure 11B) ; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/2-propanol, 80/20, 1.0 mL/min), t_r = 11.63 min (major enantiomer) and t_r = 21.50 min (minor enantiomer)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 3H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.88 (dd, $J(\text{H,H})$ = 4.2 and 2.4 Hz, 1H), 3.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.72 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.90 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.55 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.1, 23.1, 34.1, 42.4, 51.2, 54.1, 55.7, 65.2, 65.9, 67.4, 71.7, 110.4, 120.5, 124.2 (2C), 127.0, 129.0, 130.5 (2C), 133.4, 137.1, 155.9, 208.4

IR: γ (cm^{-1}) = 3501, 3031, 2934, 1732, 1510, 1333, 1169, 1061

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.1641, found : 455.1649



9-Hydroxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione 42c

Prepared from bicycle **35a** and 3-methoxycinnamaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

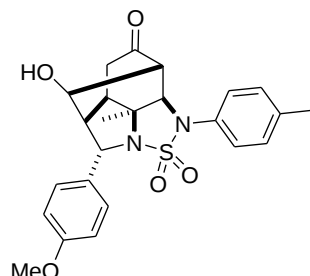
Yield: 74%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 2H), 2.66-2.67 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.87 (dd, $J(\text{H,H})$ = 4.1 and 2.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.65 (d, $J(\text{H,H})$ = 3.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.83 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.1 and 2.2 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 23.1, 34.0, 42.6, 52.7, 54.1, 55.4, 65.2, 65.9, 70.6, 71.5, 112.3, 112.7, 118.4, 124.0 (2C), 129.8, 130.6 (2C), 133.3, 137.1, 142.3, 159.9, 208.5

IR: γ (cm^{-1}) = 3356, 2924, 1734, 1510, 1330, 1257, 1170, 1060

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.1641, found : 455.1645



9-Hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42d**

Prepared from bicycle **35a** and 4-methoxycinnamaldehyde according to the general procedures 11A and 11B and isolated as a yellow oil.

Yield: 46% (for general procedure 11A) and 60% (for general procedure 11B)

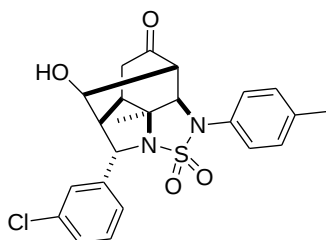
e.e. : 36% (for general procedure 11B) ; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/2-propanol, 80/20, 1.0 mL/min), t_r = 16.93 min (major enantiomer) and t_r = 31.93 min (minor enantiomer)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.45 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.1 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.89 (dd, $J(\text{H,H})$ = 4.1 and 2.3 Hz, 1H), 3.81 (d, $J(\text{H,H})$ = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.68 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.92 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.40 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 23.2, 34.1, 42.7, 52.7, 54.3, 55.5, 65.2, 65.9, 70.5, 71.6, 114.1 (2C), 124.0 (2C), 127.3 (2C), 130.6 (2C), 132.7, 133.4, 137.1, 159.3, 208.0

IR: γ (cm^{-1}) = 3506, 3030, 2924, 1734, 1510, 1333, 1170, 1060

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.1641, found : 455.1645



7-(3-Chlorophenyl)-9-hydroxy-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-5λ⁶-thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42e**

Prepared from bicycle **35a** and 3-chlorocinnamaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

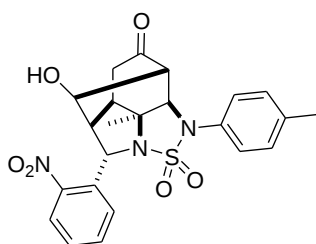
Yield: 66%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.42-2.58 (m, 4H), 2.64-2.65 (m, 1H), 2.87-2.88 (m, 1H), 3.81 (d, *J*(H,H)= 2.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*(H,H)= 3.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.48 (br s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 21.1, 23.2, 34.0, 42.5, 52.6, 54.1, 65.3, 66.0, 70.2, 71.5, 124.3 (2C), 124.4, 126.4, 128.0, 130.1, 130.6 (2C), 133.1, 134.9, 137.4, 142.6, 207.8

IR: γ (cm⁻¹) = 3503, 2924, 1734, 1510, 1332, 1169, 1061

HRMS (ESI): (*m/z*) calculated for C₂₃H₂₄N₂O₄SCl [M+H]⁺: 459.1145, found :.459.1147



9-hydroxy-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-7-(2-nitrophenyl)-5λ⁶-thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42f**

Prepared from bicycle **35a** and 2-nitrocinnamaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

Yield: 23%

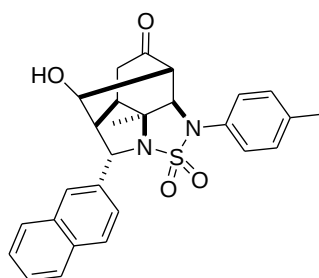
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C): δ (ppm) = 1.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.49 (br d, *J*(H,H)= 3.0 Hz, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.64-2.66 (m, 1H), 2.97 (dd, *J*(H,H)= 4.2

and 2.6 Hz, 1H), 3.81 (d, $J(\text{H,H}) = 2.5$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.56 (td, $J(\text{H,H}) = 8.2$ and 1.2 Hz, 1H), 7.76 (td, $J(\text{H,H}) = 7.8$ and 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, $J(\text{H,H}) = 7.8$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J(\text{H,H}) = 8.2$ and 1.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.1, 23.3, 33.9, 42.2, 53.3, 53.4, 65.7, 66.3, 69.0, 72.0, 125.3 (2C), 126.3, 129.1, 129.2, 130.7 (2C), 132.7, 134.5, 137.0, 138.0, 146.8, 207.1

IR: γ (cm^{-1}) = 3505, 2920, 1736, 1525, 1340, 1172, 904

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.1386, found : 470.1389



9-Hydroxy-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-7-(naphthalen-2-yl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42g**

Prepared from bicycle **35a** and 3-(naphthalen-2-yl)acrylaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

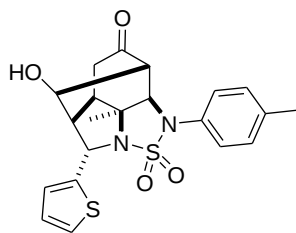
Yield: 35%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 3H), 2.55 (d, $J(\text{H,H}) = 4.1$ Hz, 1H), 2.72-2.73 (m, 1H), 2.97 (dd, $J(\text{H,H}) = 4.1$ and 2.5 Hz, 1H), 3.87 (d, $J(\text{H,H}) = 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J(\text{H,H}) = 4.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.21 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.83 (t, $J(\text{H,H}) = 7.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J(\text{H,H}) = 7.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.1, 23.2, 34.0, 42.8, 51.6, 54.3, 65.2, 66.0, 69.3, 71.7, 122.8, 124.1, 124.2 (2C), 125.4, 126.0, 126.8, 128.7, 129.4, 129.9, 130.6 (2C), 133.3, 134.1, 135.6, 137.3, 208.1

IR: γ (cm^{-1}) = 3503, 3060, 2920, 1733, 1509, 1338, 1169, 1064

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.1692, found : 475.1695



9-Hydroxy-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-7-(thiophen-2-yl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42h**

Prepared from bicycle **35a** and 3-(thiophen-2-yl)acrylaldehyde according to the general procedures 11A and 11B and isolated as a yellow oil.

Yield: 29% (for general procedure 11A) and 34% (for general procedure 11B)

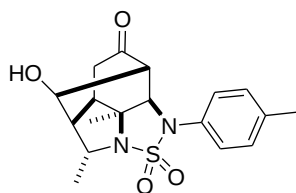
e.e. : 51% (for general procedure 11B) ; determined by chiral HPLC on a OD-H column (heptane/2-propanol, 80/20, 1.0 mL/min), t_r = 14.50 min (major enantiomer) and t_r = 27.26 min (minor enantiomer)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.8 (br s, 2H), 3.79 (d, $J(\text{H,H})$ = 2.3 Hz, 1H), 4.63 (d, $J(\text{H,H})$ = 3.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 5H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 20.9, 23.2, 34.0, 43.2, 52.9, 54.0, 65.0, 65.7, 67.7, 71.0, 124.1 (2C), 124.2, 124.9 (2C), 127.5, 130.5, 133.0, 137.2, 145.3, 207.6

IR: γ (cm^{-1}) = 3495, 3076, 2923, 1732, 1510, 1338, 1169, 1061

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431.1099, found : 431.1105



9-Hydroxy-2,7-dimethyl-4-(4-methylphenyl)-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42i**

Prepared from bicycle **35a** and crotonaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

Yield: 67%

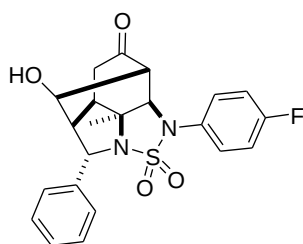
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.40 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.3 Hz, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.43 (dd, $J(\text{H,H})$ = 20.1 and 3.3

Hz, 1H), 2.64 (dd, $J(\text{H,H}) = 20.1$ and 2.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, $J(\text{H,H}) = 4.3$ and 2.5 Hz, 1H), 2.85-2.86 (m, 1H), 4.27 (q, $J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (br d, $J(\text{H,H}) = 3.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 21.0, 23.3, 23.8, 34.3, 43.2, 50.4, 53.9, 65.1, 65.2, 65.6, 72.1, 124.1 (2C), 130.5 (2C), 133.4, 137.1, 208.3

IR: γ (cm^{-1}) = 3503, 3034, 2974, 1732, 1510, 1331, 1169, 1054

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.1379, found : 363.1385



4-(4-Fluorophenyl)-9-hydroxy-2-methyl-7-phenyl-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42j**

Prepared from bicycle **35e** and cinnamaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

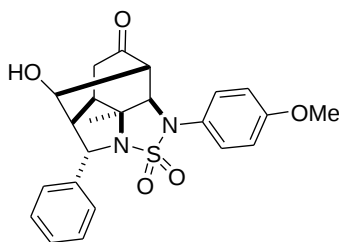
Yield: 55%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.89 (s, 3H), 2.34-2.58 (m, 4H), 2.69-2.70 (m, 1H), 2.85 (dd, $J(\text{H,H}) = 4.1$ and 2.5 Hz, 1H), 3.76 (br d, $J(\text{H,H}) = 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (br d, $J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.47-7.49 (m, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 23.1, 34.0, 42.5, 52.7, 54.3, 65.3, 66.5, 70.8, 71.5, 117.0 (d, $J(\text{C,F}) = 22.8$ Hz, 2C), 126.1 (2C), 126.9 (d, $J(\text{C,F}) = 8.6$ Hz, 2C), 127.9, 128.8 (2C), 131.8 (d, $J(\text{C,F}) = 3.0$ Hz), 140.3, 161.7 (d, $J(\text{C,F}) = 248.2$ Hz), 207.9

IR: γ (cm^{-1}) = 3506, 3063, 2936, 1733, 1507, 1331, 1169, 1059

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{FS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.1284, found : 429.1282



9-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-7-phenyl-5 λ^6 -thia-4,6-diazatetracyclo[6.4]dodecane-5,5,11-trione **42k**

Prepared from bicycle **35f** and cinnamaldehyde according to the general procedure 11A and isolated as a yellow oil.

Yield: 67%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 1.74 (s, 3H), 2.35 (dd, $J(\text{H,H})$ = 20.1 and 2.8 Hz, 1H), 2.45-2.54 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 1H), 3.69 (br d, $J(\text{H,H})$ = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.71 (br d, $J(\text{H,H})$ = 3.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.46-7.49 (m, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (ppm) = 23.1, 34.1, 42.5, 52.8, 54.4, 55.7, 65.3, 67.2, 70.7, 71.6, 115.3 (2C), 126.1 (2C), 127.7, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 140.6, 159.4, 208.4

IR: γ (cm^{-1}) = 3500, 3060, 2933, 1732, 1509, 1244, 1169, 1059

HRMS (ESI): (m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 441.1484, found : 441.1480

Titre : Organocatalyse et réactions en cascade pour la synthèse de polycycles chiraux

Mots clés : aminocatalyse asymétrique, cascade réactionnelle, synthèse énantiosélective, polycycles chiraux, composés azotés.

Résumé : Les travaux exposés dans ce manuscrit ont pour objectif d'étudier des séquences réactionnelles organocatalysées permettant la formation stéréosélective de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Plusieurs stratégies ont été développées pour la préparation d'architectures cycliques chirales dont la synthèse représente un enjeu important en raison de leur présence dans un grand nombre de molécules d'intérêt biologique. Le manuscrit débute par une introduction sur le principe de l'organocatalyse en se focalisant sur les différents modes d'activation en aminocatalyse.

Le premier chapitre traite de la synthèse, sans solvant, régio- et diastéréosélective de bicycles comportant une hydrazine cyclique. Le deuxième chapitre combine la désaromatisation ou la désymétrisation à une séquence aminocatalysée, pour former des polycycles tridimensionnels énantio-enrichis à partir d'aldéhydes insaturés. Enfin, le troisième chapitre se concentre sur la synthèse de sulfamides non symétriques et leur utilisation comme substrats en aminocatalyse.

Title : Organocatalysis and cascade processes for the synthesis of chiral polycycles

Keywords : asymmetric aminocatalysis, cascade reaction sequences, enantioselective synthesis, chiral polycycles, nitrogen-containing compounds.

Abstract : The work presented in this manuscript aims to study organocatalytic reaction sequences enabling the stereoselective formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. Various strategies have been developed for the preparation of chiral cyclic architectures, which represents an important challenge due to their presence in a vast number of biologically active compounds. This manuscript starts off by introducing the principal of organocatalysis, and more specifically the different activation means used in aminocatalysis.

The first chapter focuses on the regio- and diastereoselective synthesis of cyclic hydrazine-containing bicycles in a solvent-free way. The second chapter merges de-aromatization or desymetrization with an aminocatalytic reaction sequence, to yield tridimensional enantioenriched polycycles from unsaturated aldehydes. Lastly, the third chapter concentrates on the synthesis of unsymmetrical sulfamides and their uses as substrates in aminocatalysis.