



HAL
open science

Synthèse d'hétérocycles soufrés par réactions domino métallo-induites

Thomas Castanheiro

► **To cite this version:**

Thomas Castanheiro. Synthèse d'hétérocycles soufrés par réactions domino métallo-induites. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2016. Français. NNT : 2016STRAF046 . tel-01954807

HAL Id: tel-01954807

<https://theses.hal.science/tel-01954807v1>

Submitted on 14 Dec 2018

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200

THÈSE

présentée par :

Thomas CASTANHEIRO

soutenue le : **02 Décembre 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Synthèse d'hétérocycles soufrés par réactions domino métallo-induites

THÈSE dirigée par :

Dr. GULEA Mihaela

Directeur de recherche, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr. ALEXAKIS Alexandre

Professeur, Université de Genève

Pr. PRESTAT Guillaume

Professeur, Université Paris Descartes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr. SUFFERT Jean

Directeur de recherche, Université de Strasbourg

Dr. LEMIERE Gilles

Chargé de recherche, Université Pierre et Marie Curie

Dr. DONNARD Morgan

Chargé de recherche, Université de Strasbourg

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, les professeurs Alexandre Alexakis et Guillaume Prestat et le docteur Gilles Lemiere, d'avoir accepté de lire et de juger ces travaux de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse le docteur Mihaela Gulea de m'avoir confié ce projet et de l'avoir supervisé d'une manière exceptionnelle. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé au long de ces trois années. J'ai beaucoup appris à tes côtés, de ta rigueur scientifique, ton enthousiasme et de toutes tes connaissances.

Je remercie également mon co-encadrant de thèse le docteur Morgan Donnard pour tous les conseils que tu m'as apporté. Merci pour tous les moments passés au laboratoire et en dehors (squash, que tu m'as fait découvrir et bien sur le congrès à Caen).

Ensuite, je tiens à remercier les autres permanents du labo. Le docteur Jean Suffert qui m'a accueilli au sein du laboratoire et pour tous les conseils que tu as pu m'apporter. Merci au docteur Gaëlle Blond pour sa gentillesse et notamment pour les activités en dehors du laboratoire (squash, escalade...). Je remercie également le docteur Nicolas Girard pour sa bonne humeur au laboratoire et pour tous les matchs de foot et les tournois Daniel Martina (champions 2013/2014 et capitaine emblématique☺). Merci également à Angèle d'avoir partagé ton expérience, ton alsacien et pour toutes les discussions que l'on a eu.

Un grand merci à tous les doctorants/post-docs du laboratoire pour ces trois années. Merci à Sarah, Jessie, Nicoals W., Laura et Nayan pour tous les moments partagés, toutes les discussions et les fous-rires.

Merci aux différents stagiaires qui sont passés par le laboratoire : Romain Père, Cyrille, Cindy, Ophélie, Geoffrey, Romain L., Emma, Alexia, Phillippe, Anh, Antoine et Mathieu (Sarah tu l'as oublié).

Je remercie également tous les membres de l'UMR 7200, et tout particulièrement Françoise et Marianne pour leur aide ainsi que le professeur Marcel Hibert. Merci également aux membres du laboratoire Specht/Grutter et les autres membres des autres UMR. Merci au service commun d'analyse : Cyrille, Patrick, Pascale, Barbara, Justine et Pauline.

Merci à tous les membres de ma famille pour le soutien tout au long de mes études et qui ont toujours été là. Je tiens à remercier tous mes amis qui sont venus nous rendre visite malgré notre départ pour Strasbourg.

Finalement je tiens à remercier LA plus importante, ma nouvelle petite femme qui est venu avec moi à Strasbourg, qui m'a soutenu tout au long de cette thèse et qui est la pour moi quoi qu'il arrive.

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire.....	5
Abréviations	11
Introduction	19
Chapitre 1. Rappels Bibliographiques.....	27
1.1. Hétérocycles contenant un atome de soufre	30
1.1.1. Synthèses à partir de substrats soufrés	30
1.1.2. Synthèses par introduction du soufre sur des substrats non-soufrés	36
1.2. Hétérocycles soufrés contenant un autre hétéroatome	41
1.2.1. Hétérocycles soufrés/azotés.....	41
1.2.1.1. Synthèses à partir de substrats soufrés	41
1.2.1.2. Synthèses par introduction du soufre sur des substrats non-soufrés.....	51
1.2.2. Hétérocycles soufrés/oxygénés	57
1.2.2.1. Synthèses à partir de substrats non-soufrés et utilisant un réactif soufré ..	57
1.2.3. Conclusion.....	58
Chapitre 2. Réactions domino catalysées par le Palladium.....	61
2.1. Considérations bibliographiques	63
2.1.1. Cyclocarbopalladation	63
2.1.2. Couplages-croisés pallado-catalysés.....	65
2.2. Développement des réactions domino Cyclocarbopalladation/couplages croisés en série soufrée.....	67
2.2.1. Stratégie envisagée	67
2.2.2. Synthèse des produits de départ	68
2.2.3. Réaction domino cyclocarbopalladation/couplage de Stille	71
2.2.3.1. Considérations bibliographiques du couplage de Stille.....	71
2.2.3.2. Résultats	72
2.2.4. Réaction domino cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki	75
2.2.4.1. Considérations bibliographiques du couplage de Suzuki.....	75
2.2.4.2. Résultats.....	76
2.2.5. Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Heck.....	82
2.2.5.1. Considérations bibliographiques du couplage de Heck	82
2.2.5.2. Résultats.....	83
2.2.6. Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Sonogashira.....	85
2.2.6.1. Considérations bibliographiques du couplage de Sonogashira.....	85
2.2.6.2. Résultats.....	86
2.2.7. Application de notre méthodologie à la synthèse d'une molécule bioactive	88
2.3. Développement des réactions domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé/réaction péricyclique.....	93
2.3.1. Cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation 6π	94
2.3.1.1. Considérations générales.....	94
2.3.1.2. Développement de la réaction domino impliquant l'électrocyclisation 6π ...	96
Stratégie envisagée.....	96
Synthèse des substrats de départ	96
Résultats obtenus	98
2.3.2. Cyclocarbopalladation/protonation/Diels-Alder.....	103
2.3.2.1. Considérations générales.....	103
2.3.2.2. Développement du processus impliquant la réaction de Diels-Alder.....	106
Stratégie envisagée.....	106
Synthèse des diènes.....	107
Réactions de Diels-Alder	109
2.4. Conclusion	114
Chapitre 3. Réactions domino induites par le cuivre	120
3.1. Synthèse des thiocyanates	122

3.1.1. Considérations bibliographiques	122
Thiocyanation	123
S-cyanation	124
Notre stratégie	125
3.1.2. Couplages oxydants catalysés par le cuivre ; rappels bibliographiques	125
3.1.3. Résultats obtenus dans la synthèse des thiocyanates	128
Optimisation	128
Domaine d'application	130
3.2. Application des thiocyanates à la synthèse d'hétérocycles	134
3.2.1. Considérations bibliographiques	134
Thiocyanates en synthèse organique	134
Couplages oxydants au cuivre appliqués à des réactions multicomposantes	136
3.2.2. Stratégie d'application de la S-cyanation envisagée	137
3.2.3. Résultats de la réaction tri-composante	138
Etude du mécanisme	145
Mécanisme Proposé	147
3.3. Conclusion	147
Conclusion et Perspectives	152
Partie expérimentale	160
1. Generalities	162
2. Experimental procedures	163
.....	235
Publications et communications	235
Résumé	Erreur ! Signet non défini.
Abstract	Erreur ! Signet non défini.

Abréviations

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DMF : N,N-Diméthylformamide
C-S : liaison carbone-soufre
C-N : liaison carbone-soufre
C-O : liaison carbone-oxygène
C-H : liaison carbone-hydrogène
Me : méthyle
Et : éthyle
Ph : Phényle
Tf : trifluorométhanesulfonyle
Ts : *para*-toluènesulfonyle
Ac : acétyle
Ar : aryle
Bn : benzyle
Cy : cyclohexyle
AL : acide de Lewis
***i*-Pr** : *iso*-propyle
***t*-Bu** : *tert*-butyle
aq : solution aqueuse
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
TIPS : triisopropylsilyle
HSTIPS : triisopropylsilanethiol
XantPhos : 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
Sphos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
Johnphos : (2-Biphényle)di-*tert*-butylphosphine
Ruphos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
Bpy : 2,2'-Bipyridine
AIBN : l'azobisisobutyronitrile
LiHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine
1,10 phen : 1,10-Phénantroline
NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone
DMA : Diméthylacétamide
BQ : benzoquinone
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
THF : tétrahydrofurane
MeTHF : 2-méthyltétrahydrofurane
Dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
TFA : acide trifluoroacétique
MW : irradiation micro-onde
Δ : chauffage thermique
hν : irradiation lumineuse
t.a. : température ambiante
h : heure
min : minute

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
TBAI : iodure de tetrabutylammonium
TBAB : tétra-*n*-butylammonium bromide
CPDO : 5H-cyclopenta-[1,2-*b* : 5,4-*b'*]dipyridin-5-one
DA : Diels-Alder
HDA : Hétéro-Diels-Alder
Nu⁻ : Nucléophile
E⁺ : électrophile
MeCN : acetonitrile
DCM : dichlorométhane
DMSO : diméthylesulfoxyde
MS : tamis moléculaire
TMSCN : Cyanure de triméthylsilyle
Rdt : rendement
Conv : conversion
GC/MS : Gas chromatography-mass spectrometry
RMN ¹H : résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³H : résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN ¹⁹F : résonance magnétique nucléaire du fluore
CDCl₃ : chloroforme deutéré
C₆D₆ : benzène deutéré
CD₂Cl₂ : dichlorométhane deutéré
éq. : équivalent
Å : angström
cat. : quantité catalytique
g : gramme
mg : milligramme
mL : millilitre
mmol : millimole
mol : mole
M : mole par litre
J : constante de couplage
ppm : partie par million
Hz : hertz
HOMO : *Highest Occupied Molecular Orbital*
LUMO : *Lowest Occupied Molecular Orbital*
IR : infra-rouge
HRMS : High Resolution Mass Spectrometry
NOE : Nuclear Overhauser Effect
Mp : melting point
nd : non déterminé
RX : rayons X
Har : proton aromatique
s : singulet
d : doublet
t : triplet
m : multiplet
dd : doublet dédoublé

q : qudruplet

SN_{Ar} : Substitution nucléophile aromatique

Introduction

Les composés hétérocycliques constituent une classe importante des molécules organiques¹ et attirent sans cesse l'intérêt des chimistes organiciens de synthèse.

Parmi eux, les hétérocycles soufrés sont présents dans la structure de nombreuses molécules naturelles telles que la Biotine, la Thiolactomycine ou la thiamine (Figure 1), mais également dans des produits pharmaceutiques actuellement sur le marché² dont le Plavix, le Seroquel, l'Amoxicilline et le Cymbalta (Figure 2).

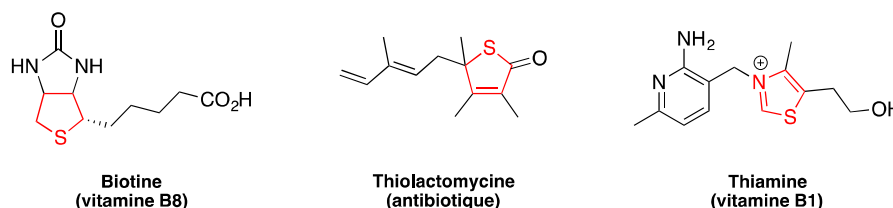


Figure 1 : Produits naturels contenant un hétérocycle soufré

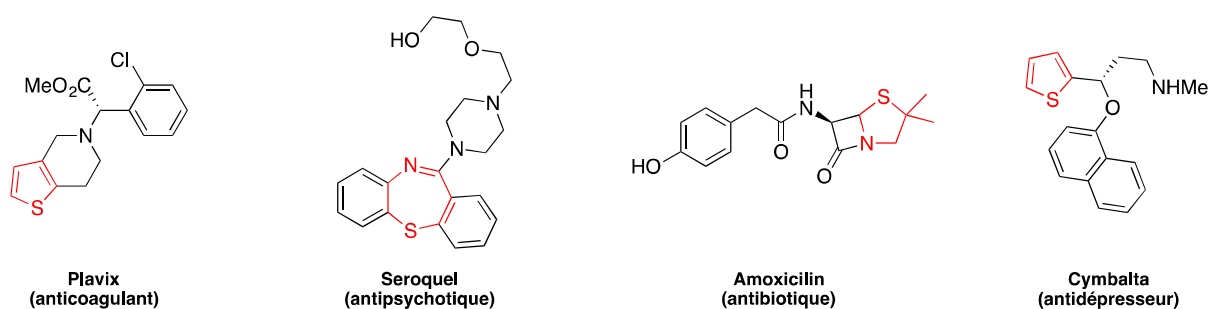


Figure 2 : Produits pharmaceutiques contenant un hétérocycle soufré

De part l'intérêt qu'ils présentent, il est nécessaire de développer des synthèses permettant la formation de ces composés de manière rapide et efficace. Pour ce faire, plusieurs stratégies ont été envisagées et elles peuvent être classées en trois catégories (Schéma 1) :

- *via* la formation de liaisons carbone-carbone (C-C)
- *via* la formation de liaisons carbone-soufre (C-S)
- *via* la construction simultanée de liaisons C-S et C-C.

Les réactions généralement utilisées comme les substitutions nucléophiles, les additions électrophiles, ou radicalaires, peuvent permettre la construction de ces types de liaisons. Elles peuvent aussi être obtenues *via* la catalyse organique³ ou organométallique.⁴

¹ (a) Balaban, A.T. ; Oniciu, D.C. ; Katritzky, A.R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (b) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Hetero-cycles in Life and Society*; Wiley: New York, 1997.

² Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.*, **2014**, 2832.

³ Chauhan, R. ; Mahajan, S. ; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.

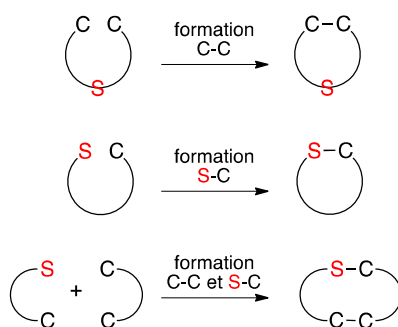


Schéma 1 : Stratégies classiques pour la formation d'hétérocycles soufrés

La catalyse organométallique représente un outil puissant et attractif pour construire des liaisons C-C ou carbone-hétéroatome. Parmi les métaux de transition utilisés, le palladium et le cuivre ont largement été étudiés^{5,6} et plusieurs réactions ont été mises en place. Du fait de leur tolérance vis à vis du large éventail de fonctions chimiques tolérées et des nombreuses transformations qu'ils permettent de réaliser, ces deux métaux sont des outils de choix en chimie organique de synthèse et ils sont toujours au centre de développements originaux dans ce domaine.

Par ailleurs, les réactions domino représentent une stratégie remarquable pour accéder rapidement et directement à des molécules complexes à partir de précurseurs simples. Ces réactions apportent de nombreux avantages comme l'économie d'atomes et d'étapes, la réduction des déchets et la diminution du temps de synthèse. Une réaction domino idéalement pensée peut aussi induire le contrôle de la régio- et stéréochimie. L'utilisation de métaux de transition a favorisé un développement encore plus rapide de ces réactions.⁷ Elles ont été largement utilisées pour la synthèse d'hétérocycles azotés ou oxygénés, mais beaucoup moins d'exemples existent dans la construction d'hétérocycles soufrés.

⁴ Beletskaya, I.P. ; Ananikov, V.P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596–1636

⁵ Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis Negishi, E., De Meijere, A. ; John Wiley & Sons, Inc., New York.

⁶ Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions; Evano, G., Blanchard, N., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2014.

⁷ Ball, C.J. ; Willis, M.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 425.

Objectif de la thèse

L'objectif de ce projet a été de synthétiser de nouveaux hétérocycles soufrés, de manière rapide et efficace *via* des nouvelles stratégies basées sur des processus domino métallos-induits.

La première partie de ce mémoire porte sur une étude bibliographique concernant les méthodes existantes pour accéder à des hétérocycles soufrés *via* des réactions tandem et domino, induites par le palladium ou le cuivre.

La deuxième partie sera consacrée aux résultats obtenus dans la synthèse de nouveaux hétérocycles soufrés par des réactions domino pallado-catalysées impliquant une cyclocarbopalladation suivie d'un couplage croisé, à partir de substrats soufrés, judicieusement conçus (schéma 2).

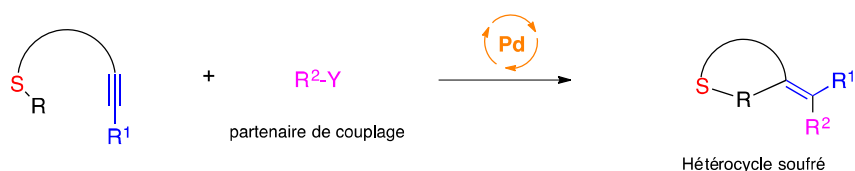


Schéma 2 : Formation d'hétérocycles soufrés par cyclocarbopalladation/couplage croisé

La dernière partie portera sur la synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés et azotés (N,S) par une réaction domino multi-composante cupro-catalysée, impliquant un intermédiaire thiocyanate (schéma 3).

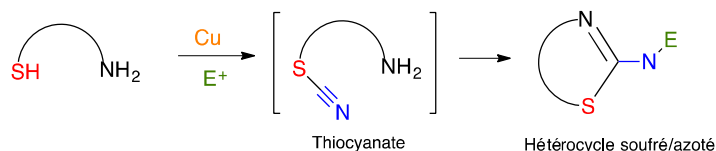


Schéma 3 : Formation d'hétérocycles soufrés/azotés par cyanation/cyclisation/N-fonctionnalisation

Chapitre 1. Rappels Bibliographiques

Du fait de leur importance, les hétérocycles soufrés ont fait l'objet de nombreuses études et diverses méthodes permettant leur synthèse ont été développées.⁸ Cependant, durant de nombreuses années, la désactivation du catalyseur causée par la thiophilie de certains métaux de transition (e.g. Pd, Cu, Au, Pt), a été un facteur limitant dans la mise en place de réactions métallo-induites, impliquant des réactifs ou des substrats soufrés. Finalement, ce problème a été résolu et de nouvelles méthodes rapides et efficaces conduisant à des composés contenant un atome de soufre ont été décrites, notamment *via* la formation métallo-induite de liaisons C-S.⁴

Réactions tandem ou domino ; Définitions.

Les réactions tandem et domino métallo-catalysées permettant la synthèse de molécules poly-fonctionnalisées complexes à partir de substrats simples sont devenues des outils de choix dans la conception d'hétérocycles grâce aux multiples avantages qu'elles apportent.⁸ Il est important pour le chimiste de synthèse de bien faire la différence entre les deux types de réactions « tandem » et « domino ».

Tietze définit les **réactions domino** ainsi : une réaction domino est un processus impliquant au moins deux transformations ayant lieu dans les mêmes conditions réactionnelles, sans ajouter de réactifs supplémentaires ou de catalyseurs et dans lequel les réactions ultérieures résultent en conséquence de la transformation précédente.⁹

Une **réaction tandem** implique au moins deux transformations qui se succèdent dans le même pot, mais qui sont indépendantes l'une de l'autre. Pour mieux différencier les deux termes, Denmark propose la classification et définit les réactions tandem selon trois catégories :¹⁰

I. tandem cascade, dans laquelle les étapes sont intrinsèquement liées et s'enchaînent successivement sans changement des conditions réactionnelles. Ces réactions correspondent à l'identique aux réactions domino.

II. tandem consécutive, dans laquelle après une étape, un changement des conditions réactionnelles est nécessaire à la continuation du processus réactionnel.

III. tandem séquentielle, dans laquelle la deuxième étape de la réaction requiert le changement des conditions opératoires et l'addition d'un nouveau réactif ou partenaire

⁸ Gribble, G.W. and Joule, J.A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier.

⁹ (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* 1996, 96, 115-136. (b) *Domino Reactions in Organic Synthesis*. By Lutz Tietze, Gordon Brasche, and Kersten Matthias Gericke (Georg-August-Universität, Göttingen, Germany). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. 2006. xiv + 618 pp. ISBN 3-527-29060-5.

¹⁰ Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* 1996, 96, 137-165.

réactionnel.

Dans ce manuscrit nous allons utiliser les termes « domino » ou « cascade » pour la catégorie I et « tandem » pour les catégories II et III.

Nous allons présenter ci-après une sélection de réactions tandem et domino impliquant le palladium ou le cuivre, que nous avons classifiées selon le type d'hétérocycle soufré obtenu : avec un atome de soufre ou avec un atome de soufre et un autre hétéroatome tel que l'azote ou l'oxygène. Nous avons également effectué une sous-classification en fonction du précurseur utilisé, déjà soufré ou non-soufré.

1.1. Hétérocycles contenant un atome de soufre

1.1.1. Synthèses à partir de substrats soufrés

Les dérivés de benzothiophène représentent une classe importante d'hétérocycles soufrés du point de vue des applications pharmaceutiques.¹¹ En effet, ce squelette est présent dans de nombreux médicaments importants comme le Raloxifène,¹² modulateur sélectif des récepteurs oestrogènes utilisé dans des traitements hormonaux et le Zileuton,¹³ inhibiteur de la 5-lipoxygénase, utilisé dans le traitement de l'asthme (figure 3).

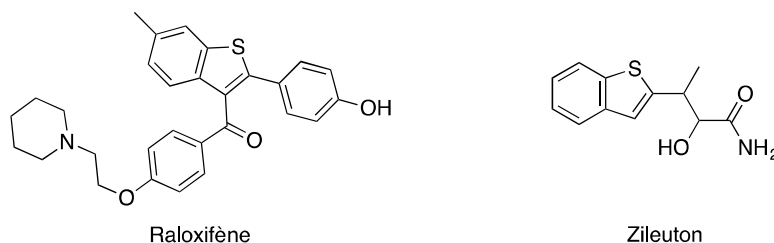


Figure 3 : Structures du Raloxifène et du Zileuton

Le développement de méthodes rapides et efficaces pour accéder à ces composés et en particulier à des dérivés poly-substitués représente un grand intérêt en chimie organique. C'est pourquoi, différentes méthodes de synthèse impliquant des réactions tandem ou domino et l'utilisation du palladium ou du cuivre ont été conçues.

¹¹ (a) Romagnoli, R. ; Baraldi, P.G. ; Carrion, M.D. ; Lopez Cara, C. ; Preti, D. ; Fruttarolo, F. ; Pavani, M.G. ; Tabrizi, M.A. ; Tolomeo, M. ; Grimaudo, S. ; Di Antonella, C. ; Balzarini, J. ; Hadfield, J.A. ; Brancale, A. ; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2273. (b) Tao, Z.-F. ; Hasvold, L.A. ; Levenson, J.D. ; Han, E.K. ; Guan, R. ; Johnson, E.F. ; Stoll, V.S. ; Stewart, K.D. ; Stamper, G. ; Soni, N. ; Bouska, J.J. ; Luo, Y. ; Sowin, T.J. ; Lin, N.H. ; Giranda, V.S. ; Rosenberg, S.H. ; Penning, T.D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6621. (c) Guo, H.F. ; Shao, H.Y. ; Yang, Z.Y. ; Xue, S.T. ; Li, X. ; Liu, Z.Y. ; He, X.B. ; Jiang, J.D. ; Zhang, Y.Q. ; Si, S.Y. ; Li, Z.R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1819.

¹² Qin, Z. ; Kasrati, I. ; Chandrasena, E.P. ; Liu, H. ; Yao, P. ; Petukhov, P.A. ; Bolton, J.L. ; Thatcher, G.R.J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2682.

¹³ Hsiao, C.N. ; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2629.

Le 2-(2,2-dibromovinyl)thiophénol **I-1** a été utilisé comme précurseur dans plusieurs méthodes de synthèses en vue d'obtenir des benzothiophènes substitués sur la position 2 par différentes fonctions (alkyles, aryles, carbonyles, cyano et hétérocycles) (schéma 4). Tout d'abord, le groupe de Lautens a mis en place un processus domino impliquant deux transformations. La première permet la formation d'une liaison C-S par S-vinylation cyclisante *via* un couplage intramoléculaire entre le thiophénol et le système dibromo vinyle. La deuxième transformation implique un couplage croisé intermoléculaire pour former une liaison C-C et fonctionnaliser la position 2 du benzothiophène (schéma 4, équation 1).¹⁴ Le couplage de Suzuki a principalement été utilisé et les auteurs ont montré que différentes espèces borées peuvent être mises en réaction (acides boroniques, boronates de pinacol, organotrifluoroborates de potassium). Les couplages de Heck et de Sonogashira ont aussi été employés, permettant la fonctionnalisation de la position 2 par différents groupements (cétones α,β -insaturées, alcynes).¹⁴ Par la suite, Zheng et Alper ont élaboré la synthèse de 2-carbonylbenzothiophène **I-3** *via* la même S-vinylation suivie cette fois d'une insertion de CO et de l'addition d'un nucléophile (schéma 4, équation 2).¹⁵ Le ligand joue un rôle important dans ce système catalytique. Il est nécessaire d'utiliser un ligand volumineux et riche en électrons. Différents nucléophiles oxygénés ou aminés ont pu être employés pour finir la synthèse, néanmoins, une bonne nucléophilie est tout de même nécessaire pour obtenir un bon rendement en 2-carbonylbenzothiophène **I-3**. Par contre, l'ajout de groupements fortement électroattracteurs (comme le trifluorométhyle), sur l'aryle du produit de départ **I-1**, n'autorise pas la réaction. L'équipe de L. Wang a développé deux méthodes pour former des 2-cyanobenzothiophènes **I-4** (schéma 4, équation 3)¹⁶ et des 2-arylbenzothiophènes **I-5**.¹⁷ La première passe par un processus tandem impliquant deux transformations catalysées par deux métaux de transition. Une catalyse au cuivre induit la fermeture de cycle par couplage de type Ullmann entre le soufre nucléophile et le système dibromo vinyle, pour obtenir le squelette du benzothiophène. Une catalyse au palladium va conduire à la fonctionnalisation de la position 2 de l'hétérocycle, par cyanation de carbone.¹⁸ La deuxième méthode se fait *via* un processus domino en utilisant un système catalytique palladium/cuivre (schéma 4, équation 4). Le palladium catalyse les deux transformations (S-vinylation cyclisante et arylation pour fonctionnaliser la position 2). Le cuivre(II) est impliqué dans la ré-oxydation en palladium(II) du palladium(0), obtenu après élimination réductrice en fin de cycle catalytique. Pour synthétiser des 2-benzoxazoles-benzothiophènes **I-7**, le groupe de J. Lan a également utilisé le 2-(2,2-dibromovinyl)thiophénol **I-1** dans une réaction tandem

¹⁴ Bryan, C.S. ; Braunger, J.A. ; Lautens, M. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7198.

¹⁵ Zeng, F. ; Alper, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2868.

¹⁶ Zhou, W ; Chen, W ; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4172.

¹⁷ Chen, W. ; Li, P. ; Miao, T. ; Meng, L.G. ; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 420.

¹⁸ (a) Schareina, T. ; Zapf, A. ; Beller, M. *Chem. Commun.*, **2004**, 1388. (b) Weissman, S.A. ; Zewge, D. ; Chen, C. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1508. (c) Grossmann, O. ; Gelman, D. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1189.

impliquant d'abord un couplage C-S de type Ullmann, suivie d'une C-H activation du substrat benzazole **I-6** pour fonctionnaliser la position 2 du benzothiophène (schéma 4, équation 5).¹⁹ Toutes ces méthodes ont permis d'obtenir plusieurs benzothiophènes substitués avec des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs et des rendements allant de modérés à bons.

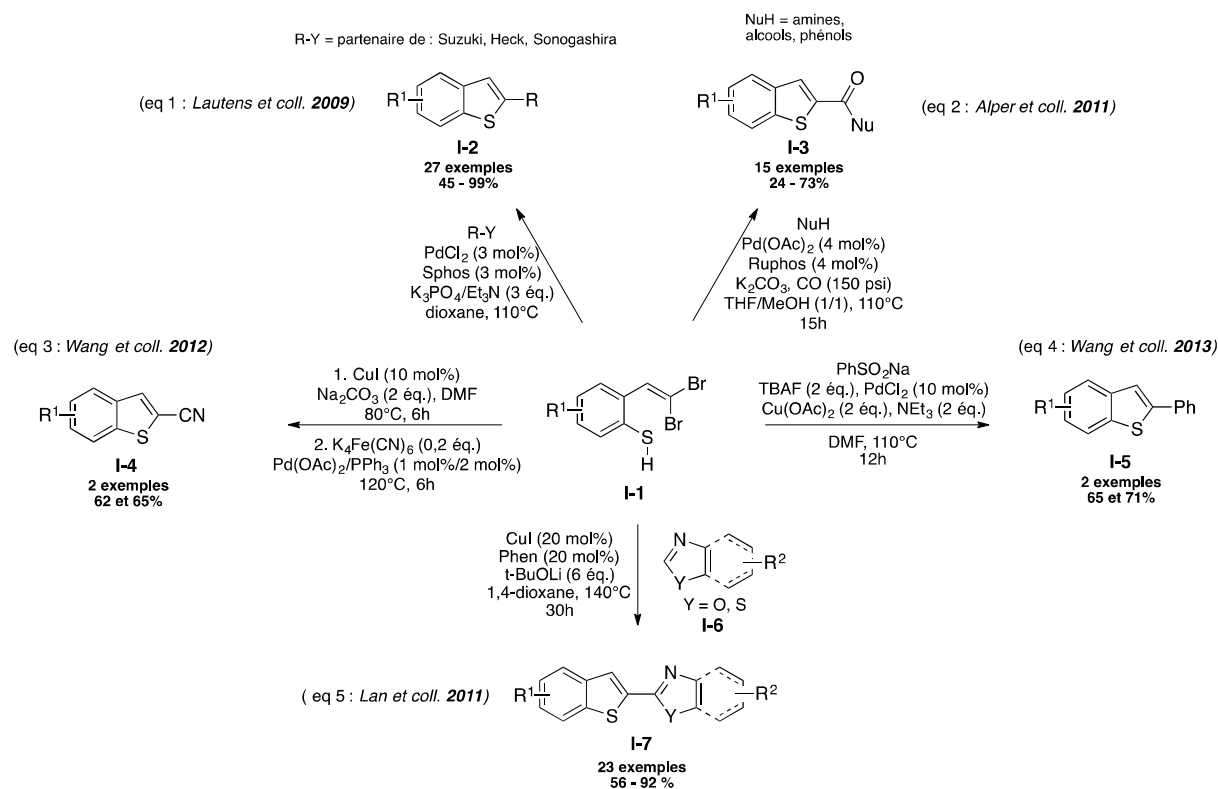


Schéma 4

Récemment, le groupe de Murai a reporté pour la première fois la synthèse de 3-arylbzothiophènes **I-9** par une réaction domino pallado-catalysée. A partir d'un alcynylthioanisole **I-8**, le processus consiste en une première étape d'addition oxydante du iodure d'aryle avec le complexe de [Pd(phen)₂][PF₆]₂ pour former un complexe de palladium (II). Ce dernier active la triple liaison favorisant une cyclisation nucléophile intramoléculaire du soufre sur l'alcyne. Une étape de clivage de la liaison S-Me vient terminer la séquence réactionnelle domino (schéma 5).²⁰ Des expériences supplémentaires ont montré que le clivage S-Me implique un processus ionique. De plus, l'utilisation d'un inhibiteur de radicaux n'a pas inhibé la réaction démontrant une rupture de liaison hétérolytique. Ces conditions ont permis la synthèse de différents 3-arylbzothiophènes **I-9** avec des rendements modérés.

¹⁹ Qin, X ; Cong, X ; Zhao, D ; You, J. ; Lan, J. *J. Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5611.

²⁰ Yamauchi, T. ; Shibahara, F. ; Murai, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2945.

Lors de la même année, l'équipe de Chatani et Tobisu a développé un processus domino permettant la synthèse, avec de bons rendements, de benzothiophènes substitués sur la position 2 et la position 3 **I-12** à partir de 2-bromothioanisole **I-10** et un alcyne **I-11** disubstitué (schéma 6).²¹ La réaction implique la construction successive d'une liaison C-C, par carbopalladation et d'une liaison C-S par S-vinylation. Des alcynes alkyles et aryles ont été utilisés dans cette réaction. Cependant, lors de l'utilisation d'alcynes aromatiques, la DBU a montré un meilleur rendement par rapport au carbonate de césium. Alors que, lors de l'utilisation d'alcynes aliphatiques, c'est l'utilisation de Na₂CO₃ qui a permis un meilleur rendement.

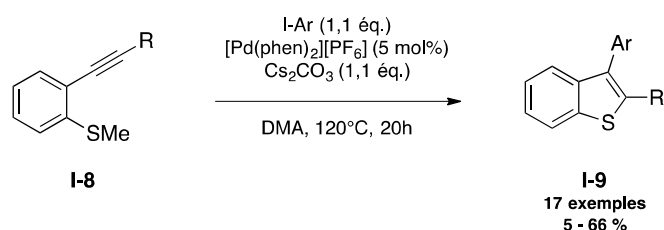


Schéma 5

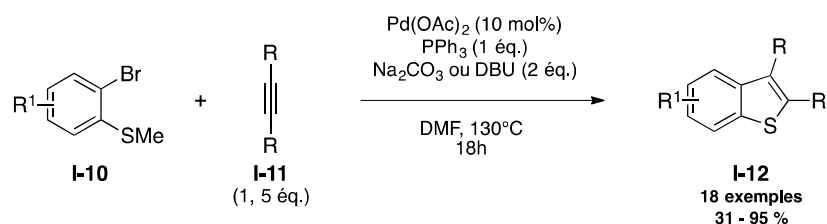


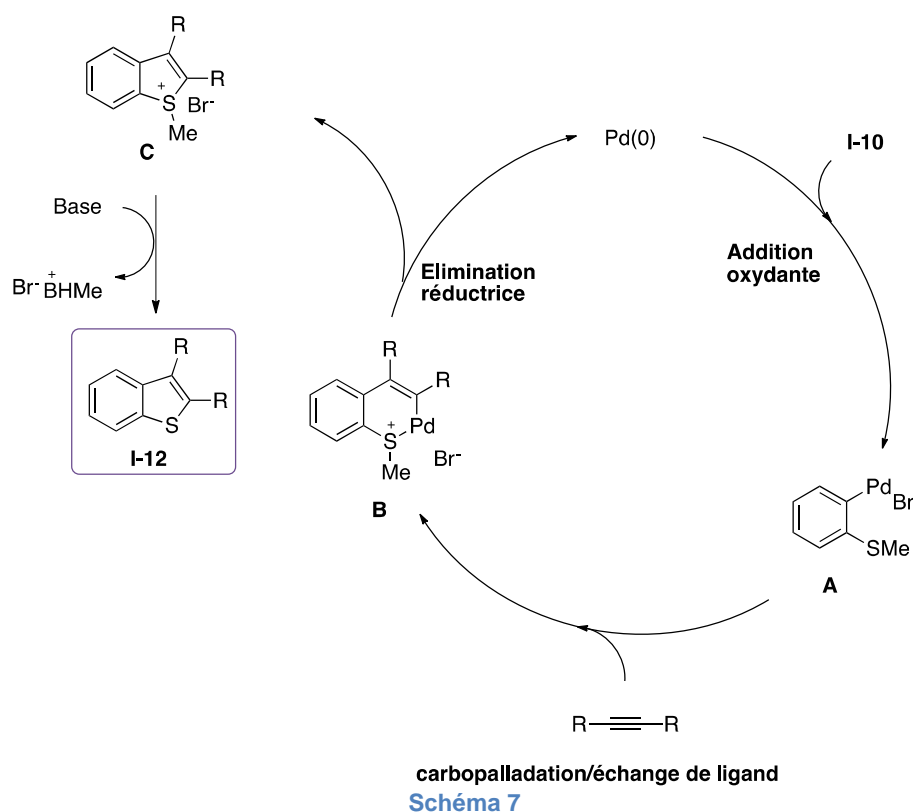
Schéma 6

Un mécanisme se déroulant en quatre étapes a été proposé par les auteurs (schéma 7) :

1. Une addition oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-brome.
2. La carbopalladation du complexe de Pd(II) sur l'alcyne suivie d'une métathèse d'ion pour obtenir le palladacycle à 6 chaînons **B**.
3. L'élimination réductrice qui permet de former la liaison C-S et régénère le catalyseur.
4. La coupure de la liaison S-Me qui se fait sous conditions basiques *via* un processus ionique pour donner le composé désiré **I-12**.

De plus, la réaction a montré une grande régio-sélectivité. En effet, lorsqu'un alcyne dissymétrique est utilisé, les auteurs ont systématiquement observé que le palladium s'additionnait sur le carbone le plus encombré.

²¹ Masuya, Y. ; Tobisu, M. ; Chatani, N. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4312.



L'équipe de Z. Duan a reporté en 2011, une méthode de synthèse de benzothiophènes poly-fonctionnalisés **I-15** *via* une réaction domino multi-composante pallado-catalysée. À partir de 3-bromothiophène **I-13** et d'un alcyne **I-14**, une addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C-Br va permettre deux *cis*-carbopalladation successives du complexe palladium(II) sur l'alcyne **I-14**, formant l'intermédiaire **A**. Ce dernier subit une cyclopalladation, par activation C-H, donnant lieu à la synthèse des hétérocycles **I-15** souhaités (schéma 8).²² Cette méthode peut aussi être appliquée à la synthèse d'indoles poly-fonctionnalisés *via* l'utilisation d'un bromopyrrole.

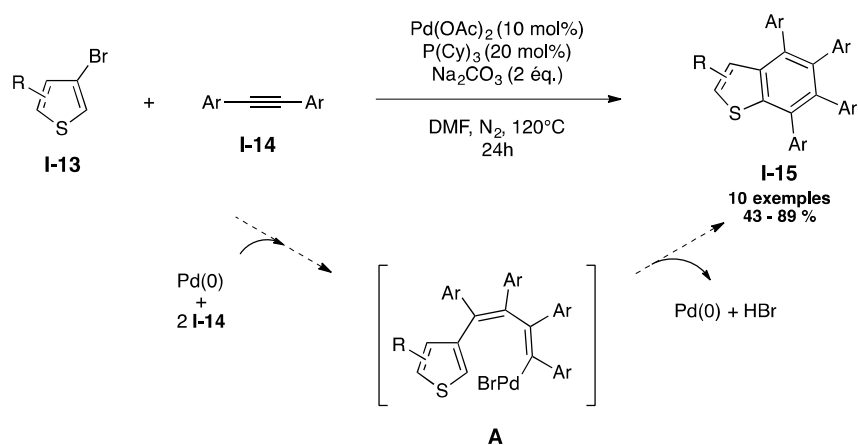
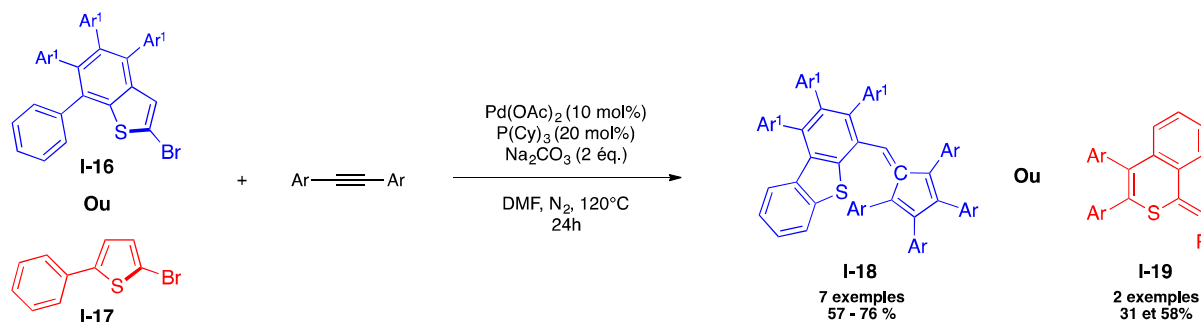


Schéma 8

²² Huang, H. N.; Li, J.; Zhao, W. N.; Mei, Y. B.; Duan, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5036.

Pendant l'étude de cette réaction, les auteurs se sont aperçus que l'utilisation des 2-bromothiophènes **I-16** ou **I-17** ne conduisait pas aux mêmes hétérocycles (schéma 9). Ils ont observé la coupure sélective de la liaison entre le carbone bromé et le soufre (représenté en gras sur les substrats **I-16** et **I-17**).²³ Ainsi, après optimisation des conditions, le premier réarrangement de bromothiophène a été effectué *via* trois transformations successives : une *cis*-carbopalladation, l'activation d'une liaison C-S puis d'une liaison C-H (schéma 9).

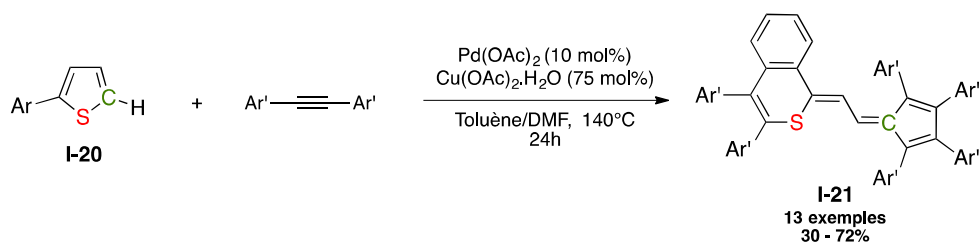
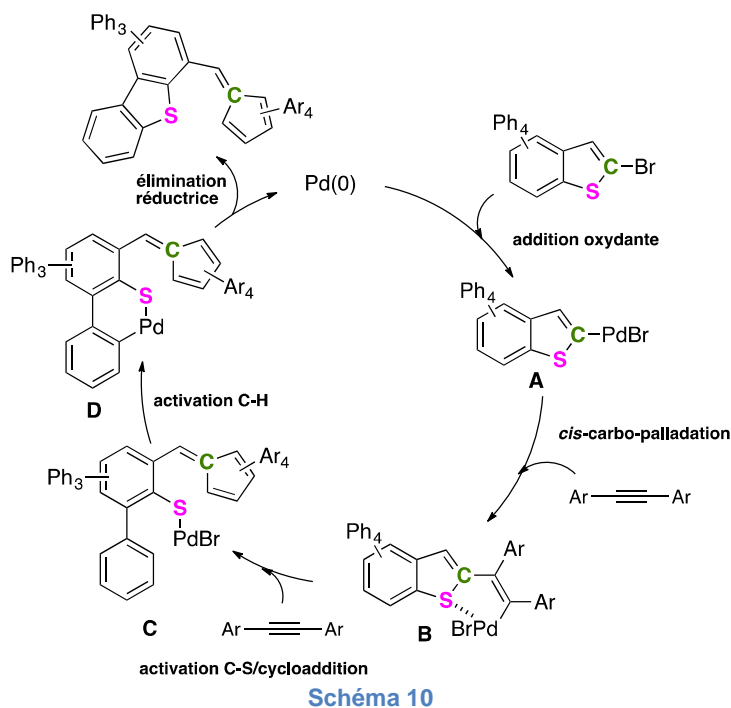


Des expériences supplémentaires ont permis aux auteurs de postuler un mécanisme (schéma 10). Ils se compose de 5 étapes : 1) l'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-Br pour former le complexe de Pd(II) **A** ; 2) une première *cis*-carbopalladation forme l'intermédiaire Pd(II) vinylique **B**. Cet intermédiaire va permettre, à l'aide de la chélation entre le palladium et le soufre, de positionner le palladium au niveau de la liaison S-C qui va être rompue par insertion du métal; 3) l'activation de la liaison C-S par insertion du palladium suivie d'une cycloaddition pour donner l'intermédiaire **C**. Cette étape n'est pas encore totalement comprise par les auteurs. Elle est en cours d'étude. ; 4) l'activation de la liaison C-H à proximité du Pd donne le palladacycle **D** ; 5) l'élimination réductrice permet la formation du produit désiré **I-18** ou **I-19** avec de bon rendements et la régénération du catalyseur.

Cette méthode a été étendue à des thiophènes non bromés **I-20** (schéma 11). Dans ce cas la réaction débute par une première activation C-H introduisant le palladium dans la liaison C-H en α du soufre. Ensuite, la réaction suit les mêmes étapes que la méthode précédente. Le problème de régio-sélectivité de cette activation est résolu en substituant un des deux carbones présents en α du soufre.²⁴ Les produits désirés **I-21** sont obtenus avec des rendements modérés à bons.

²³ Huang, H. N.; Li, J.; Lescop, C.; Duan, Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5252.

²⁴ Li, J. ; Huang, H. ; Liang, W ; Gao, Q ; Duan Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 282.



1.1.2. Synthèses par introduction du soufre sur des substrats non-soufrés

Des substrats non-soufrés ont également été utilisés pour synthétiser des benzothiophènes, l'atome de soufre étant introduit par un réactif de sulfuration. Le groupe de J.H. Li a mis en place un processus domino cuppro-catalysé impliquant la formation successive de deux liaisons C-S. Un premier couplage intermoléculaire permet d'introduire le soufre sur la molécule et un couplage intramoléculaire, entre le soufre et le système vinylique, en *ortho*, induit la cyclisation. Cette réaction permet de former différents 2-trifluorométhyle benzothiophènes **I-23** via l'utilisation de sulfure de sodium comme réactif de sulfuration (schéma 12).²⁵ Différentes fonctions peuvent être présentes sur le benzène du substrat **I-22** et tolérées par la réaction. La présence du groupement trifluorométhyle sur la double liaison est primordiale pour la réaction, autrement le produit **I-23** n'est pas obtenu. Cette méthode a ensuite été étendue à la synthèse de benzothiazoles, qui ont pu être obtenus avec des rendements allant de 31 à 72% (schéma 12). Cependant, pour obtenir ces

²⁵ Li, C.L. ; Zhang, X.G. ; Tang, R.Y. ; Zhong, P. ; Li, J.H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7037.

molécules il est nécessaire de remplacer le $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ par du NaSH et d'introduire du phosphate de potassium comme base. En utilisant du sulfure de sodium, des traces de produits ont seulement été obtenus.

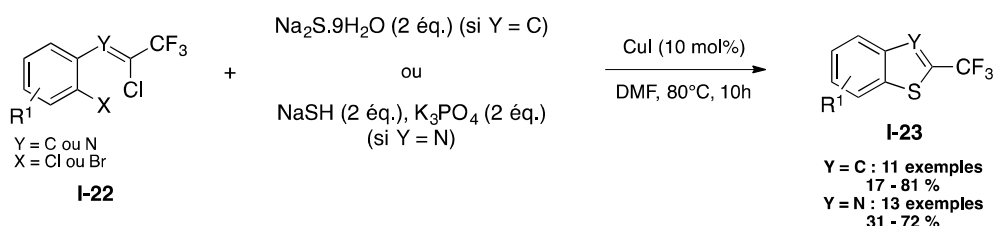


Schéma 12

Plusieurs méthodes de synthèse domino de benzothiophènes ont été mises en place via l'utilisation d'un 1-bromo-2-alcynylbenzene **I-24** et d'une source de soufre (schéma 13). Ces processus domino impliquent tous un couplage intermoléculaire carbone-soufre de type Ullman ou Buchwald, entre l'halogénure d'aryle **I-24** et l'agent de sulfuration nucléophile utilisée puis une cyclisation intramoléculaire entre le thiolate formé *in situ*, après couplage, et la triple liaison. L'équipe de R. Sanz a mis en place un système catalytique $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{XantPhos}$ et utilisé du triisopropylsilanethiol (HSTIPS) comme source de soufre (schéma 13, équation 1).²⁶ Après couplage C-S, du TBAF est ajouté pour cliver le groupement silyle, former le thiolate et permettre la cyclisation nucléophile sur l'alcyne. Le groupe de Paradies a employé, pour la première fois, une thiourée **I-27** comme source de soufre dans une réaction domino (schéma 13, équation 2).²⁷ Une étude de l'influence de la nature électronique du substituant présent sur la triple liaison a montré qu'un groupe électroattracteur rend la réaction plus efficace, par augmentation de l'électrophilie de l'alcyne. Le noyau benzénique du substrat de départ **I-24** a ensuite été remplacé par un motif thiényl permettant l'obtention de thienothiophènes. Enfin, l'équipe de Zhang a utilisé du sulfure de sodium hydraté pour mettre en place leur réaction. Cependant, ils ont utilisé du cuivre à la place du palladium et les mêmes étapes sont impliquées pour obtenir les hétérocycles désirés **I-28** (schéma 13, équation 3).²⁸ Ces méthodes ont donc permis la synthèse de nombreux benzothiophènes, comportant aussi bien des substituants électrodonneurs qu'électroattracteurs sur l'aryle comme sur la triple liaison.

Pour accéder à des thiophènes poly-substitués,²⁹ l'équipe de C. Xi s'est intéressée à l'élaboration d'une synthèse impliquant la création de deux liaisons C-S successives par

²⁶ Guilarte, V. ; Fernandez-Rodrigues, M.A. ; Garcia-Garcia, P. ; Hernando, E. ; Sanz, R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5100.

²⁷ Kuhn, M. ; Falk, F.C. ; Paradies, J. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4100.

²⁸ Sun, L.L. ; Deng, C.L. ; Tang, R.Y. ; Zhang, X.G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7546.

²⁹ (a) Modica, M. ; Santagati, M. ; Guccione, S. ; Russo, F. ; Cagnotto, A. ; Goegan, M. ; Mennini, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1065. (b) Wu, C. ; Decker, E. R. ; Blok, N. ; Bui, H. ; You, T. J. ; Wang, J. ; Bourgoyne, A. R. ; Knowles, V. ; Berens, K. L. ; Holland, G. W. ; Brock, T. A. ; Dixon, R. A. F. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1969. (c) Koike, K. ; Jia, Z. ;

double alcénylation d'un composé diiodobutadiène **I-29** catalysée au cuivre (schéma 14).³⁰ A partir de 1,4-diiodo-buta-1,3-diène **I-29**, de sulfure de potassium et d'une quantité catalytique de iodure de cuivre, sans ligand, différents thiophènes di-, tri- et tetra-substitués **I-30** ont été obtenus *via* un processus domino de double couplage C-S inter- puis intramoléculaire.

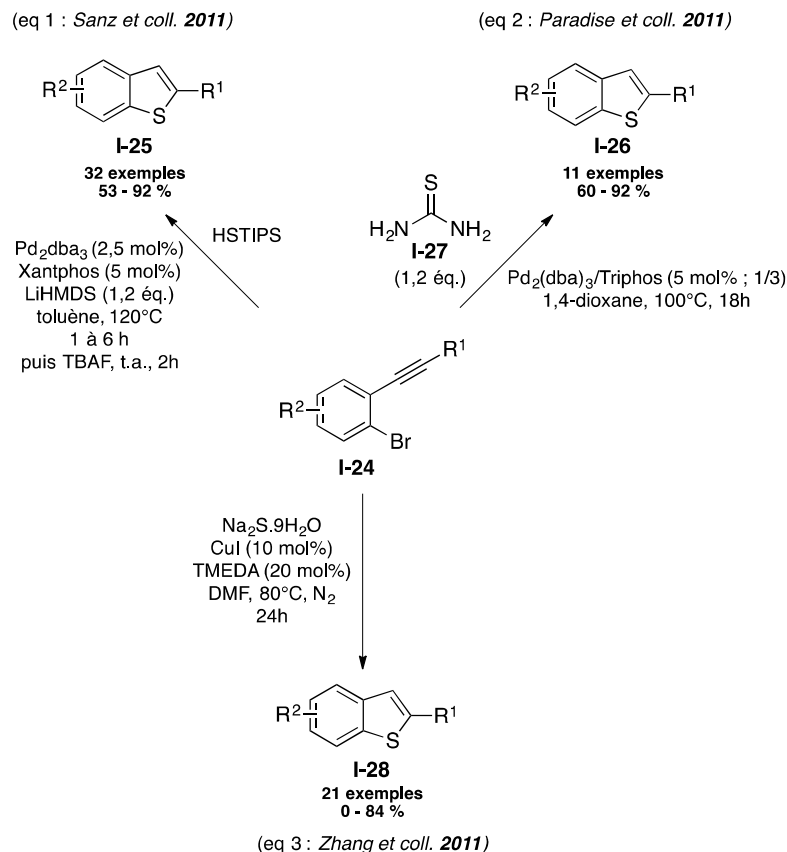
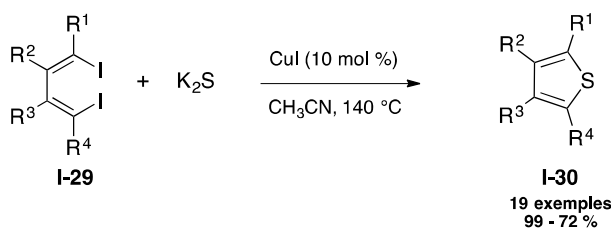


Schéma 13



Scheme 14

Le même groupe a développé la synthèse de dihydrothiophènes **I-32**, obtenus avec de bons rendements, *via* un processus domino, catalysé par du cuivre, impliquant une S-alkylation et une S-alcénylation. Du sulfure de sodium hydraté a ici été employé comme source de soufre (schéma 15).³¹ La réaction a aussi été effectuée avec du sulfure de potassium dans les mêmes conditions, mais, un mélange complexe de plusieurs produits a

Nikaido, T. ; Liu, Y. ; Zhao, Y. ; Guo, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 197. (d) Ramos, A. C.; Pelaez, R.; Lopez, J. L.; Caballero, E.; Medarde, M.; Feliciano, A. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3963.

³⁰ You, W ; Yan, X ; Liao, Q ; Xi, C. *Org. Lett.* 2010, *12*, 3930.

³¹ Liao, Q. ; You, W ; Lou, Z.B. ; Wen, L.R. ; Xi, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1475.

été obtenu dans ce cas. Les dihydrothiophènes **I-32** ont par la suite été engagés dans une aromatisation deshydrogénative avec de la benzoquinone pour donner des thiophènes poly-substitués.

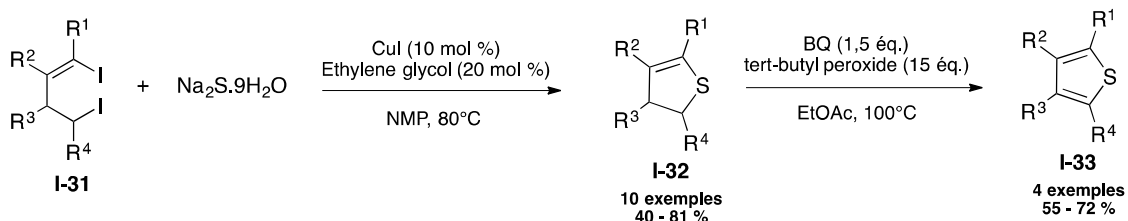


Schéma 15

Après avoir établi un système catalytique permettant une double S-arylation intermoléculaire sur des iodures d'aryles avec du disulfure de carbone pour obtenir des diaryle thioethers, une stratégie intramoléculaire a été développée par l'équipe de C. Xi.³² Via une réaction de double couplage Csp²-S catalysée par du cuivre, ils ont développé la synthèse de différents hétérocycles soufrés : dibenzothiophène **I-34**, benzo-pyrrolo-thiazole **I-35**, phenoxathiine **I-36**, benzothiophène **I-37** et thiophène **I-38** avec de bons rendements (figure 4).

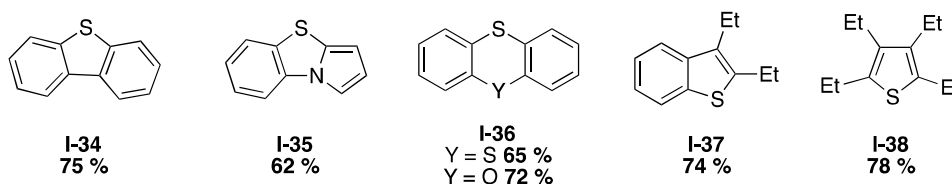


Figure 4 : Hétérocycles synthétisés

Plusieurs thiochromenones³³ sont connues pour avoir des activités antimicrobiennes, antifongiques,^{33a} antibactériennes^{33b} ou anticancérigènes.^{33c} De plus, certaines d'entre elles possèdent des propriétés antimalaria^{33d} ce qui en fait des molécules intéressantes. Des synthèses multi-étapes sont généralement utilisées pour former ces molécules. Cependant, elles utilisent des conditions difficiles et donnent généralement de mauvais rendements. Ainsi, pour obtenir un accès rapide et plus efficace à différentes thiochromenones, le groupe de T. Müller a décidé de mettre en place une réaction tandem tri-composante à partir d'un chlorure de benzoyle **I-39** (comportant un halogène en ortho), un alcyne terminal **I-40** et du sulfure de sodium nona-hydraté (schéma 16).^{34,35} Ce processus tandem met en jeu un couplage de Sonogashira suivi d'une addition de Michael, d'un soufre nucléophile ajouté dans la réaction, puis d'une cyclisation intramoléculaire par une substitution nucléophile aromatique du thiolate **B** formé après l'addition 1,4. Ceci a permis la formation de

³² Zhao, P. ; Yin, H. ; Gao, H. ; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5001.

³³ (a) Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1593. ^(b) Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 193. (c) Holshouser, M. H.; Loeffler, L. J.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 853. (d) Razdan, R. K.; Bruni, R. J.; Mehta, A. C.; Weinhardt, K. K.; Papanastassiou, Z. B. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 643.

³⁴ Willy, B. ; Müller, T.J.J. *Synlett* **2009**, 1255.

³⁵ Willy, B. ; Frank, W. ; Müller, T.J.J. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 90.

thiochroménones **I-41** avec de bons rendements. Les synthèses multi-étapes généralement utilisées pour former ces molécules ne permettent pas la synthèse des thiochroménones substituées par des groupements méthoxy. Ainsi, les auteurs ont utilisé des phénylacétylènes contenant des substituants méthoxy pour dépasser ce problème.

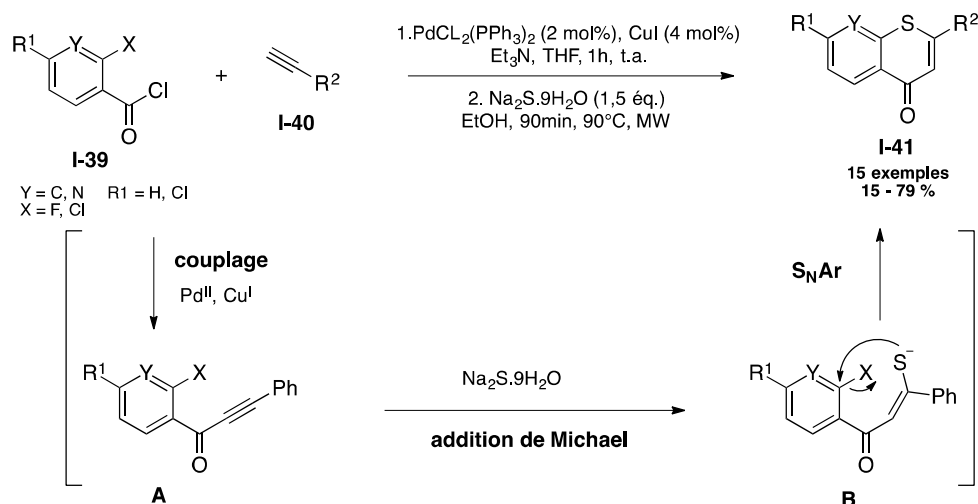


Schéma 16

Après le développement de la synthèse d'azépines *via* un processus domino de deux couplages C-N inter- et intramoléculaire successifs catalysés au palladium, l'équipe de Solaja a appliqué la méthode à la synthèse de dibenzothiepiques **I-43**, des hétérocycles soufrés à sept chaîsons par un double couplage C-S (schéma 17).³⁶ La réaction domino a été réalisée en utilisant un thioacétate de potassium comme source de soufre, sous irradiation micro-ondes, avec le bis(diphénylphosphino)ferrocène comme ligand du palladium. Après le premier couplage intermoléculaire entre le thioacétate de potassium et le substrat **I-42**, le nouveau dérivé thioacétate formé est déprotégé sous conditions basiques pour former un thiolate. Ce dernier est ensuite engagé dans le deuxième couplage intramoléculaire induisant la cyclisation. Deux dibenzothiepiques ont été synthétisés avec des rendements de 49 et 51%.

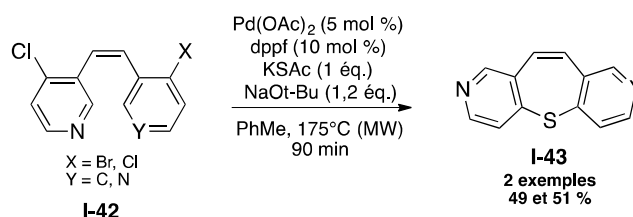


Schéma 17

³⁶ Bozinovic, N. ; Opsenica, I. ; Solaja, B.A. *Synlett* **2013**, 24, 49.

1.2. Hétérocycles soufrés contenant un autre hétéroatome

Dans cette partie seront décrites les différentes méthodes de synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés/azotés (S,N) et soufrés/oxygénés (S,O), qui représentent les catégories de ces hétérocycles mixtes les plus développées.

1.2.1. Hétérocycles soufrés/azotés

1.2.1.1. Synthèses à partir de substrats soufrés

Du fait de leurs nombreuses applications pharmaceutiques, les benzothiazoles représentent une classe importante d'hétérocycles soufrés-azotés.³⁷ Plusieurs synthèses domino ou tandem métallos-induites ont été développées à partir de différents substrats.

Le groupe de Pelletier a synthétisé une librairie de 2-arylbenthiazoles **I-45** substitués par une amine sur le cycle benzénique en effectuant deux réactions en « un pot ». Le système catalytique Pd₂dba₃/o-biphenyl(tBu)₂P a permis de construire de façon intramoléculaire une première liaison C-S entre le soufre du thioamide et le carbone bromé en *ortho* pour former l'hétérocycle. Cette cyclisation pallado-catalysée est suivie d'une amination de Buchwald, sur le brome situé en para de la fonction thioamide, pour introduire une amine (schéma 18).³⁸

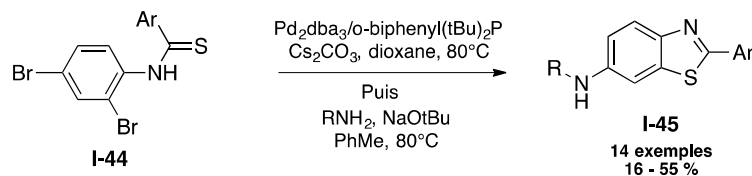


Schéma 18

Après avoir développé une méthode de synthèse de benzoxazoles *via* une réaction tandem pallado-catalysée impliquant un couplage C-N suivi d'une condensation du phénol sur l'imine **B** (schéma 20, voie 1), le groupe de S. Lang a appliqué les mêmes conditions à la synthèse de benzothiazoles **I-48** (schéma 19).³⁹ Le remplacement du produit de départ 2-aminophénol par un 2-aminothiophénol **I-47** n'a pas permis d'obtenir le résultat souhaité. Une nouvelle étude d'optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire pour former les 2-arylbenthiazoles **I-48**. La différence de réactivité, induisant la nécessité d'employer deux types de conditions réactionnelles, s'observe au niveau du mécanisme (schéma 20,

³⁷ (a) Kashiyama, E.; Hutchinson, I.; Chua, M.S.; Stinson, S.F.; Phillips, L.R.; Kaur, G.; Sausville, E.A.; Bradshaw, T.D.; Westwell, A.D.; Stevens, M.F.G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4172-4184. (b) Hutchinson, I.; Chua, M.S.; Browne, H.L.; Trapani, V.; Bradshaw, T.D.; Westwell, A.D.; Stevens, M.F.G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446-1455. (c) Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 248-251. (d) Rakowitz, D.; Hennig, B.; Nagano, M.; Steger, S.; Costantino, L.; Matuszczak, B.; *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **2005**, *338*, 411. (e) Dumas, J.; Brittelli, D.; Chen, J.; Dixon, B.; Hatoum-Mokdad, H.; Konig, G.; Sibley, R.; Witowsky, J.; Wong, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2531.

³⁸ Vera, M.D.; Pelletier, J.C. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 569.

³⁹ Bochataya, V.N.; Boissarie, P.J.; Murphy, J.A.; Suckling, C.J.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471.

voies 1 et 2). Les deux réactions ne débutent pas par les mêmes transformations. Quand l'aminothiophénol est utilisé, la réaction débute par une addition du thiol sur le carbone électrophile de l'isonitrile pour former le squelette benzothiazole **G** (schéma 20, voie 2). Tandis que, lors de l'utilisation d'un aminophénol, la réaction débute par la formation de l'imine palladée **B** (schéma 20, voie 1) qui réagit ensuite avec l'aminophénol **C**.

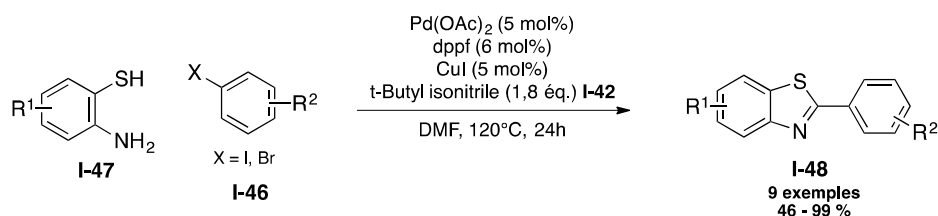


Schéma 19

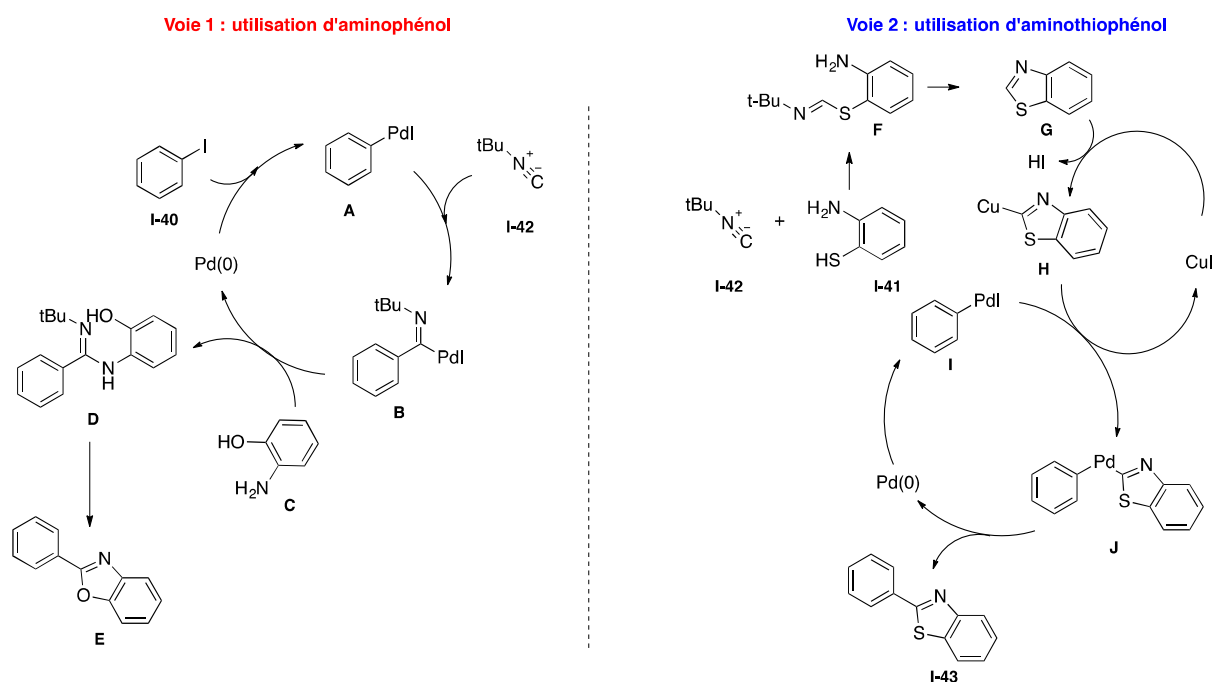


Schéma 20

Des réactions catalysées au cuivre ont également permis l'obtention de benzothiazoles substitués en position 2. En 2009, l'équipe de B.K. Patel a développé une réaction domino impliquant l'addition d'un nucléophile sur le carbone d'un isothiocyanate **I-49** pour donner un thiolate, qui réagit dans un couplage intramoléculaire de type Ullmann, induisant une cyclisation. Ce processus permet la synthèse de benzothiazoles polyfonctionnalisés **I-50** avec de bons rendements (schéma 21, équation 1).⁴⁰ De plus, divers nucléophiles soufrés ou oxygénés ont été utilisés pour fonctionnaliser la position 2. Cette méthode a été étendue à la synthèse d'une benzothiazolone **I-51**. L'éthanol employé à la fois en tant que nucléophile et que solvant, a permis, après un traitement acide, une déalkylation de l'oxygène pour former le groupement carbonyle en position 2 (schéma 21, équation 2).⁴⁰

⁴⁰ Murru, S. ; Mondal, P ; Yella, R. ; Patel B.K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5406.

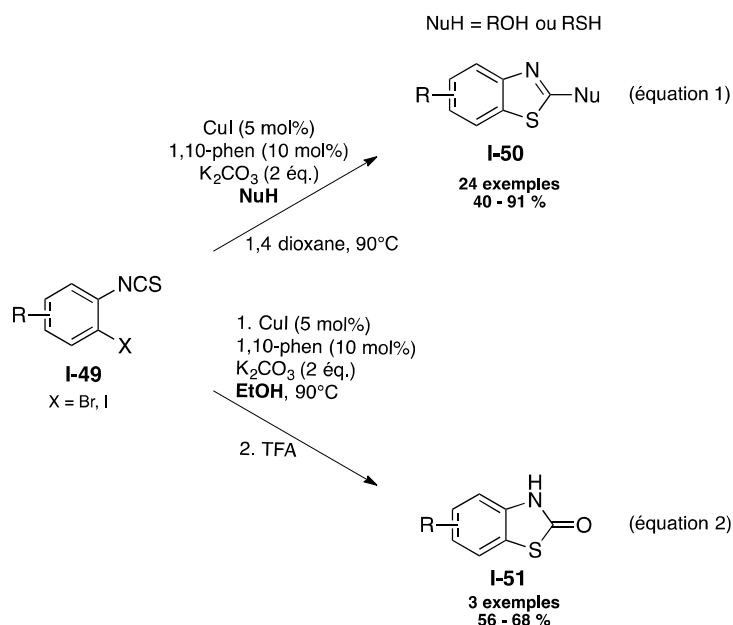


Schéma 21

Le squelette phénothiazine a souvent été utilisé pour le design de nombreuses molécules ayant des activités pharmaceutiques, notamment dans les promazines présentant des activités d'antipsychotique, d'agent antitumorale et anti-inflammatoire (figure 5).⁴¹

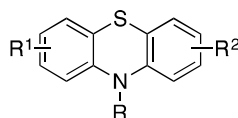


Figure 5 : Structure générale des Promazines

Après les études des formations de liaisons C-S et C-N à partir respectivement de thiophénol et d'aniline, l'équipe de Jørgensen a développé une réaction tandem, multi-composante pour accéder au squelette phénothiazine et obtenir des promazines poly-substituées rapidement et efficacement (schéma 22).⁴² Le 2-bromothiophénol **I-52**, une amine primaire **I-53** et un 1-bromo-2-iodobenzène **I-54**, ont été utilisés comme produits de départ. Cette réaction a permis la formation contrôlée de trois liaisons carbone-hétéroatome. Une première liaison C-S est créée par couplage, entre le thiophénol **I-52** et le iodobenzène **I-54** formant l'intermédiaire **A**. Ensuite, deux liaisons C-N sont construites successivement. La première est formée par couplage intermoléculaire, créant une aniline **B**, et la deuxième par un couplage intramoléculaire, donnant lieu à la cyclisation pour synthétiser l'hétérocycle **I-55**. Ces trois transformations aboutissent à la synthèse du squelette phénothiazine et différentes promazines hautement fonctionnalisées, avec des rendements modérés à bons. Plusieurs amines primaires peuvent être mises en réaction mais, l'utilisation d'une allyle

⁴¹ (a) Bøgesø, K.P. ; Bang-Andersen B. in Textbook of Drug Design and Discovery, 3rd ed. (Eds.: P. Krosgaard-Larsen, T. Liljefors, U. Madsen), Taylor and Francis, London, UK, 2002, chap. 11. (b) Basta-Kaim, A. ; Budziszewska, B. ; Jaworska-Feil, L. ; Tetich, M. ; Kubera, M. ; Leskiewicz, M. ; Otczyk, M. ; Lason, W. *Neuropsychopharmacology* **2006**, *31*, 853. (c) Bisi, A. ; Meli, M. ; Gobbi, S. ; Rampa, A. ; Tolomeo, M. ; Dusonchet, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6474. (d) Mylari, B. L. ; Carty, T. J. ; Moore, P. F. ; Zembrowski, W. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2019.

⁴² Dahl, T. ; Tornøe, C.W. ; Bang-Andersen, B. ; Nielsen, P. ; Jørgensen, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1726.

amine représente une limitation de cette méthode. L'emploi de ces composés donne un mélange complexe de produits après réaction.

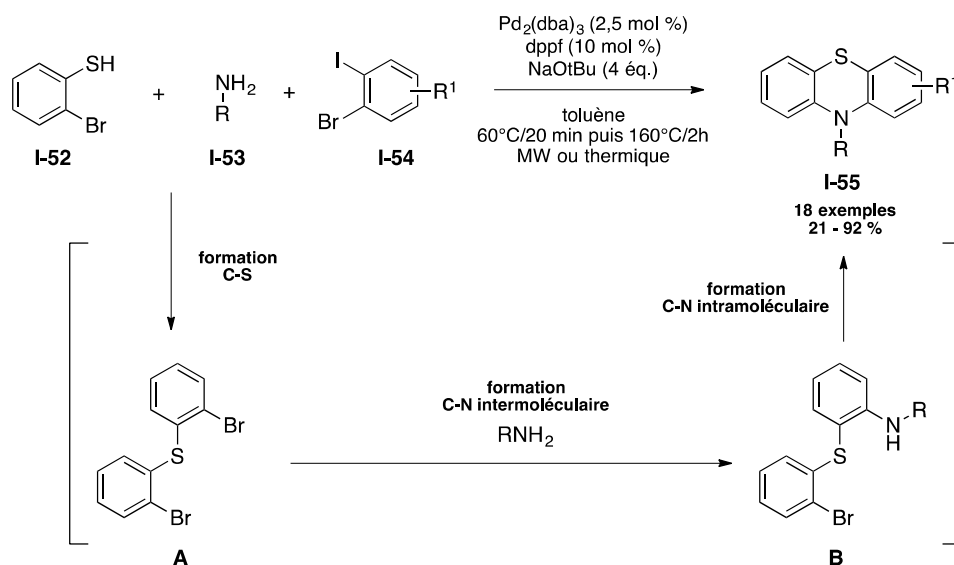


Schéma 22

D'autres synthèses de phénothiazines ont été développées. Les 2-iodoanilines étant commercialement plus disponibles que les 1-iodo-2-bromobenzènes, en 2010, l'équipe de Ma a mis en place une méthode de synthèse utilisant comme substrat de départ des iodoanilines **I-56** et des 2-bromobenzothiophènes **I-57**, pour apporter une plus grande diversité moléculaire. Cette réaction tandem implique deux couplages de type Ullmann successifs catalysés par un système CuI/L-proline (schéma 23).⁴³ Ces deux couplages induisent la formation successive d'une liaison C-S et d'une liaison C-N. Cependant, le thiophenol **I-57** étant plus réactif que l'aniline **I-56** un homo-couplage de **I-57** est possible. Les conditions mises en place ont permis d'éviter ce phénomène, par contrôle de la température, et les squelettes phénothiazines souhaitées, **I-58**, sont obtenus avec de bons rendements. La S-arylation est menée à 90°C puis le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pour permettre la réaction de N-arylation.

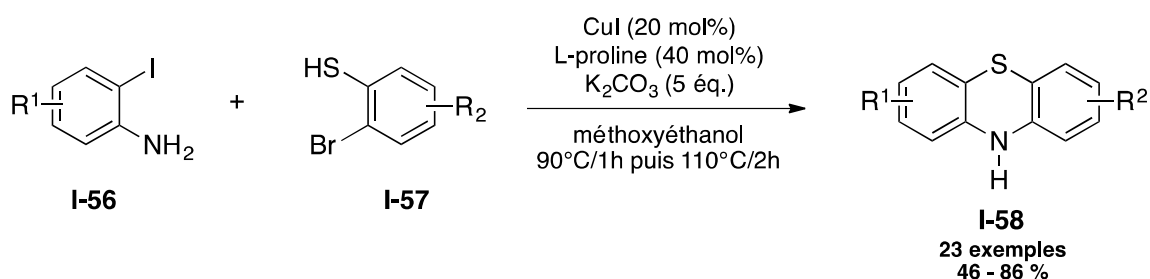


Schéma 23

⁴³ Ma, D. ; Geng, Q. ; Zhang, H ; Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1291.

Pour éviter la formation de produits secondaires (principalement produits d'homocouplages), et pour répondre au problème de régio-sélectivité, Zeng et coll. ont mis en place une synthèse de phénothiazines à partir de 2-aminothiophénols **I-59** et de bromo-2-chlorobenzènes **I-60** (schéma 24).⁴⁴ Du fait que l'addition oxydante est plus rapide dans une liaison C-Br que C-Cl et que le thiophénol est un meilleur nucléophile que l'aniline, le couplage entre les liaisons Csp²-Br, de **I-60**, et Csp²-S, de **I-59**, se fait en premier. Cette transformation est suivie du couplage C-N, construisant l'hétérocycle **I-58** sans contrôle des conditions. Dans un système catalytique, le ligand est généralement le composé le plus coûteux. C'est pourquoi, les auteurs ont décidé de ne pas en utiliser. Ils postulent que l'aminothiophénol **I-59** pourrait jouer ce rôle afin de permettre au cuivre de réagir. Plusieurs phénothiazines poly-fonctionnalisées sont synthétisées avec des rendements de mauvais à bons et un grand contrôle de la régio-chimie.

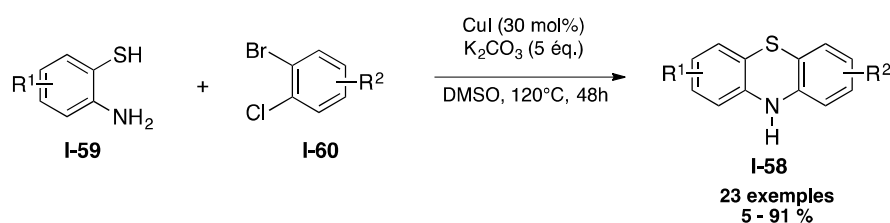


Schéma 24

Ce squelette moléculaire est également présent dans les pyrrolophénothiazines **I-63**, composés tétracycliques. Le groupe de Lv a développé une synthèse de ces molécules à partir de substrats poly-fonctionnalisés **I-61** et **I-62** via une réaction tandem cuppro-catalysée impliquant un couplage C-S suivie de deux cyclisations successives, une 5-*endo*-dig et un couplage intramoléculaire C-N (schéma 25).⁴⁵

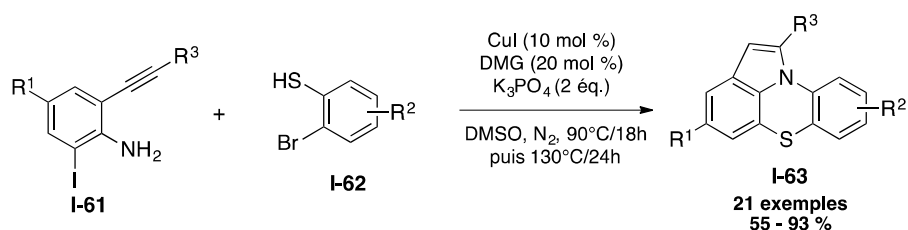


Schéma 25

Afin d'améliorer la compréhension de cette réaction domino, des expériences témoins ont été menées. Deux voies mécanistiques résultantes sont postulées par les auteurs (schéma 26). Toutes deux sont initiées par le couplage C-S entre la fonction iodobenzène de **I-61** et le thiophénol **I-62**. L'intermédiaire **A** résulte de ce couplage. Les conditions employées induisent ensuite deux cyclisations très rapides écartant la possibilité d'isoler les

⁴⁴ Dai, C. ; Sun, X. ; Tu, X. ; Wu, L. ; Zhan, D. ; Zeng, Q. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5367.

⁴⁵ Tang, J. ; Xu, B. ; Mao, X. ; Yang, H. ; Wang, X. ; Lv, X. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11108.

intermédiaires **B** et **C**. Ainsi, deux voies ont été proposées : 1) Cyclisation 5-*endo*-dig/couplage C-N intramoléculaire ; 2) Couplage C-N intramoléculaire/cyclisation 5-*endo*-dig. Néanmoins, ces deux voies autorisent la formation des mêmes composés pyrrolophénouthiazines avec de bons rendements et la possibilité d'introduire différents substituants.

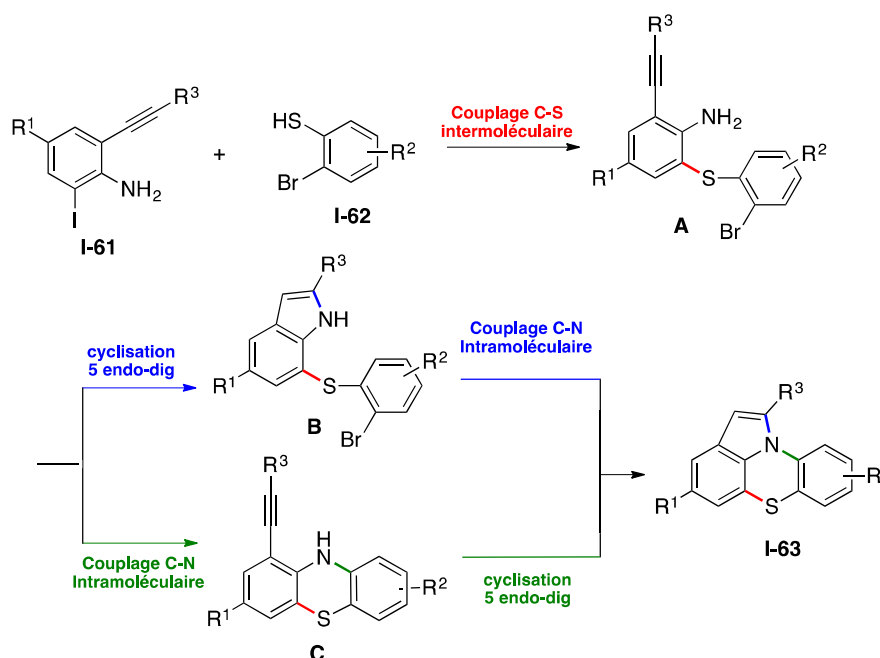


Schéma 26

Les dérivés 1,4-benzothiazines possèdent un large spectre d'activité biologique telles que des activités antibactériennes⁴⁶, antidiabétique⁴⁷ et antitumorale⁴⁸. Ces caractéristiques en font des molécules intéressantes. Récemment, le groupe de Zhang a développé une réaction domino tri-composante permettant l'obtention de dérivés 1,4-benzothiazines **I-67** avec de bons rendements à partir d'un 2-iodophenyl isothiocyanate **I-64**, d'un alcyne terminal **I-65** et d'ammoniaque **I-66** (schéma 27).⁴⁹ Ce processus cupro-catalysé met en jeu une addition de l'ammoniaque **I-66** sur l'isothiocyanate **I-64**, pour donner **A**, suivie de la formation de deux liaisons C-S successives, catalysées au cuivre, permettant la formation de l'intermédiaire **B**. Enfin, une hydroamination intramoléculaire, donne le composé désiré **I-67**. L'utilisation d'un 2-bromophenyle isothiocyanate a systématiquement conduit à une synthèse présentant un moins bon rendement que lors de l'utilisation de 2-iodophenyle isothiocyanate **I-64**. Cependant, un 2-chlorophenyle isothiocyanate ne peut pas être employé dans cette réaction. Le produit désiré n'est pas obtenu si le dérivé chloro est mis en réaction.

⁴⁶ Schiaffella, F. ; Macchiarulo, A. ; Milanese, L. ; Vecchiarelli, A. ; Costantino, G. ; Pietrella, D. ; Fringuelli, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7658.

⁴⁷ Tawada, H. ; Sugiyama, Y. ; Ikeda, H. ; Yamamoto, Y. ; Meguro, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1238.

⁴⁸ (a) Coughlin, S.A. ; Danz, D.W. ; Robinson, R.G. ; Klingbeil, K.M. ; Wentland, M.P. ; Corbett, T.H. ; Waud, W.R. ; Zwelling, L.A. ; Altschuler, E. ; Bales, E. ; Rake, J.B. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *50*, 111. (b) Hasegawa, K. ; Ito, S. ; Inoue, S. ; Wakamatsu, K. ; Ozeki, H. ; Ishiguro, I. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *53*, 1435.

⁴⁹ Chu, J.J. ; Hu, B.L. ; Liao, Z.Y. ; Zhang, X.G. *J. Org. Chem.* . Doi : 10.1021/acs.joc.6b01668.

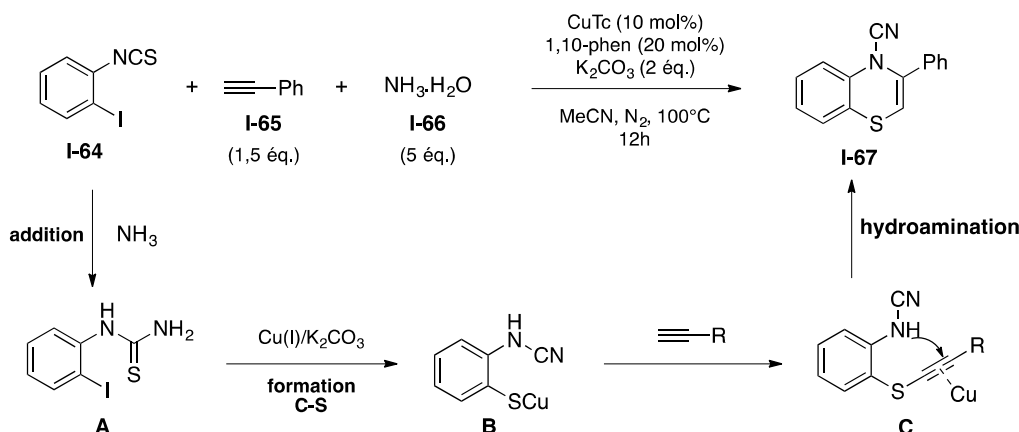


Schéma 27

De nombreuses sultames poly-fonctionnalisées, ont récemment émergées dans la littérature. Leurs activités biologiques en tant qu'inhibiteurs de plusieurs enzymes (COX-2, HIV intégrase, lipoxgénases, cystéine protéases)⁵⁰ ont été reportées. Dans le but de développer une librairie de molécules biologiquement actives, l'équipe de Hanson a mis en place un processus tandem, catalysé au palladium, impliquant une réaction de Heck, suivi de la formation d'un sulfonamide et d'une réaction intramoléculaire d'aza-Michael, pour obtenir différentes sultames cycliques **I-70** (schéma 28).⁵¹ De nombreux substrats de départ poly-fonctionnalisés ont été utilisés, permettant la construction de 92 molécules, synthétisées avec des rendements allant de 5 à 93%.

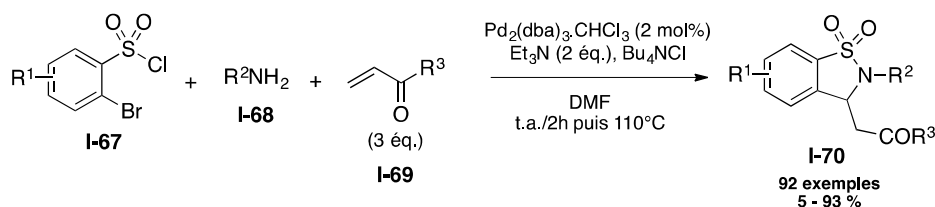


Schéma 28

Des dérivés sulfonamides cycliques ont également été synthétisés *via* différentes réactions domino. En 2004, l'équipe de Chemler a utilisé un substrat *o*-allyl-aniline *N*-tosylé **I-71** conduisant à une réaction domino impliquant deux transformations intramoléculaires ; une aminocupration et une cyclisation radicalaire. Ce processus, utilisant un excès de cuivre acétate conduit à la synthèse de molécules tétra-cycliques **I-72** avec de bons rendements

⁵⁰ (a) Levy, L. *Drugs Future* **1992**, *17*, 451. (b) Rabasseda, X.; Hopkins, S. L. *Drugs Today* **1994**, *30*, 557. (c) Zhuang, L.; Wai, J. S.; Embrey, M. W.; Fisher, T. E.; Egbertson, M. S.; Payne, L. S.; Guare, J. P., Jr.; Vacca, J. P.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J.; Wolfe, A. L.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Moyer, G.; Schleif, W. A.; Gabryelski, L. J.; Leonard, Y. M.; Lynch, J. J., Jr.; Michelson, S. R.; Young, S. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453. (d) Valente, C.; Guedes, R. C.; Moreira, R.; Iley, J.; Gut, J.; Rosental, P. J. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4115. (e) Misu, Y.; Togo, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1342.

⁵¹ Rolfe, A.; Young, K.; Volp, K.; Schoenen, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G.H.; R. Hanson P.R. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 732.

(schéma 29).⁵² L'emploi du groupe nosyle à la place du tosylo diminue considérablement le rendement.

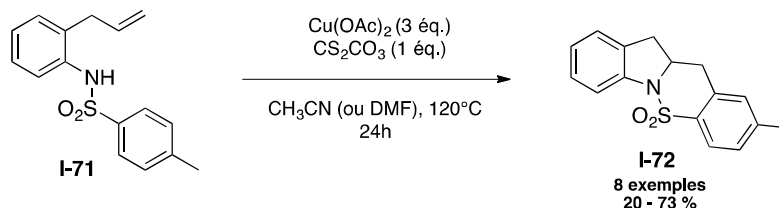


Schéma 29

Deux mécanismes ont été postulés pour cette réaction (schéma 30). Une première voie radicalaire (représentée par les flèches en violet) a été envisagée. Une oxydation mono-électronique de l'azote de **I-71** suivie de l'addition du radical azote formé de type 5-exo-trig, sur l'oléfine, construirait l'intermédiaire **D**. L'addition du radical carbone, sur l'aryle du tosylo, formerait ensuite l'intermédiaire radicalaire **E**. Ce dernier subirait une ré-aromatisation pour donner le produit désiré **I-72**. Le deuxième mécanisme envisagé (représentée par les flèches en vert) impliquerait lui une première étape de couplage C-N *via* amino-cupration du complexe azote-cuivre(II) **A** sur l'oléfine, pour donner l'intermédiaire **B**. Ce dernier suivrait ensuite le même mécanisme radicalaire que dans la première voie pour obtenir le tétra-cyclique **I-72**. Une version asymétrique de cette réaction a été mise en place par la même équipe, par utilisation d'un ligand chiral sur le cuivre.⁵³ Ainsi, l'utilisation de 2,2-bis[(4*R*)-4-phenyl-2-oxazolin-2-yl]-propane permet une amino-cupration stéréo-contrôlée pour accéder aux dérivés sulfonamides cycliques avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant de 46 à 94%.

Plus tard, la même équipe a étendu cette méthode pour donner lieu à la diamination d'une oléfine non-activée (schéma 31).⁵⁴ A partir du composé **I-73**, l'oléfine pourrait être activée par du cuivre et subir une première addition nucléophile, de l'azote en *ortho*, formant un complexe de Cu(II) **A**. Une deuxième addition, de l'amine benzylique, permettrait de déplacer le cuivre pour obtenir l'hétérocycle souhaité **I-74**. La diamination intramoléculaire est hautement regio-sélective. Dans tous les cas le cycle le plus petit possible est obtenu. L'oléfine peut être substituée, cependant, la substitution par un groupe trop volumineux peut empêcher la réaction. L'optimisation des conditions réactionnelles a révélée que la source de cuivre est importante. La seule espèce de cuivre permettant la formation des produits désirés étant le Cu(OAc)_2 .

⁵² Sherman, E.S. ; Chemler, S.R. ; Tan, T.B. ; Gerlits, O. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1573.

⁵³ Zeng, W ; Chemler, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12948.

⁵⁴ Zabawa, T.P. ; Kasi, D. ; Chemler, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11250.

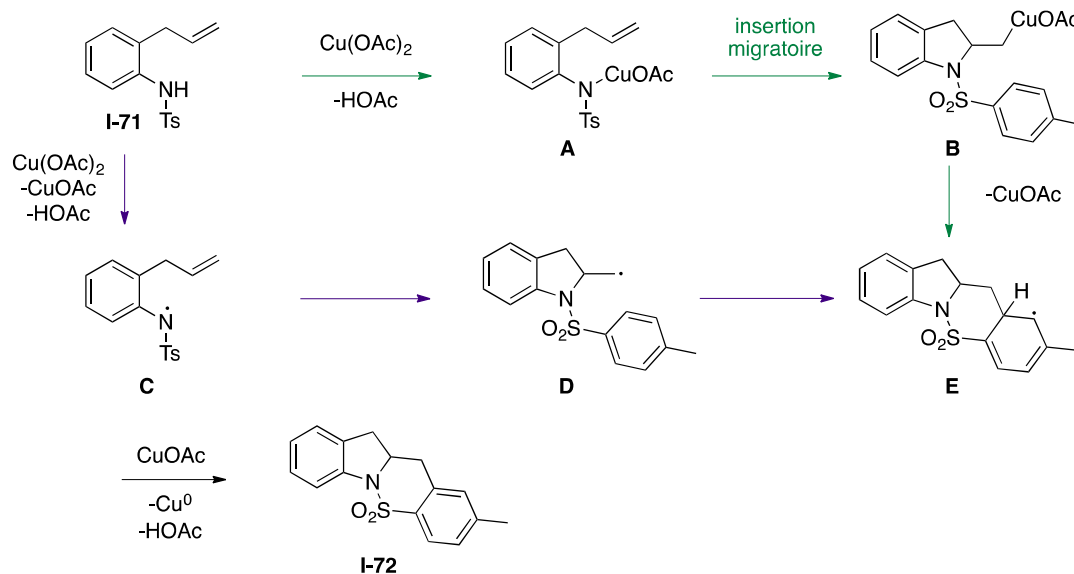


Schéma 30

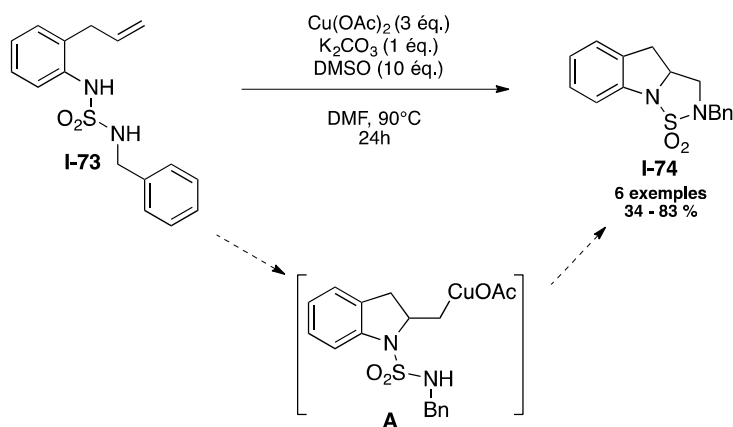
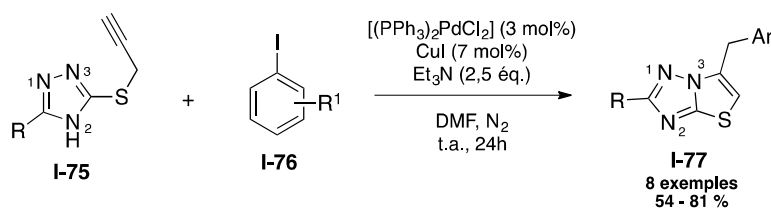


Schéma 31

En 2005, Heravi et coll. ont décidé de s'intéresser à la synthèse de thiazolo-1,2,4-triazoles substitués. Plusieurs synthèses ont été développées, cependant, elles aboutissent toutes au mélange de différents régio-isomères. Ainsi, la mise en place d'une synthèse régio-sélective *via* un processus domino impliquant une réaction de Sonogashira, une addition nucléophile, de l'azote 3 sur la triple liaison, et une aromatisation, induite par la base, à partir de 3-propargylmercapto-1,2,4-triazoles **I-75** et d'un iodobenzène **I-76** a été effectuée (schéma 32).⁵⁵ Lors de la synthèse, la cyclisation de l'azote 3, seul azote à cycliser, permet de former uniquement le cycle à 5. Les structures **I-77** ont été confirmées par cliché RX. De plus, les auteurs ont observés, expérimentalement, qu'il était nécessaire de posséder, sur le iodobenzène **I-76**, un groupement électroattracteur (-NO₂, -CF₃, -Cl...). Quand le iodobenzène non-substitué est employé, un mélange complexe de produits est

⁵⁵ Heravi, M.M. ; Kivanloo, A. ; Rahimzadeh, M. ; Bakavoli, M. ; Ghassemzadeh, M. ; Neumüller, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1607.

obtenu.



Scheme 32

Les 1,4 thiazépinones, sont des hétérocycles soufrés/azotés représentant une classe importante des composés hétérocycliques. Ils présentent diverses activités biologiques. Ils sont connus pour être des agents antitumoraux,⁵⁶ antiplaquettaires,⁵⁷ antidépresseurs⁵⁸ et des inhibiteurs de l'enzyme HIV-1 intégrase et de la transcriptase inverse.⁵⁹ Cependant, les méthodes traditionnelles conduisant à leur synthèse emploient généralement des conditions difficiles et induisent une faible régio-sélectivité. Les molécules sont généralement obtenues avec de faibles rendements. Alper et Zheng se sont intéressés à la mise en place d'une stratégie domino pour synthétiser ces molécules **I-80** plus rapidement et plus efficacement avec un contrôle de la régio-sélectivité.⁶⁰ À partir de *N*-tosylaziridines **I-79** et d'un *ortho*-iodothiophénol **I-78**, ils ont développés un processus domino impliquant une ouverture de cycle des aziridines, par addition nucléophile du thiophénol **I-78**, suivie d'une carboxyamidation intramoléculaire catalysée au palladium (schéma 33).⁶⁰ Le soufre s'additionne sur le carbone le moins substitué de l'aziridine en *trans* par rapport à l'azote. Cette méthode tolère aussi bien la présence de groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs sur le thiophénol **I-78**.

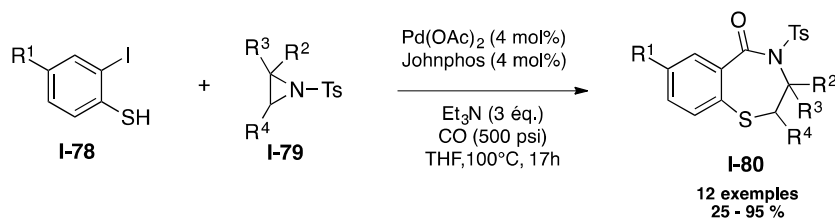


Schéma 33

⁵⁶ Garofalo, A.; Campiani, G.; Fiorini, I.; Nacci, V. *Farmaco* **1993**, *48*, 275.

⁵⁷ Li, R.; Farmer, S. P.; Xie, M.; Quilliam, M. A.; Pleasance, S.; Howlett, S. E.; Yeung, P. K. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3246.

⁵⁸ Krapcho, J.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 191.

⁵⁹ (a) Neamati, N.; Turpin, J. A.; Winslow, H. E.; Christensen, J. L.; Williamson, K.; Orr, A.; Rice, W. G.; Pommier, Y.; Garofalo, A.; Brizzi, A.; Campiani, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3334. (b) Maruenda, H.; Johnson, F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2145.

⁶⁰ Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5567.

1.2.1.2. Synthèses par introduction du soufre sur des substrats non-soufrés

Des dérivés de benzothiazoles ont été synthétisés *via* des réactions domino à partir de substrats non soufrés et un réactif soufré. En 2007, l'équipe d'Itoh a développé une synthèse de benzothiazoles substitués à partir de 2-bromo anilides **I-80** et d'un β -sulfanyle ester **I-81** *via* une réaction tandem de couplage C-S suivi d'une cyclisation nucléophile intramoléculaire (schéma 34).⁶¹ Après introduction du soufre par S-arylation catalysée au palladium, un traitement basique est effectué. Ce dernier induit la formation d'un thiolate qui va par condensation intramoléculaire, sur le carbonyle de l'amide (présent en *ortho* du soufre dans **A**), former les benzothiazoles désirés **I-82** avec de bons rendements. Les conditions de la formation du thiolate et donc de la condensation intramoléculaire vont dépendre des substrats employés. Ceux possédant sur le carbonyle de l'amide un groupement pauvre en électrons ou neutre, cyclisent rapidement sous conditions basiques (utilisation de NaOEt pour former le thiolate). Tandis que, ceux possédant un amide électroniquement riche ou des groupements électroattracteurs sur le benzène de l'anilide, cyclisent par catalyse acide en activant la fonction carbonyle.

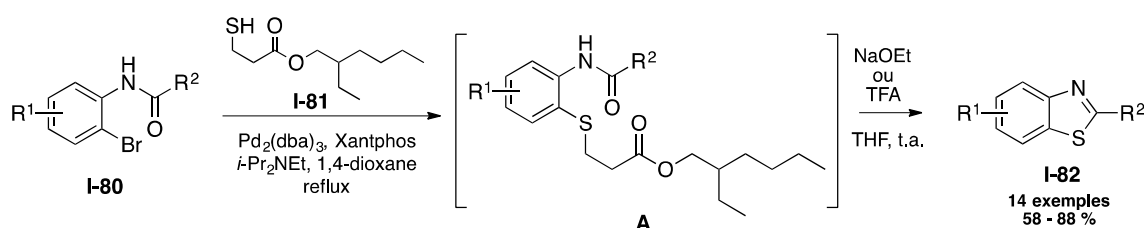


Schéma 34

Sur le même principe, le groupe de D. Ma a développé une réaction tandem pour la synthèse de benzothiazoles substitués en position 2 en utilisant comme source de soufre du sulfure de sodium nona-hydraté. Une première formation de liaison C-S catalysée par du cuivre a lieu. Une catalyse acide permet ensuite la cyclisation intramoléculaire par condensation du thiol sur le carbonyle de l'amide. Ces conditions plus simples donnent lieu à la synthèse des benzothiazoles **I-84** avec de bons rendements (schéma 35).⁶²

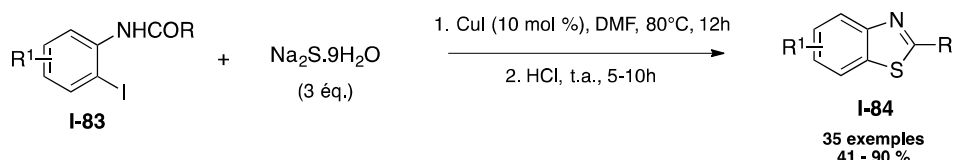


Schéma 35

En 2014, l'équipe de Liang a utilisé le système CuBr/air/K₂S dans une réaction domino permettant l'obtention, avec de bons rendements, de 2-arylbenzothiazoles **I-86** à

⁶¹ Itoh, T ; Mase, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3687.

⁶² Ma, D. ; Xie, S. ; Xue, P. ; Zhang, X. ; Dong, J ; Jiang, Y. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4286.

partir de *N*-benzyl-2-iodoanilines **I-85**. Le processus implique la construction successive de deux liaisons C-S grâce à deux couplages différents catalysés par du cuivre, un couplage croisé, suivi d'un couplage oxydant (schéma 36).⁶³ Appliqué à des *N*-acyl-2-iodoanilines, le même système permet aussi la synthèse de 2-acylbenzothiazoles avec des rendements allant de 71 à 82%. Une étude contrôle, a mis en évidence les deux couplages cupro-catalysés (schéma 36). Un premier couplage de type Ullmann formerait l'intermédiaire **C**, engagé ensuite dans une oxydation par transfert mono-électronique de l'aniline, assisté par le cuivre. Un intermédiaire imine **D** est formé et est engagé dans la cyclisation intramoléculaire, par addition nucléophile du thiolate sur le carbone de l'imine, donnant le squelette de l'aminobenzothiazole **E**. Ce dernier permet ensuite d'obtenir par déshydrogénation le composé souhaité **I-86**.

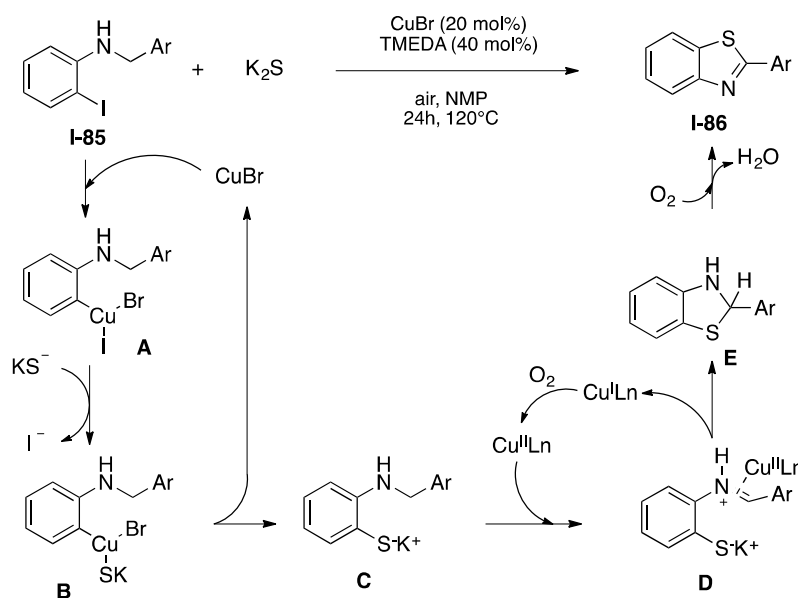


Schéma 36

Les 2-aminobenzothiazoles ont montré une grande variété d'activités biologiques, ce qui en fait une classe importante des dérivés benzothiazoles.⁶⁴ Un des exemples les plus significatif est le Riluzole (figure 6), utilisé pour traiter la sclérose latérale amyotrophique. Ainsi, de nombreux efforts sont faits pour synthétiser ce type de composés.

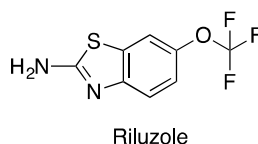
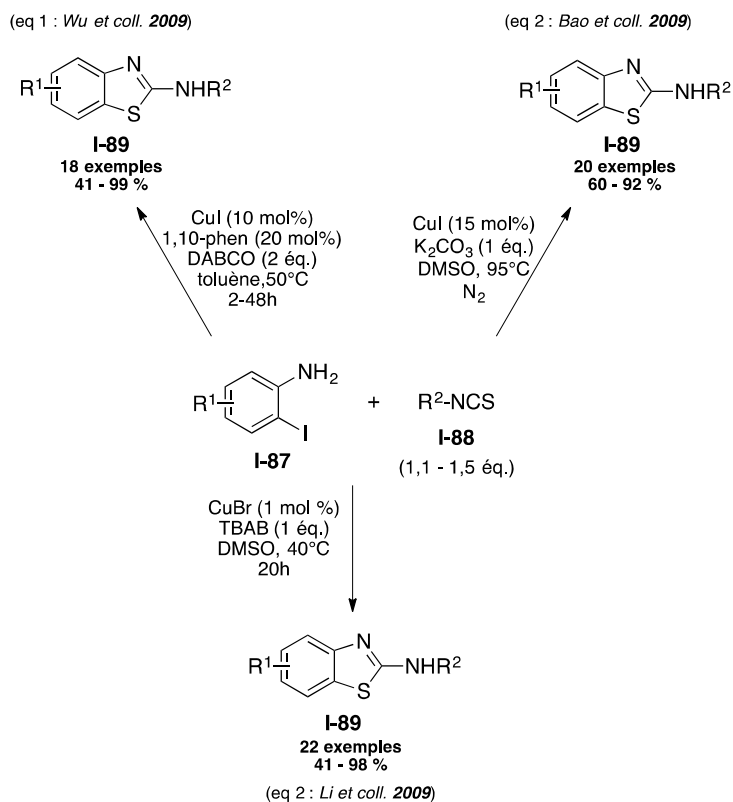


Figure 6 : Structure du Riluzole

⁶³ Zhang, X. ; Zeng, W. ; Yang, Y. ; Huang, H. ; Liang, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 876.

⁶⁴ (a) Namani, V.; Goud, B. B. K.; Kumari, Y. B.; Kumbham, R.; Balakrishna, K.; Bhima, B. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 4575. (b) Nooka Raju, D.; Subhadra Devi, D. V. R.; Grace Aghastina, D.; Govinda Rao, K.; Sathish Kumar, K. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *4*, 1815. (c) Cho, H. Y.; Ul Mushtaq, A.; Lee, J. Y.; Kim, D. G.; Seok, M. S.; Jang, M.; Han, B. W.; Kim, S.; Jeon, Y. H. *FEBS Lett.* **2014**, *588*, 2851. (d) Chikhale, R.; Menghani, S.; Babu, R.; Bansode, R.; Bhargavi, G.; Karodia, N.; Rajasekharan, M. V.; Paradar, A.; Khedekar, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 30.

Trois réactions domino utilisant les mêmes transformations mais avec des conditions différentes ont été mises en place, afin d'effectuer la synthèse de ces hétérocycles à partir de iodobenzamide **I-87** et d'un isothiocyanate **I-88** (schéma 37).^{65,66,67} Ces réactions suivent des mécanismes similaires (schéma 38). Une addition nucléophile de l'aniline sur l'isothiocyanate forme l'intermédiaire thiolate **A**, engagé dans le couplage de type Ullmann pour construire la liaison C-S et obtenir l'hétérocycle désiré. L'équipe de J. Wu a développé des conditions utilisant du cuivre, un ligand et une base, qui induit la formation de l'intermédiaire thiolate, (schéma 37, équation 1).⁶⁵ Le temps réactionnel varie en fonction du caractère électrophile de l'isothiocyanate. Plus il est électrophile, plus la réaction est rapide. Par la suite, Bao et coll. ont utilisé des conditions basiques, sans ligand (schéma 37, équation 2).⁶⁶ Les auteurs postulent que l'intermédiaire thiolate **A** peut jouer le rôle de ligand du cuivre, par chélation entre le soufre et l'azote. En 2010, l'équipe de Li a développé des conditions sans utiliser de base ni de ligand, en présence de tetrabutylammonium, dans du DMSO (schéma 37, équation 3).^{67,68} Toutes ces synthèses ont permis l'obtention de 2-aminobenzothiazoles **I-89** substitués par des groupements électroattracteurs ou donneurs avec de bons rendements.



⁶⁵ Ding, Q. ; He, X. ; Wu., J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 587.

⁶⁶ Shen, G. ; Lv, X. ; Bao W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5897.

⁶⁷ Guo, Y.J. ; Tang, R.Y. ; Zhong, P. ; Li, J.H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 649.

⁶⁸ (a) Li, J.H. ; Li, J.L. ; Xie, Y.X. *Synthesis* **2007**, 984. (b) Liu, W.J. ; Xie, Y.X. ; Liang, Y. ; Li, J.H. *Synthesis* **2006**, 860. (c) Bedford, R.B. ; Blake, M.E. ; Butts, C.P. ; Holder, D. *Chem. Commun.* **2003**, 466.

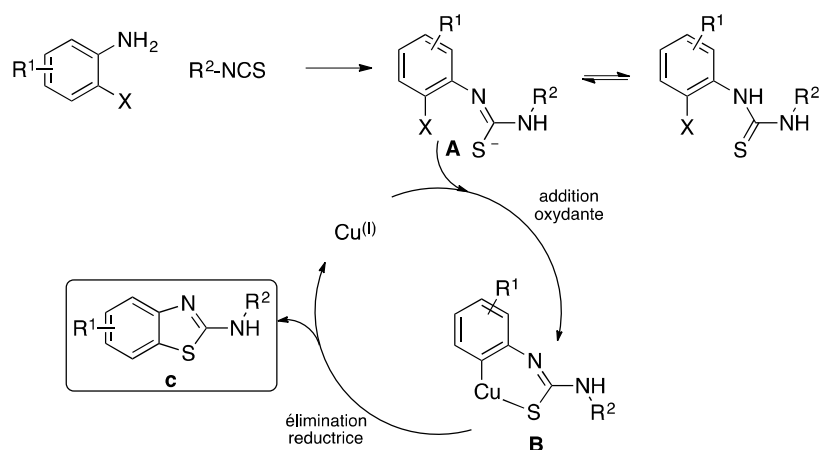


Schéma 38 : Mécanisme de formation des aminobenzothiazoles

Pour augmenter le domaine d'application des 2-aminobenzothiazoles synthétisables, l'équipe de D. Ma a utilisé comme précurseurs, du disulfure de carbone, une amine secondaire **I-91** et une *ortho*-halo-aniline poly-fonctionnalisée **I-90** (schéma 39).⁶⁹ Ces substrats sont plus faciles d'accès et ont permis la conception d'une réaction domino tri-composante. Cette dernière implique une addition nucléophile de l'amine sur le sulfure de carbone, pour obtenir le sel dithiocarbamate **A** qui va ensuite réagir dans le couplage cupro-catalysé avec l'halogénure d'aryle, pour donner les hétérocycles désirés **I-92** après une cyclisation intramoléculaire, de l'aniline sur le thiocarbonyle, et élimination de sulfure d'hydrogène. Un grand nombre de groupements fonctionnels et d'amines, présentant une bonne nucléophilie, sont tolérés dans cette réaction. Un grand nombre d'aminobenzothiazoles **I-92** ont été synthétisés avec de bons rendements. Les 2-iodoanilines **I-90** sont principalement utilisées, mais les 2-bromoanilines correspondantes peuvent aussi être mises en réaction, nécessitant tout de même une température plus élevée et un temps plus long.

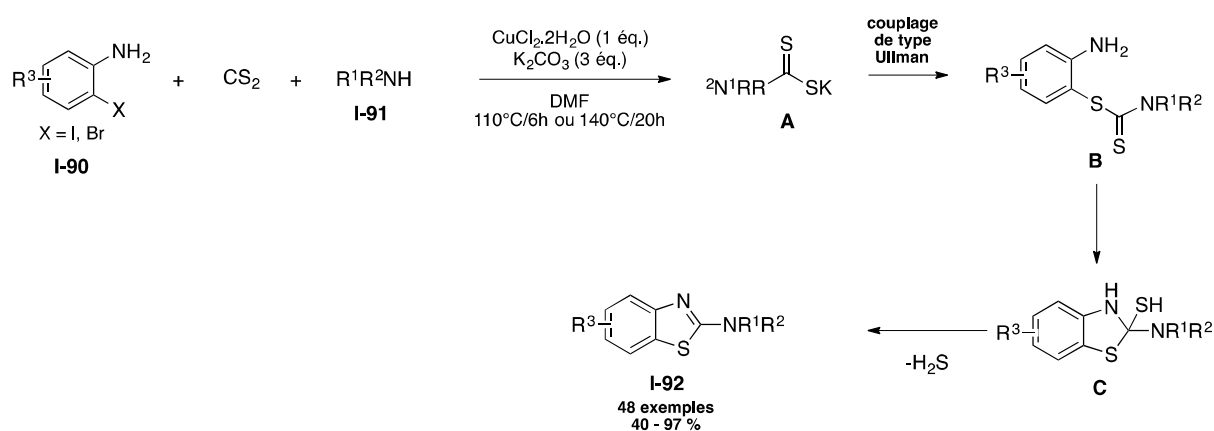


Schéma 39

⁶⁹ Ma, D. ; Lu, X. ; Shi, L. ; Zhang, H. ; Jiang, Y. ; Liu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1118.

Dans le but de développer une synthèse rapide et efficace de benzothienoindoles **I-95**, en 2015, l'équipe de C.J. Li a mis en place une réaction domino de condensation suivie de la formation de deux liaisons C-S par C-H activation pallado-catalysée à partir d'un indole **I-93**, de cyclohexanone **I-94** et de soufre élémentaire (schéma 40).⁷⁰

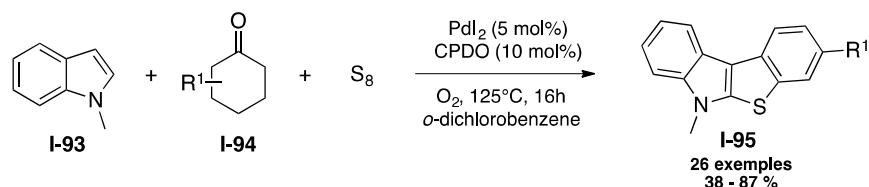


Schéma 40

Pour une meilleure compréhension de cette réaction, les auteurs ont mené des expériences supplémentaires afin de proposer un mécanisme. Celui-ci montre que la réaction débute par une condensation déshydratante entre l'indole **I-93** et la cyclohexanone **I-94** pour former l'intermédiaire **A** (schéma 41). Cet intermédiaire est ensuite engagé dans la double activation C-H pallado-catalysée permettant, après réaction avec le soufre élémentaire, la formation des deux liaisons C-S et la libération d'un Pd(II). Une réduction de Pd(II) avec le ligand et le soufre élémentaire permet la régénération du Pd(0). La palladation de l'intermédiaire **C** permettrait la formation du complexe de palladium(II) **D** qui subirait ensuite une β -élimination du Pd pour donner **E**. Ce dernier est ensuite engagé dans un processus oxydant de déshydrogénation-tautomérisation pour donner le produit désiré **I-95**.

La synthèse de sultames par carbo-amination d'alcènes a également été développée de manière intermoléculaire par le groupe de Matsunaga et Kanai.⁷¹ A partir d'un alcène non-activé **I-96**, terminal ou interne, de *N*-fluorobenzènesulfonimide **I-97**, ce groupe a mis en place la synthèse de sultames catalysée par du cuivre (schéma 42). Dans ce cas, l'utilisation d'une base n'est pas nécessaire. Cependant, la présence d'une fonction nitrile dans le solvant est essentielle pour obtenir le produit souhaité. Cette étude a montré qu'il était possible d'utiliser à la fois des alcènes terminaux et internes pour obtenir uniquement le produit de *cis*-addition. Cependant, l'utilisation de styrène n'a pas mené au produit désiré mais au produit de diamination sur l'alcène. Les auteurs proposent ici un mécanisme débutant par l'addition oxydante du cuivre pour donner un complexe de cuivre(III) **A**. Les auteurs postulent que ce complexe s'additionnerait sur l'oléfine par amino-cupration formant, après rupture homolytique de la liaison C-Cu, le radical **B**. Ce dernier s'additionne sur l'aromatique et une oxydation/ré-aromatisation permet la formation de l'hétérocycle sultame **I-98** souhaité (schéma 43).

⁷⁰ Liao, Y. ; Peng, Y. ; Qi, H. ; Deng, G.J. ; Gong, H. ; Li, C.J. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 1031.

⁷¹ Kaneko, K. ; Yoshino, T. ; Matsunaga, S. ; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2502.

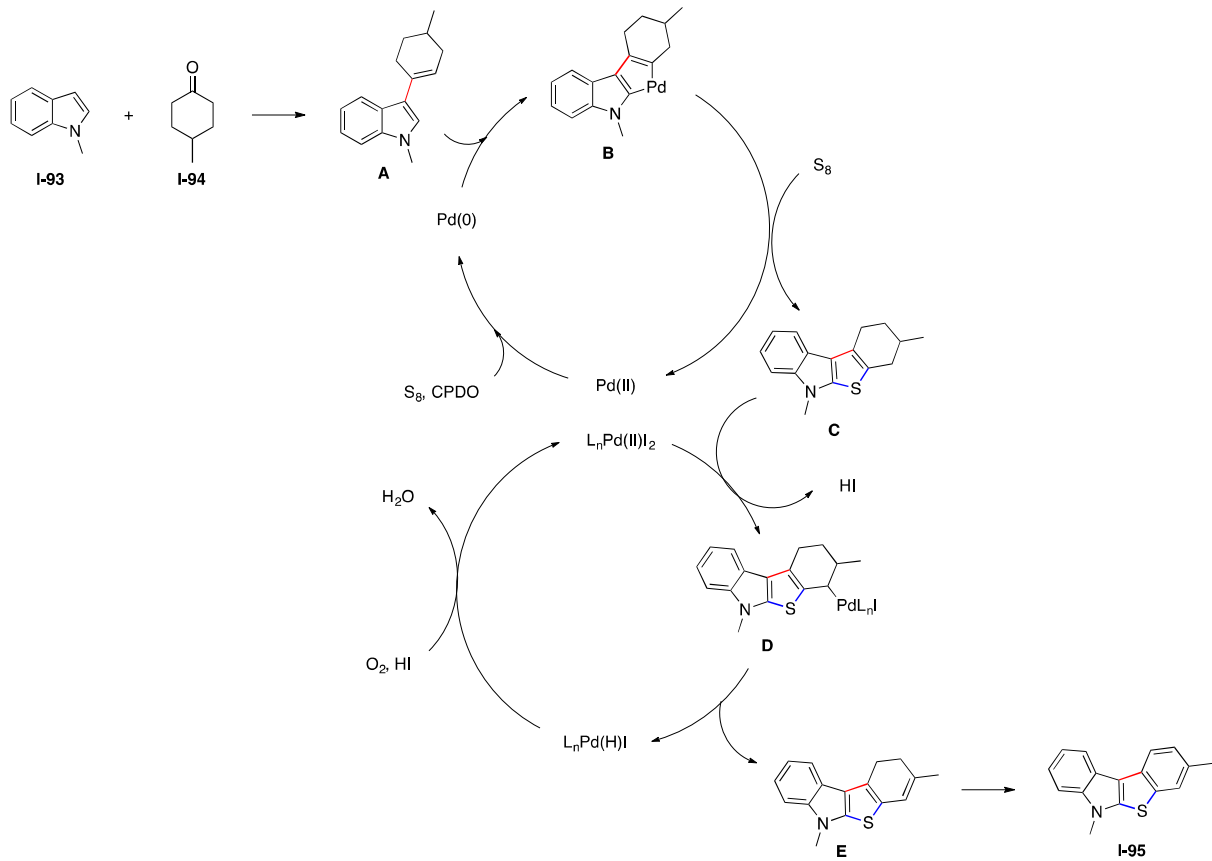


Schéma 41 : Mécanisme de formation des benzothienindoles par condensation et C-H activation

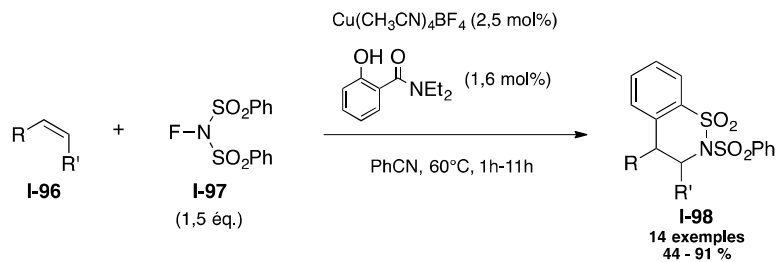


Schéma 42

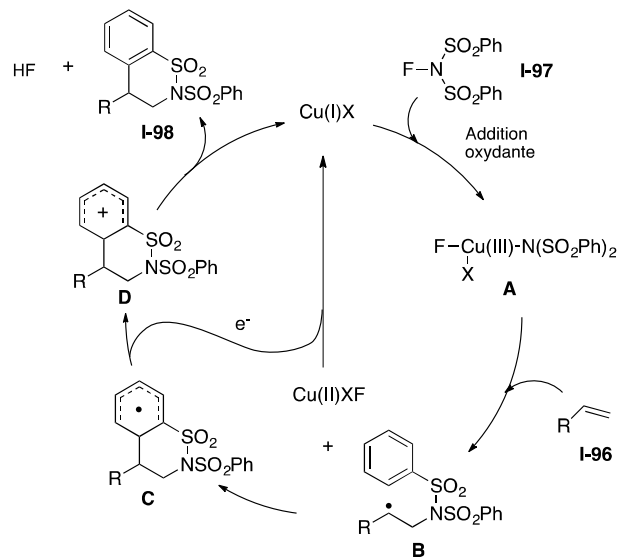


Schéma 43 : Mécanisme de formation de sulfames par carbo-amination d'alcènes

1.2.2. Hétérocycles soufrés/oxygénés

Nous n'avons pas trouvé pour les hétérocycles (S,O) des synthèses à partir de substrats déjà soufrés.

1.2.2.1. Synthèses à partir de substrats non-soufrés et utilisant un réactif soufré

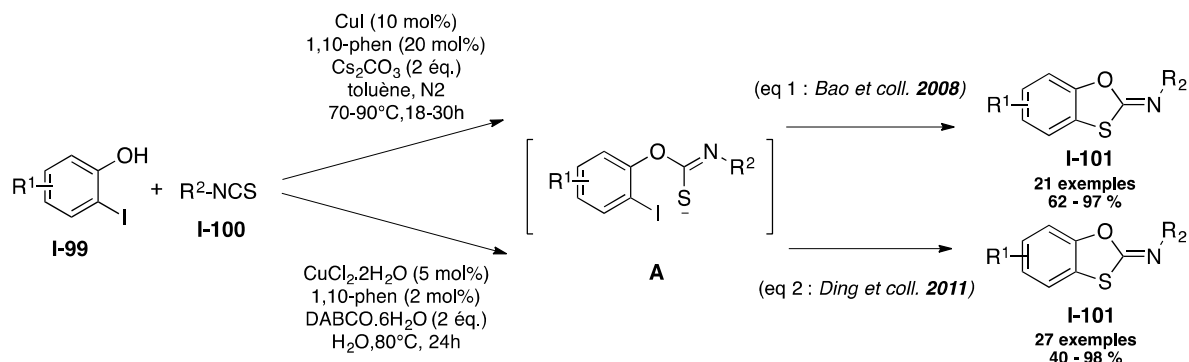
Les iminobenzo-oxathioles ont également montré de nombreuses activités biologiques⁷² stimulant leur développement suivant le même principe que les 2-aminobenzothiazoles. Deux réactions domino cupro-catalysées ont été mises en place impliquant les mêmes transformations. A partir de 2-iodophénols **I-99** et d'un isothiocyanate **I-100**, une première addition nucléophile de l'hydroxybenzène **I-99** induit la formation du dérivé thiolate **A** qui est engagé dans un couplage C-S de type Ullmann, pour donner les composés hétérocycliques désirés avec de bons rendements (schéma 44).

En 2008, l'équipe de Bao a développé la première méthode de synthèse des iminobenzo-oxathioles **I-101** par une réaction domino et l'emploi d'un système catalytique optimisé Cu(I)-base-ligand (schéma 44, équation 1).⁷³ Après addition nucléophile du phénol **I-99** sur l'isothiocyanate **I-100**, deux couplages sont possibles (le couplage C-S ou le couplage C-N). La sélectivité est en faveur du couplage C-S, induite par une meilleure réactivité du soufre par rapport à l'azote, donnant lieu à une réaction très régio-sélective. La température et le temps de réaction sont dépendants des substrats employés. En augmentant le caractère électrophile de l'isothiocyanate, par introduction d'un groupement électroattracteur, la température et le temps de réaction peuvent être diminués. Par la suite, dans l'objectif de développer des réactions plus respectueuses de l'environnement, l'équipe de Q. Ding a décidé de mettre en place un système catalytique soluble dans l'eau (schéma 44, équation 2).⁷⁴ Un cuivre dihydraté et une base hexahydratée, sont mis en réaction. Les iminobenzo-oxathioles **I-101** n'étant pas solubles dans l'eau, ils sont, pour la majorité d'entre eux, isolés du système réactionnel par simple filtration. Pour montrer l'efficacité de sa méthode, Ding a procédé à une montée en échelle et a montré qu'une quantité de 15 mmol de substrat de départ pouvait être utilisée pour obtenir le benzo-oxathiol désiré avec un rendement de 93% après simple filtration.

⁷² (a) Kiku-chi, T. ; Mizukoshi, T. ; Niki, T.T. Japanese Patent 2002,226,463, 2002; Chem. Abstr. 2002, 137, 154930. (b) Konieczny, M.T. ; Konieczny, W. ; Sabisz, M. ; Skladanowski, A. ; Wakiec, R. ; Augustynowicz-Kopec, E. ; Zwolska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 729. (c) Konieczny, M.T. ; Konieczny, W. ; Sabisz, M. ; Skladanowski, A. ; Wakiec, R. ; Augustynowicz-Kopec, E. ; Zwolska, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 817.

⁷³ Lv, X. ; Liu, Y. ; Qian, W. ; Bao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2507.

⁷⁴ Ding, Q. ; Liu, X. ; Cao, B. ; Zong, Z. ; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1964.



1.2.3. Conclusion

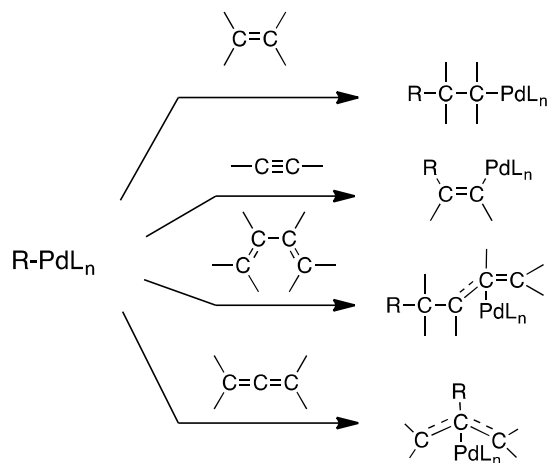
Pour résumer, l'analyse bibliographique montre que plusieurs méthodes de synthèse, impliquant un processus domino ou tandem catalysé par le palladium ou le cuivre, ont été récemment développées en vue d'accéder à des composés soufrés. Plusieurs types d'hétérocycles soufrés ou mixtes, notamment soufrés/azotés, ont été construits avec une grande efficacité. Cependant, elles aboutissent, pour la quasi-totalité d'entre elles, aux mêmes familles d'hétérocycles. Elles ont principalement conduit à la synthèse de dérivés benzothiophènes, benzothiazoles, thiophènes, et quelques phénothiazines et sultames. De plus ces hétérocycles ont à chaque fois été construits à l'aide de processus domino ou tandem présentant, majoritairement, les mêmes transformations (couplage de Ullman, couplage de Buchwald, cyclisation intramoléculaire nucléophile...) à partir des mêmes types de substrats de départ. Ainsi, nous avons décidé d'orienter nos recherches vers la conception de structures hétérocycliques soufrées inédites, hautement fonctionnalisées à partir de substrats soufrés pré-organisés, synthétisés au laboratoire. Pour ce faire, nous avons décidé de concevoir de nouveaux processus domino métallo-induits (Pd, Cu) en série soufrée impliquant des transformations efficaces en terme de rendements et de sélectivités.

Chapitre 2. Réactions domino catalysées par le Palladium

2.1. Considérations bibliographiques

2.1.1. Cyclocarbopalladation

La réaction de carbopalladation est une transformation impliquée dans certains processus pallado-catalysés comme la réaction de Heck. Elle correspond à l'addition d'un complexe carbone-palladium lié par une liaison σ sur une insaturation menant au produit d'insertion migratoire (schéma 45).⁷⁵



Schème 45 : La réaction de carbopalladation

Ce processus met en jeu un complexe organo-palladié dans son état d'oxydation +2. La réaction de carbopalladation respecte une stéréochimie bien précise. Elle suit strictement le processus d'une *syn*-addition, le carbone et le palladium se retrouvent en configuration *cis* après insertion sur l'insaturation. Par contre, l'étape de coordination du complexe organo-palladié sur l'insaturation peut suivre deux voies différentes.⁷⁶ La première se fait par dissociation d'un ligand neutre du palladium. Elle peut avoir lieu uniquement si le palladium est lié à un halogène, issu de l'addition oxydante du palladium dans une liaison C-X (X = halogène). La deuxième voie implique un processus cationique *via* la dissociation de l'halogénure. Elle est privilégiée lors de l'utilisation d'un pseudo-halogénure à la place de l'halogène (triflate, tosylates...) (schéma 46).

La réaction de carbopalladation induit aussi un problème de régiochimie. Si elle suit la voie 1, l'addition du groupement R se fait selon des facteurs stériques. Il s'additionne sur le carbone le moins encombré. Cependant, si elle suit la voie 2, ce qui est plus rare, ce sont les facteurs électroniques qui prédominent. Le groupement R s'additionne

⁷⁵ Negishi, E. ; Copéret, C. ; Ma, S. ; Liou, S.Y. ; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365.

⁷⁶ (a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417. (b) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1953.

sur le carbone de plus faible densité électronique. Dans le cas d'une carbopalladation d'alcyne, l'addition est essentiellement influencée par les facteurs stériques. Le groupement R s'additionne sur le carbone le plus encombré.

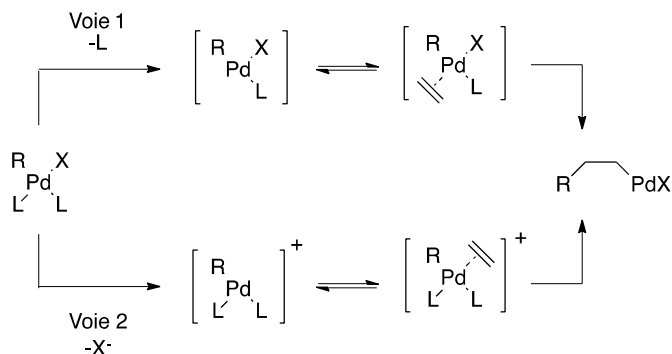


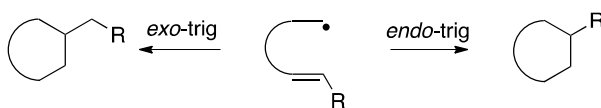
Schéma 46 : Coordination du palladium sur l'insaturation

Cette addition peut aussi se faire de manière intramoléculaire induisant la formation de cycle. Elle est appelée réaction de **cyclocarbopalladation**. Les mêmes règles que pour la réaction de carbopalladation sont suivies mais la régio-sélectivité dépend de la taille des cycles formés. Les règles de Baldwin permettent de prédire la taille du cycle obtenu.⁷⁷ Deux processus *exo* ou *endo* sont alors possibles. Il est dit *exo* si la liaison attaquée se retrouve à l'extérieur du cycle et *endo* si elle se retrouve à l'intérieur du cycle (schéma 47).

équation 1 : attaque sur un Csp ; système digonal



équation 2 : attaque sur un Csp² ; système trigonal



équation 3 : attaque sur un Csp³ ; système tétragonal

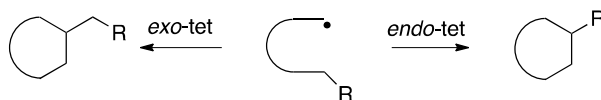


Schéma 47 : Types de cyclisation selon Baldwin

Les règles s'appliquant à la formation de cycles allant de 3 à 7 atomes sont les suivantes :

- Système tétragonal : 3 à 7-*exo-tet* favorisé ; 5 à 6-*endo-tet* défavorisé.

⁷⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.

- Système trigonal : 3 à 7-*exo-trig* favorisé ; 3 à 5-*endo-trig* défavorisé ; 6 à 7-*endo-trig* favorisé.
- Système digonal : 3 à 4-*exo-dig* défavorisé ; 5 à 7-*exo-dig* favorisé ; 3 à 7-*endo-dig* favorisé.

Ainsi, elles prédisent que lors de la formation d'un cycle à 5 ou 6 chaînons par addition sur un système digonal (une triple liaison) la cyclisation *exo* et *endo* sont possibles. Cependant, la cyclocarbopalladation se faisant en *syn*, il n'est possible d'avoir que la cyclisation en *exo*.

Cette transformation peut conduire à la synthèse rapide et efficace de molécules cycliques complexes. C'est pourquoi, nous avons décidé de mettre en place des méthodes de synthèse impliquant ce type de transformation. Elle sera suivie d'un couplage croisé pour induire la construction de plusieurs liaisons dans la même étape et obtenir ces hétérocycles soufrés polyfonctionnalisés.

2.1.2. Couplages-croisés pallado-catalysés

Les couplages croisés sont des réactions généralement catalysées par des métaux de transition, permettant la formation de liaisons entre deux partenaires réactionnels non-identiques (schéma 48).

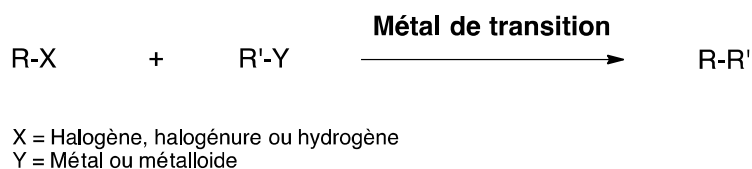


Schéma 48 : Couplage croisé

De nombreux couplages croisés utilisant différents métaux de transitions et divers partenaires de couplage ont été développés au cours du temps. Le palladium est encore une fois le métal ayant le plus contribué au succès de plusieurs couplages (Tableau 1). En 2010, trois prix Nobel ont été décernés dans ce domaine pour la conception de nouvelles réactions pallado-catalysées.

Ces réactions débutent par l'utilisation d'un complexe de palladium dans son état d'oxydation (0) à 14 électrons et impliquent les deux états d'oxydation du palladium 0 et +2.

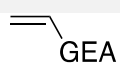
Couplage	partenaire de couplage
Kumada Corriu	R ¹ -MgX
Stille	R ¹ -SnBu ₃
Hiyama-Denmark	R ¹ -SiR ₃
Suzuki Miyaura	R ¹ -BY ₂
Sonogashira	R ¹ —≡ + Cu(I)
Mizoroki-Heck	
Negishi	R ¹ -ZnR

Tableau 1 : Les principaux couplages croisés pallado-catalysés

Leurs mécanismes suivent généralement trois étapes principales (schéma 49) :

- 1) **L'addition oxydante** permet l'insertion du palladium(0) dans la liaison carbone-halogène
- 2) **La transmétallation**, réaction d'échange de ligand entre le complexe de palladium(II) formé et le partenaire de couplage organométallique.
- 3) **L'élimination réductrice**, termine le cycle catalytique par élimination du palladium pour créer la liaison souhaitée tout en régénérant le catalyseur au degré d'oxydation (0).

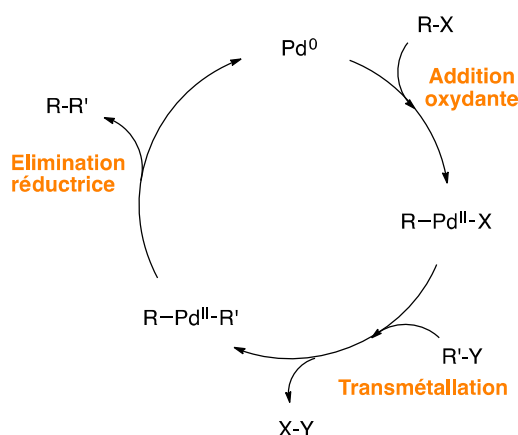


Schéma 49 : Mécanisme générale des couplages croisés

De nombreuses stratégies impliquant un processus domino pallado-catalysé ont utilisé ces réactions (carbopalladation, couplage croisé).⁷⁸ Ces méthodes ont notamment permis la synthèse de plusieurs carbocycles complexes hautement fonctionnalisés mais aussi la synthèse de différents hétérocycles azotés ou oxygénés complexes. En 2011, la synthèse de dérivés dienyne cycliques **II-2** ou triényne cycliques **II-3** a été effectuée par notre groupe *via* la conception d'un processus domino impliquant une cyclocarbopalladation

⁷⁸ (a) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. Transition Metal-Catalyzed Domino Reactions. In *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2006; pp 359-493. (b) Vlaar, T; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809. (c) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783. (d) Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567. (e) Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3151. (f) Düfert, A.; Werz D.B. *Chem. Eur. J.* doi : 10.1002/chem.201603044.

4-exo-dig et un couplage croisé à partir de substrats **II-1** possédant des fonctionnalités appropriées judicieusement positionnées. La méthode a été étendue au couplage de Suzuki et de Sonogashira permettant la synthèse d'un grand nombre de composés avec de bons rendements (schéma 50).

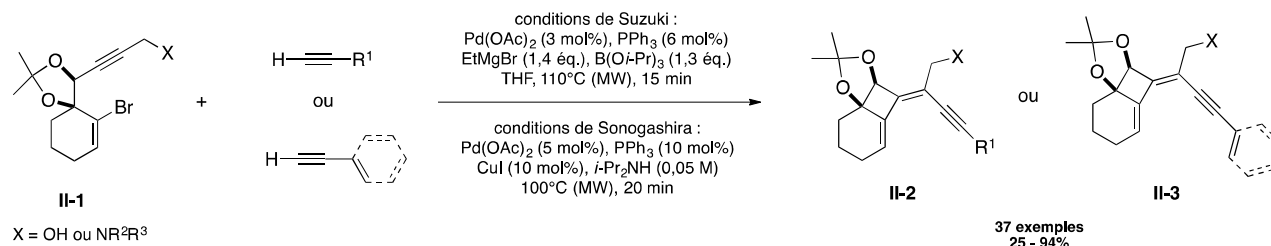


Schéma 50 : Cyclocarbo-palladation/couplage croisé (Suzuki ou Sonogashira)

2.2. Développement des réactions domino

Cyclocarbopalladation/couplages croisés en série soufrée

2.2.1. Stratégie envisagée

Nous avons décidé de développer la synthèse d'hétérocycles soufrés en utilisant, pour la première fois, un processus domino impliquant une réaction de cyclocarbopalladation et un couplage croisé. Des substrats soufrés appropriés, pré-organisés, portant une triple liaison directement liée au soufre ou en position propargylique seront mis en réaction avec un partenaire de couplage R²-Y (partenaire de Stille, Suzuki, Heck, ou Sonogashira), pour obtenir de nouveaux hétérocycles soufrés. Des cycles soufrés à 5 ou 6 chaînons fusionnés à un benzène et contenant une double liaison tétrasubstituée *exo*-cyclique totalement stéréodéfinie pourront être synthétisés (schéma 51).

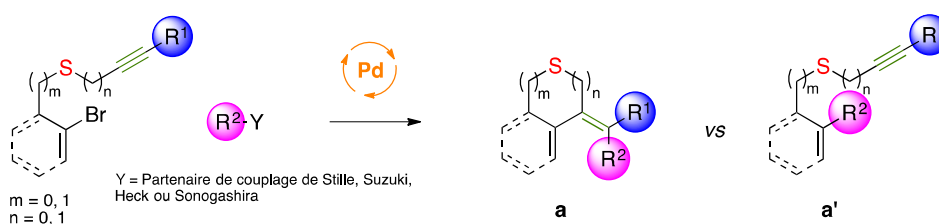


Schéma 51 : Stratégie envisagée

La formation de l'hétérocycle soufrés **a** suit un mécanisme classique des réactions pallado-catalysées (schéma 52, en noir) :

1. L'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-brome du substrat induit la formation d'un complexe de palladium(II).
2. La réaction de cyclocarbopalladation forme le squelette de l'hétérocycle avec la double liaison *exo*-cyclique lié au palladium.

3. La transmétallation entre le partenaire de couplage R^2 -Y et le complexe Pd(II) vinylique conduit à la création du complexe organométallique reliant les deux partenaires réactionnels.
4. L'élimination réductrice donne lieu à la formation de l'hétérocycle souhaité et régénère le catalyseur.

Un des points clé de cette synthèse est d'éviter la formation du produit **a'**, qui serait issu du couplage direct entre le substrat halogéné utilisé et le partenaire réactionnel. Lors de la synthèse, une compétition entre la réaction de cyclocarbopalladation (schéma 8, en noir) et l'étape de transmétallation (schéma 8, en gris) peut avoir lieu. Ainsi, l'objectif est de jouer sur la cinétique de la réaction pour obtenir uniquement le produit **a**. La cyclocarbopalladation devra être plus rapide que le couplage direct.

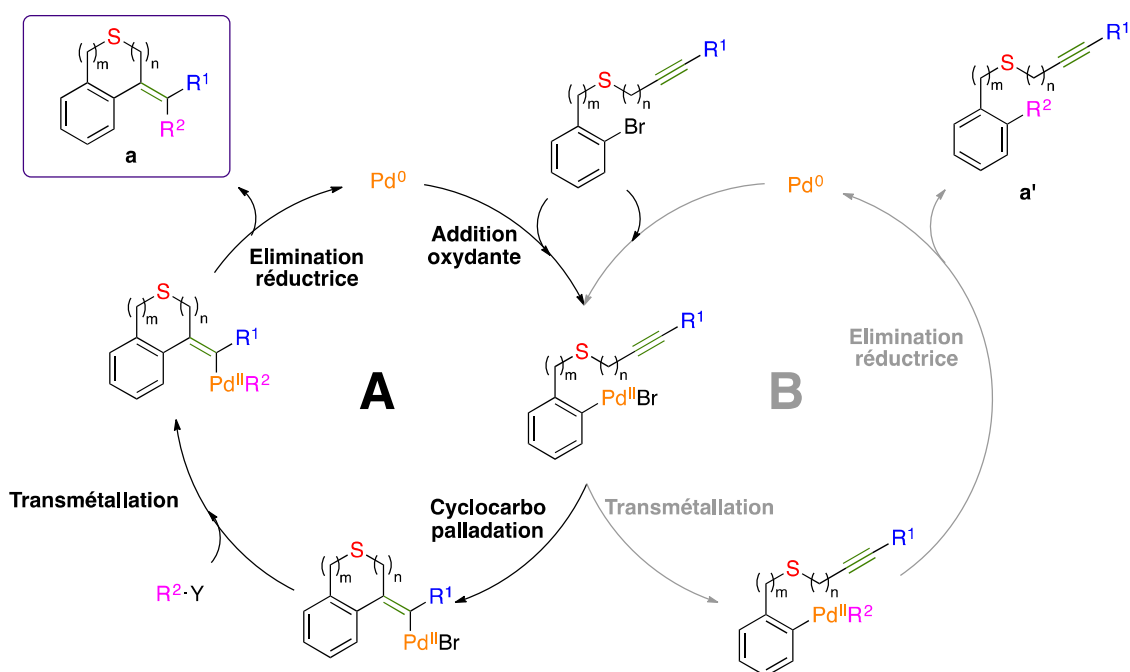


Schéma 52 : A : mécanisme réactionnel de cyclocarbo-palladation/couplage croisé, B : mécanisme du couplage direct

2.2.2. Synthèse des produits de départ

Dans le développement de méthodologies de synthèse, il est important d'utiliser des substrats simples, rapides d'accès, avec les meilleurs rendements possibles. Pour réaliser cette étude, différents substrats sulfurés ont été choisis. Les substrats phényl-propargyle thioéthers **II-4a-c** ou benzyl-alcynyle thioéther **II-4d** permettraient l'obtention d'hétérocycles sulfurés à 5 chaînons. Les benzyl-propargyle thioéthers **II-4e,f** conduiraient à des hétérocycles à 6 chaînons (figure 1).

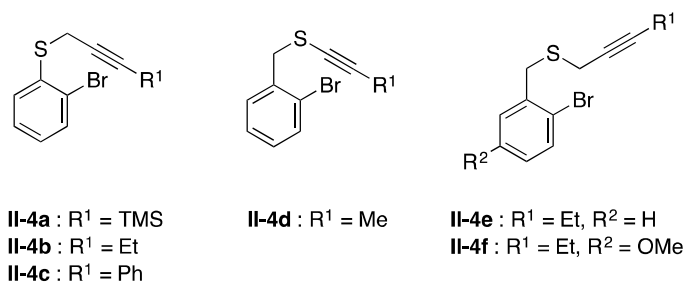
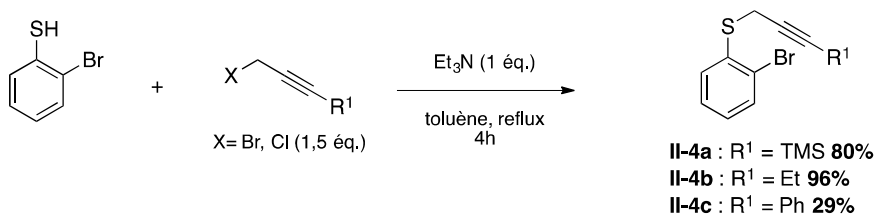


Figure 7 : Substrats de départ

Les premiers substrats phényl-propargyle thioéthers **II-4a-c** sont synthétisés en une étape à partir du 2-bromothiophénol et de l'halogénure propargylique correspondant (schéma 53).


 Schéma 53 : Synthèses des substrats de départ **II-4a**, **II-4b** et **II-4c**

En présence de triéthylamine, le thiophénol va réagir par attaque nucléophile sur l'halogénure propargylique pour donner les substrats souhaités avec des rendements allant de 29 à 96%. Le rendement plus faible est obtenu dans le cas du sulfure **II-4c**. Ceci est certainement dû à une moins bonne réactivité du 3-chloro-1-phényl-propyne utilisé dans cette réaction par rapport au 1-bromopentyne, utilisé pour obtenir **II-4b**, et au 3-bromopropynyl-triméthylsilane, employé pour obtenir **II-4a**.

Les substrats benzyl-propargyle thioéthers **II-4e,f** ont été obtenus en deux étapes. Une première réaction entre le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène et le thioacétate de potassium est nécessaire pour introduire le soufre sur la molécule (schéma 54). Ainsi, les thioacétates **II-E** et **II-F** sont obtenus avec de très bons rendements, de 97% et 91%.

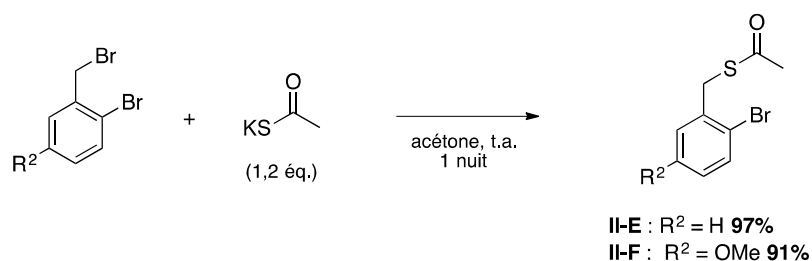


Schéma 54 : Synthèses des thioacétates

Ces derniers (**II-E** et **II-F**) sont ensuite engagés avec le 2-bromo-pentyne (schéma 55). La déacétylation du soufre, pour former le thiolate de potassium *in situ*, a été effectuée en milieu basique (hydroxyde de sodium dans l'éthanol). Ce dernier (le thiolate) réagit

immédiatement avec le bromure propargylique. Les substrats désirés **II-4e** et **II-4f** ont été synthétisés de manière quantitative en 1h à température ambiante.

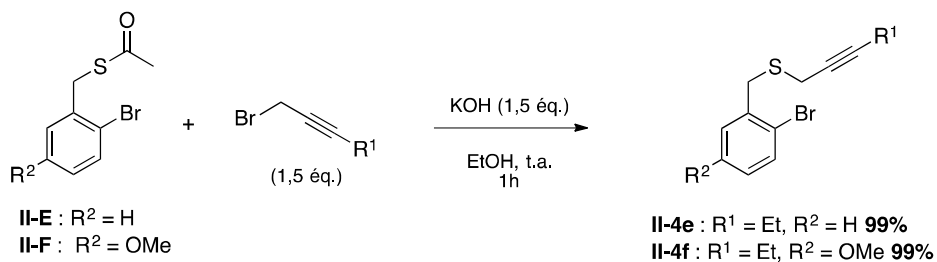


Schéma 55 : Synthèses des substrats de départ **II-4e**, **II-4f**

La synthèse du dernier substrat **II-4d** a été effectuée à partir du thioacétate **II-E**. La réaction avec le 1-bromo-propyne donne lieu dans un premier temps à la formation du sulfure propargylique **II-4g**, qui par isomérisation sous conditions basiques se transforme en dérivé allène **II-4h**, puis, après 24h, en ynéthioéther **II-4d** souhaité.⁷⁹ Ce dernier a été isolé avec un rendement de 87% (schéma 56). Le contrôle du temps de réaction a permis d'isoler également les sulfures intermédiaires **II-4g** et **II-4h**. Si la réaction est arrêtée au bout de 10 min, uniquement le phényl-propargyle thioéther **II-4g** est formé et peut être isolé. Si le temps de réaction est prolongé à 3h, le brut réactionnel contient majoritairement le dérivé allène **II-4h**, accompagné d'une petite quantité de **II-4d**. Les deux composés peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

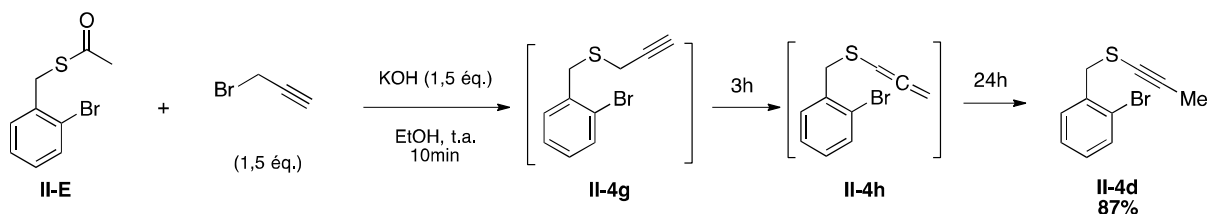


Schéma 56 : Synthèse du substrat **II-4d**

Les différents substrats désirés ont donc été obtenus rapidement et avec de bons rendements, à l'échelle de 15 mmol. Ces substrats sont donc ensuite engagés dans le développement du processus domino envisagé.

⁷⁹ (a) McConachie, L. K. ; Schwan, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5637. (b) Motto, J. M. ; Castillo, A. ; Greer, A. ; Montemayer, L. K. ; Sheepwash, E. E. ; Schwan, A. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1002.

2.2.3. Réaction domino cyclocarbopalladation/couplage de Stille

2.2.3.1. Considérations bibliographiques du couplage de Stille

Du fait de sa grande efficacité et de l'expérience du laboratoire dans la réaction de couplage de Stille,^{78d, 80} nous avons décidé de commencer notre étude en utilisant ce couplage pour développer le premier processus domino.

Il est actuellement l'un des couplages le plus utilisé en synthèse organique, avec le couplage de Heck et de Suzuki.⁸¹ Il met en jeu un composé organo-stannique et un dérivé halogéné pour former une liaison carbone-carbone (schéma 57).

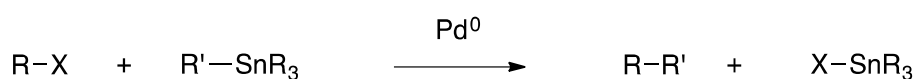


Schéma 57 : Couplage de Stille

Cette réaction, très sélective et tolérante envers de nombreux groupements fonctionnels, a été mise en place simultanément par les groupes d'Eabrone et de Kosugi.⁸² Le groupe de Stille a approfondi l'étude de cette réaction en contribuant notamment à la compréhension de son mécanisme et à l'extension de la méthode.⁸³ Son mécanisme suit un cycle catalytique passant par les étapes classiques des couplages croisés (schéma 58) :⁸⁴

1. Une *cis*-addition oxydante d'un palladium(0) à 14 électrons permet d'obtenir un complexe de palladium(II).
2. Une isomérisation *cis/trans* autorisant l'étape suivante.
3. Une transmétallation avec le composé organo-stannique pour introduit sur le complexe de palladium(II) le groupement R'.
4. Une *cis*-élimination réductrice forme le produit de couplage et régénère le catalyseur.

Ce couplage a ainsi permis la synthèse de nombreuses molécules complexes *via* l'utilisation de conditions douces généralement faciles à mettre en place.

⁸⁰ (a) Salem, B.; Delort, E.; Klotz, P.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2307. (b) Salem, B.; Klotz, P.; Suffert, J. *Synthesis* **2004**, 298.

⁸¹ Farina, V.; Roth, G. P. *Advances in Metal-Organic Chemistry* **1996**, 5, 1.

⁸² Azarian, D.; Dua, S.S.; Eaborn, C.; Walton, D.R.M., *J. Organomet. Chem.* **1976**, 117, C55. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.

⁸³ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-8.

⁸⁴ (a) Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.* **1987**, 751. (b) Casado, A.L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 54. (c) Casado, A.L.; Espinet, P.; Gallego, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11771. (d) Casado, A.L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978.

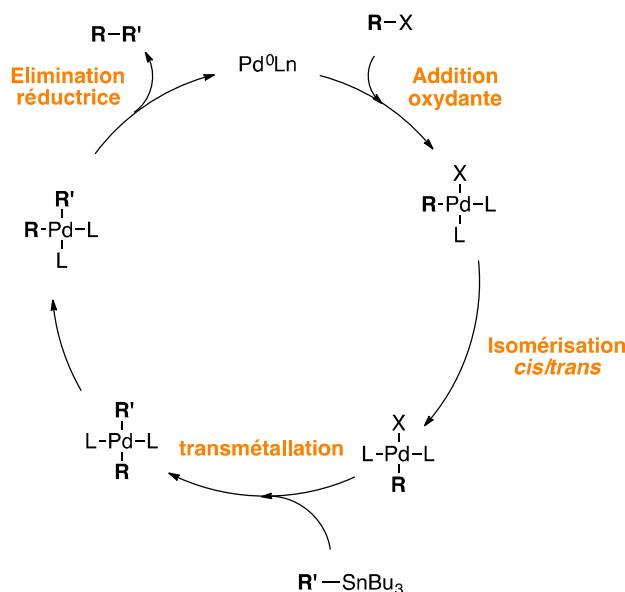


Schéma 58 : Mécanisme du couplage de Stille

2.2.3.2. Résultats

L'expertise du laboratoire dans l'utilisation de cette réaction nous a permis d'obtenir très rapidement les conditions optimales de notre processus de cyclocarbopalladation/couplage de Stille entre nos substrats soufrés et le dérivé stannique (schéma 59). En employant 1,5 équivalents de dérivé organo-stannique, 10 mol% de palladium tetrakis(triphenylphosphine) dans du benzène, il est possible d'obtenir, en 2 ou 3 h à 115°C sous irradiation micro-onde, les hétérocycles souhaités avec de bons rendements. La réaction fonctionne également en utilisant le chauffage en bain d'huile. Cependant, un temps de réaction plus long est nécessaire.

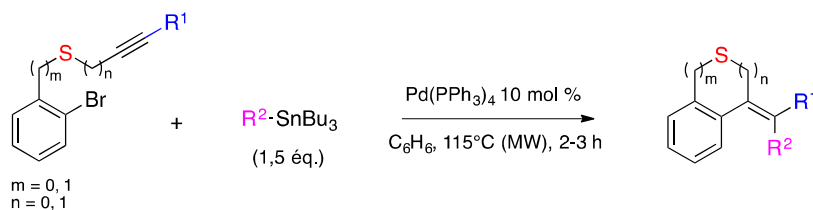
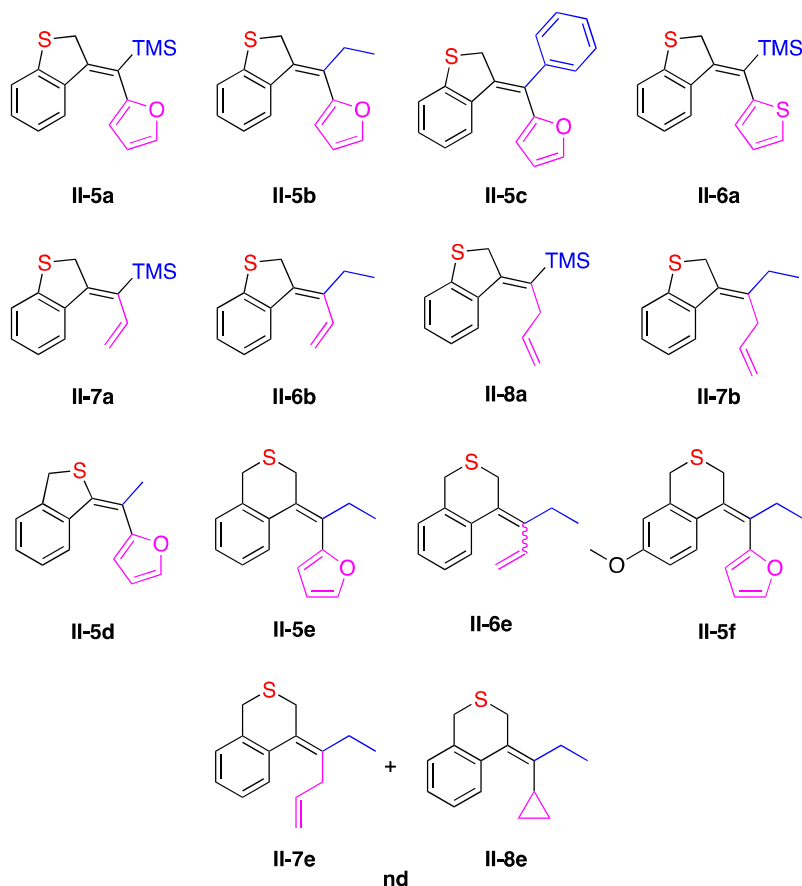


Schéma 59 : Réaction domino cyclocarbo-palladation/couplage Stille

Après l'optimisation des conditions réactionnelles, l'étude du domaine d'application de cette séquence domino a été effectuée afin de déterminer son efficacité et sa tolérance envers différentes fonctions électriquement riches ou pauvres (introduction de groupements électrodonneurs ou attracteurs). Plusieurs dérivés stannylés et différents substrats soufrés ont été mis en réaction (tableau 2).

Dans cette étude, les produits de couplages directs n'ont jamais été formés. Bien que les rendements obtenus n'aient pas été élevés, dû à la faible polarité de nos produits qui

rend difficile leur séparation des sels d'étain formés dans la réaction, aucun autre composé n'a été formé.



Entrée	Substrat	R ²	Produit	Rdt (%)
1	II-4a	2-furyl	II-5a	65
2	II-4b	2-furyl	II-5b	52
3	II-4c	2-furyl	II-5c	61
4	II-4a	2-thienyl	II-6a	77
5	II-4a	vinyle	II-7a	51
6	II-4b	vinyle	II-6b	63
7	II-4a	allyle	II-8a	62
8	II-4b	vinyle	II-7b	38
9	II-4d	2-furyl	II-5d	59
10	II-4e	2-furyl	II-5e	81
11	II-4e	vinyle	II-6e	61 (E/Z : 3/1)
12	II-4f	2-furyl	II-5f	70
13	II-4e	allyle	II-7e/II-8e	nd (2/1)

Tableau 2 : Domaine d'application de la réaction de cyclocarbo-palladation/couplage de Stille

Nous avons observé que les produits synthétisés et notamment le composé **II-5c** sont sensibles en milieu acide. Une décomposition est observée lors de l'utilisation de chloroforme deutéré pour l'analyse RMN, décomposition très rapide avec **II-5c**. Le chloroforme doit préalablement être neutralisé par filtration sur alumine basique pour effectuer l'analyse de ces molécules.

Différents dérivés organo-stanniques hétéro-aromatiques (tableau 2, entrées 1 à 4 et 12), vinyliques (tableau 2, entrées 5, 8, 6 et 11) et allyliques (tableau 2, entrée 7) peuvent être utilisés. Le faible rendement obtenu lors de la synthèse du composé **II-7b** (tableau 2, entrée 8) est dû à une mauvaise conversion, 50% du produit de départ est retrouvé après réaction et purification. Le produit **II-6e** (tableau 2, entrée 11) est isolé sous la forme de deux isomères E et Z. Ceci est dû à une isomérisation qui se fait très rapidement après synthèse de l'isomère E autorisé, par la réaction de cyclocarbopalladation. Les composés **II-7a** et **II-6b** (tableau 2, entrées 5 et 6) isomérisent également après réaction pour donner un mélange de produits E/Z. Cependant, leur isomérisation étant plus lente, nous avons pu les isoler sous la forme d'un seul isomère, l'isomère E autorisé par la réaction de cyclocarbopalladation. Nous avons également préparé le composé **II-5f** portant un substituant méthoxyle sur le noyau aromatique, avec un rendement de 70% (tableau 2, entrée 12).

La mise en réaction du substrat **II-4e** avec de l'allyltributylstannane, a donné lieu à la formation de deux produits. Le produit attendu **II-7e** a été obtenu accompagné d'un produit secondaire **II-8e**, dans un ratio **7e/8e** de 2/1 (tableau 2, entrée 13). Nous n'avons pas réussi à séparer les deux produits par colonne chromatographique sur gel de silice (R_f identiques dans l'heptane pur), cependant nous avons pu les caractériser par l'étude de la RMN du mélange. Le produit **II-8e** a été identifié et porte un cyclopropyle à la place du substituant allyle. Sa formation a probablement lieu *via* la génération d'un intermédiaire comportant un palladacyclobutane **C**, qui serait formé après carbopalladation de l'intermédiaire organopalladié **A** sur le l'allyltributyle stannane. Une élimination réductrice permettrait ensuite la formation du composé **II-8e** désiré (schéma 60).⁸⁵

La réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Stille a également été testée en utilisant du 2-méthyltétrahydrofurane comme solvant sur le substrat **II-4e**. Le composé désiré **II-5e** a été obtenu en mélange avec le produit de couplage direct dans un ratio de 9/1 en faveur du produit de la réaction domino pour un rendement global des deux dérivés de 71%.

⁸⁵ (a) Hegedus, L.S.; Darlinton, W.H.; Russell, C.E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193. (b) Satake, A.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10391.

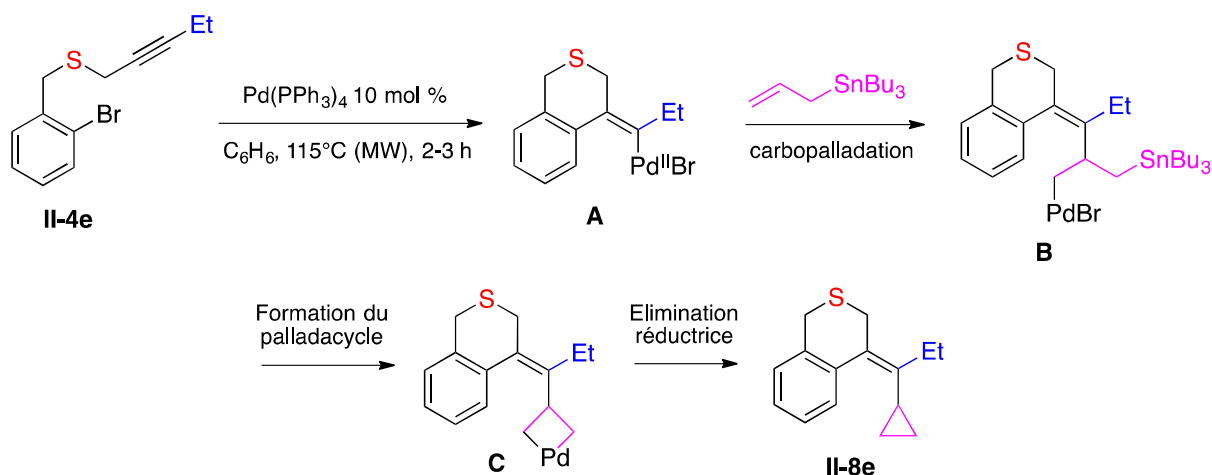


Schéma 60 : Mécanisme proposé pour la formation de II-8e

Dans l'objectif d'étendre cette méthode de synthèse, d'autres couplages croisés ont été utilisés pour terminer le processus domino, permettant l'introduction d'autres substituants R^2 sur la double liaison. Ceci nous a également permis de nous affranchir du problème de l'isolement du produit du mélange contenant les sels de stananne.

2.2.4. Réaction domino cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki

2.2.4.1. Considérations bibliographiques du couplage de Suzuki

Le couplage de Suzuki a été développé en 1976⁸⁶ et met en jeu un dérivé organo-boré avec un composé halogéné pour former une liaison C-C (schéma 61).

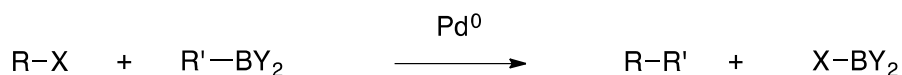


Schéma 61 : Couplage de Suzuki

La stabilité et la disponibilité de ces organo-borés ont fait que cette réaction est l'une des plus utilisées dans la conception de molécules organiques.⁸⁷ Elle met en jeu une espèce catalytique de Pd(0). La présence d'une base, généralement inorganique, est primordiale et le rendement de la réaction peut être amélioré par la présence d'eau. Elle suit un mécanisme se déroulant en 4 étapes qui inclut les étapes classiques des couplages croisés (schéma 62).⁸⁸

1. Une cis-addition oxydante, pour introduire le Pd(0) dans la liaison carbone-halogène.
2. Un échange hydroxy/halogène, pour donner un complexe palladium-hydroxyle qui réagit plus facilement dans la transmétalement avec l'espèce borées

⁸⁶ Miyaura, N. ; Yamada, K. ; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 20, 3437.

⁸⁷ (a) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457. (b) Magano, J. ; Dunetz, J.R. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2177.

⁸⁸ Amatore, C. ; Jutand, A. ; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492.

3. La transmétallation : un échange de groupement entre le palladium-hydroxyle et le dérivé organo-boré permet d'obtenir le complexe organométallique liant les deux partenaires de couplages
4. L'élimination réductrice formant le produit désiré et régénérant le catalyseur

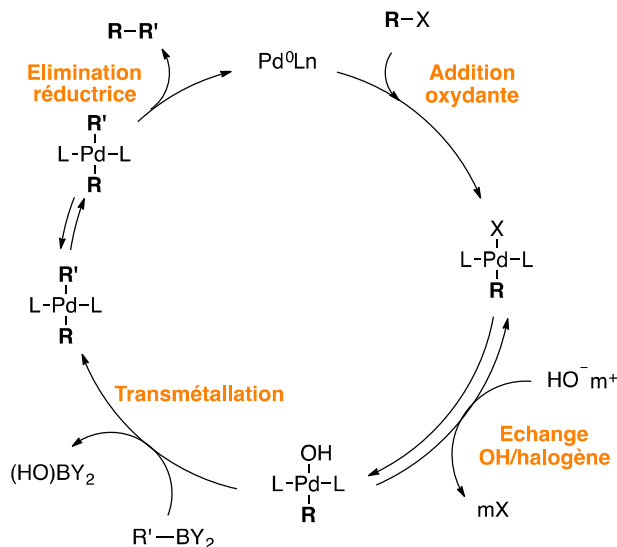


Schéma 62 : Cycle catalytique du couplage de Suzuki

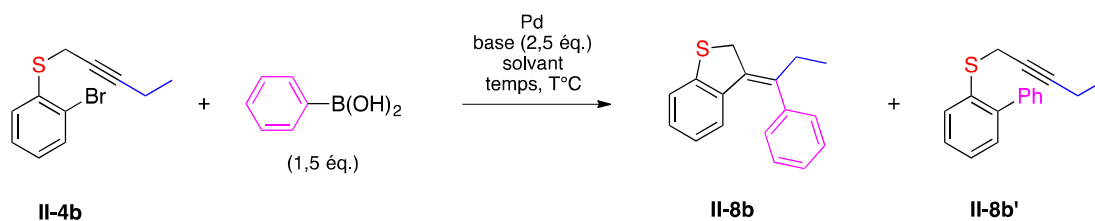
2.2.4.2. Résultats

Pour un substrat donné, l'optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage de Suzuki est souvent plus laborieuse.⁸⁹ En se basant sur la littérature, nous avons décidé de développer des conditions, en utilisant 1 équivalent de substrat, 1,5 équivalents d'acide arylboronique et 2,5 équivalents de base. Les résultats de cette optimisation sont présentés dans le tableau 3 et sont basés sur la conversion du produit de départ et le ratio observé sur RMN ¹H entre le produit de réaction domino et de couplage direct.

Nous avons d'abord appuyé notre étude sur des conditions réactionnelles déjà mises au point dans la littérature par le groupe de Yu,^{89a} pour une réaction présentant des caractéristiques similaires. L'utilisation de 5 mol% de Pd(OAc)₂, 2,5 équivalents de Na₂CO₃, dans un mélange dioxane/eau n'a pas permis la conversion du produit de départ (tableau 3, entrée 1). Les conditions ont totalement été revues et celles développées par l'équipe d'Arcadi ont été utilisées sur nos substrats.^{89c} Encore une fois, le produit de départ est totalement retrouvé après 2h de réaction à 100°C (tableau 3, entrée 2).

⁸⁹ (a) Yu, H ; Richey, R.N. ; Carson, M.W. ; Coghlan, M.J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1685. (b) Cheung, W.S. ; Patch, R.J. ; Player, M.R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3741. (c) Arcadi, A. ; Blesi, F. ; Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Goggiamani, A. ; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4490.

Réactions domino catalysées par le Palladium



Entrée	[Pd] (mol %)	Base	Solvant	Tps	T °C	Conv. %	a/a'
1	Pd(OAc) ₂ (5)	Na ₂ CO ₃	Diox. /H ₂ O (4/1)	12h	70	0	-
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (20)	K ₃ PO ₄	Dioxane	2h	100	0	-
3	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	THF	30 min	100 (MW)	20	1/1
4	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	THF	3h	100 (MW)	42	1/1
5	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O (9/1)	30 min	100 (MW)	52	1/2
6	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O (9/1)	1h	130 (MW)	84	55/45
7	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O (9/1)	2h	130 (MW)	100	2/1
8	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (98/2)	2h	130 (MW)	100	9/1
9	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (98/2)	24h	130	100	8/2
10	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (99/1)	2h	130 (MW)	37	-
11	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₂ CO ₃	MeTHF/H ₂ O (99/1)	2h	130 (MW)	100	3/2
12	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Cs ₂ CO ₃	MeTHF/H ₂ O (99/1)	2h	130 (MW)	100	1/1
13	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (99/1)	2h	150 (MW)	-	Dégradation
14	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (10)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (99/8)	2h	130 (MW)	100	85/15
15	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	K ₃ PO ₄	MeTHF/H ₂ O (99/8)	2h	130 (MW)	100	2/1

Tableau 3 : Optimisation de la réaction de cyclocarbo-palladation/couplage de Suzuki

En se basant sur le processus domino impliquant le couplage de Stille développé précédemment, nous avons utilisé 10 mol% de Pd(PPh₃)₄ sous irradiation micro-onde (tableau 3, entrée 3). En utilisant le K₃PO₄ comme base et le THF comme solvant, une conversion de 20% a été observée à 100°C en 30min. Le produit de réaction domino a été formé en mélange équimolaire avec le produit de couplage direct. En vue d'améliorer la conversion, le temps de réaction a été prolongé à 3h (tableau 3, entrée 4). De plus, la transmétallation étant facilitée par la présence d'anion hydroxyde, un mélange de solvant THF/H₂O 9/1 a été choisi (tableau 3, entrée 5). Ces deux changements ont permis d'augmenter la conversion à 52%. Les deux produits **II-8b** et **II-8b'** ont encore été synthétisés en mélange et l'ajout d'eau a même favorisé la formation majoritaire du produit de couplage direct **II-8b'** avec un ratio **II-8b/II-8b'** de 1/2.

Pour essayer d'influencer la cinétique de la réaction et ainsi favoriser la cyclocarbopalladation ou le couplage croisé, la réaction a été effectuée à 130°C (tableau 3, entrée 6). Après 1h sous irradiation micro-onde, une conversion de 84% est observée puis le produit est totalement converti en 2h de réaction (tableau 3, entrée 7). De plus, ces conditions ont permis d'obtenir majoritairement le produit de la réaction domino avec un ratio **8b/8b'** de 2/1. La présence d'eau favorise la formation d'ions hydroxyde et indirectement, la formation du complexe RPd(OH). Ainsi, l'eau améliore, généralement, les rendements des réactions de Suzuki. Dans notre cas, elle pourrait accélérer la cinétique de la transmétallation par rapport à la cyclocarbopalladation et donc favoriser la synthèse du produit de couplage direct **II-8b'**. Nous avons donc décidé de diminuer sa quantité pour n'utiliser que 2%. De plus, nous avons remplacé le THF par du Méthyl-THF, car plus stable que le THF, avec un point d'ébullition plus élevé. Ces modifications (tableau 3, entrée 8) ont permis une conversion totale du produit de départ et l'obtention majoritaire de l'hétérocycle souhaité, avec un ratio produit de domino/produit de couplage direct de 9/1. Malgré une polarité similaire entre **II-8b** et **II-8b'**, le composé souhaité **II-8b** a quand même pu être isolé avec un rendement de 66%. Il est important de noter que cette réaction peut être faite dans les mêmes conditions en utilisant un chauffage thermique traditionnel pour obtenir le même résultat (tableau 3, entrée 9). Un temps de réaction plus long est tout de même nécessaire (24h de réaction en bain d'huile avec la réaction en tube scellé).

La quantité d'eau a encore été réduite à 1%, pour obtenir uniquement le produit cyclique **II-8b**. Cependant, trop peu d'eau diminue fortement la conversion (tableau 3, entrée 10). Par la suite une étude de la base a été effectuée en modifiant le contre-ion (tableau 3, entrées 11, 12). Ces modifications n'ont pas donné un meilleur résultat. L'association de Pd(OAc)₂ et de triphénylphosphine permet l'utilisation d'un complexe de palladium plus

stable a été effectuée. Mais, ce changement n'a pas montré d'amélioration et une moins bonne sélectivité a même été observée (tableau 3, entrée 14). Pour finir, nous avons décidé de diminuer la charge catalytique du Pd(PPh₃)₄ (tableau 3, entrée 15), ce qui a considérablement diminué la sélectivité de la réaction. Les deux produits **II-8b/II-8b'** ont été obtenus avec un ratio de 2/1.

Pour conclure, les meilleures conditions pour obtenir avec un rendement de 66% et uniquement le produit désiré emploient : 1,5 équivalents d'acide boronique, 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 2,5 équivalents de phosphate de potassium dans un mélange de solvant MeTHF/H₂O avec un ratio de 98/2 à 130°C sous irradiation micro-onde durant 2h (schéma 63).

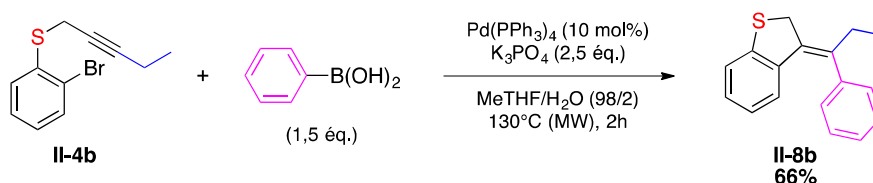
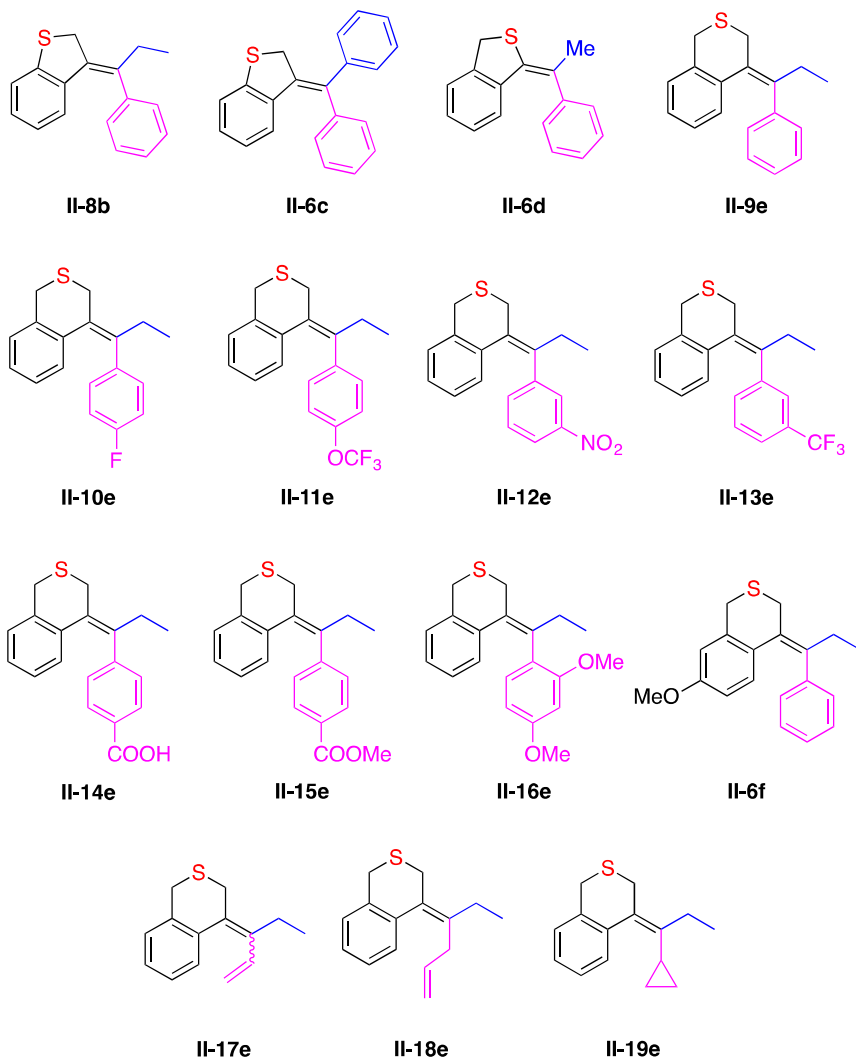


Schéma 63 : Réaction domino cyclocarbopalladation/couplage Suzuki

Nous avons ensuite procédé à l'étude du domaine d'application pour déterminer l'efficacité de cette méthode. Des acides boroniques et des substrats soufrés contenant différents substituants ont été employés. Les produits obtenus sont rassemblés dans le tableau 4.

Dans cette étude, le produit de couplage direct à certaines fois été obtenu (produits **II-9e**, **II-10e** et **II-11e**) (tableau 4, entrées 4 à 6). L'utilisation d'acides boroniques riches en électrons a favorisé la formation de ce produit en accélérant la réaction de transmétallation. Cependant, les effets électroniques sont supplantés par l'effet stérique. Un acide boronique stériquement encombré va réagir moins facilement dans la transmétallation avec le complexe palladié issu de l'addition oxydante et la réaction de cyclocarbopalladation sera plus rapide même si cet acide boronique est riche en électron. Néanmoins, lorsque la formation du produit issu du couplage direct a été observée, le ratio entre le produit de domino et le produit de couplage direct est largement en faveur du produit de domino. Le produit cyclique désiré et le produit de couplage direct possèdent des polarités similaires. Ainsi, lorsque les deux composés sont formés, ils n'ont pas pu être séparés.

Les conditions basiques du couplage de Suzuki n'ont pas permis d'utiliser le substrat **II-4a** (le groupement triméthylsilane est clivé et la molécule se dégrade dans le milieu).

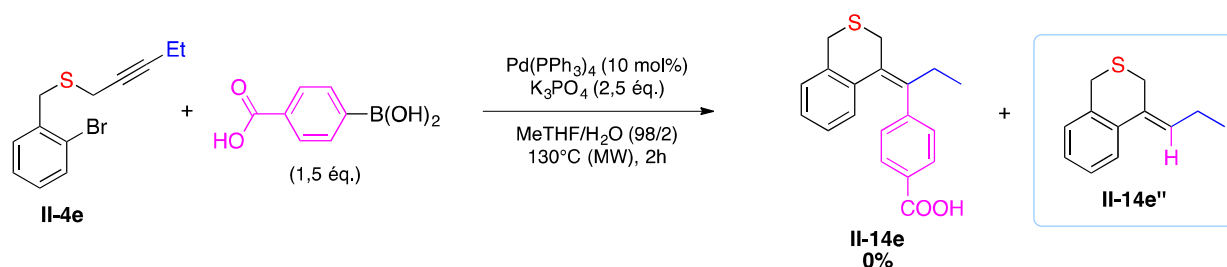


Entrée	Substrats	R2	Produit	Rdt (%)	Ratio a/a'
1	II-4b	Ph	II-8b	66	1/0
2	II-4c	Ph	II-6c	79	1/0
3	II-4d	Ph	II-6d	30	1/0
4	II-4e	Ph	II-9e	91	20/3
5	II-4e	4-FC ₆ H ₄	II-10e	83	10/1
6	II-4e	4-OCF ₃ C ₆ H ₄	II-11e	86	10/1
7	II-4e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	II-12e	86	1/0
8	II-4e	3-CF ₃ C ₆ H ₄	II-13e	67	1/0
9	II-4e	4-CO ₂ HC ₆ H ₄	II-14e	0	1/0
10	II-4e	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	II-15e	69	1/0
11	II-4e	2,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	II-16e	60	1/0
12	II-4f	Ph	II-6f	81	1/0
13	II-4e	vinyle	II-17e	64 (E/Z : 3/1)	1/0
14	II-4e	allyle ^a	II-18e	73	1/0
15	II-4e	cyclopropyle ^a	II-19e	55	1/0

^a utilisation de R²BF₃K comme partenaire de couplage

Tableau 4 : Domaine d'application de la réaction de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki

Des acides boroniques aromatiques substitués, ou non, par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs ont été utilisés dans ce processus domino pour former différents hétérocycles avec de bon rendements (produits **II-9e-16e**) (tableau 4, entrées 4 à 11). Cependant, la réaction, impliquant un acide boronique substitué par un acide carboxylique, n'a pas donné le résultat désiré **II-14e** (tableau 4, entrée 9). Le produit de départ a été retrouvé en fin de réaction. Ceci peut s'expliquer par l'insolubilité de l'acide 4-carboxyphenylboronique. Un produit est tout de même observé en petite quantité sur le spectre RMN du brut. Un signal de proton vinylique indiquerait la formation du composé **II-14e''** issu de la réaction de cyclocarbopalladation suivie de la protonation de la double liaison (schéma 64). Pour pallier à ce problème, l'acide 4-méthoxycarbonylphenylboronique a été utilisé et le produit **II-15e** (tableau 4, entrée 10) est obtenu avec un rendement de 69%.

Schéma 64 : Formation de **II-3h''**

De plus, l'encombrement stérique n'influe pas sur le rendement de la réaction. L'acide 2,4-diméthoxyphenylboronique a été utilisé pour synthétiser le composé **II-16e** avec un rendement de 60% (tableau 4, entrée 11). Le produit **II-6f**, portant un substituant méthoxyle sur le noyau aromatique, a également été préparé et synthétisé avec un rendement de 81% (tableau 4, entrée 12).

Pour comparer l'efficacité des deux types de couplage (Stille et Suzuki), nous avons essayé d'introduire par couplage de Suzuki les mêmes substituants R² : furyle, vinyle et allyle, introduits précédemment par couplage de Stille. Dans le cas de l'acide 2-furylboronique, la réaction conduit seulement au produit de couplage direct **II-20e**. C'est en remplaçant le ligand du palladium, par la Sphos, plus encombrée et plus riche en électrons, qu'un mélange des deux produits **II-20e** et **II-20e'** est obtenu avec un ratio équimolaire (schéma 65).

Les acides boroniques ne sont pas les seules espèces de bore qui peuvent être impliquées dans le couplage de Suzuki. Conjointement, le groupe de Genet et celui de Molander ont montré que des organo-trifluoroborates de potassium pouvaient être utilisés.⁹⁰

⁹⁰ (a) Darses, S. ; Genet, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393. (b) Molander, G.A. ; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.

Ces derniers favorisent une manipulation plus facile de part leur plus grande stabilité. L'utilisation du vinyle et de l'allyle trifluoroborate de potassium a permis la synthèse respective des composés **II-17e** et **II-18e** avec de bons rendements (tableau 4, entrées 13 et 14). Le dérivé **II-17e** isomérise rapidement après synthèse, un mélange d'isomères *E/Z* est caractérisé avec un ratio de 3/1. Par comparaison avec le couplage de Stille, l'utilisation du dérivé allyle trifluoroborate de potassium comme partenaire de couplage, dans cette réaction, n'a donné que le produit attendu **II-18e**. Le produit présentant un cyclopropyle à la place du groupe allyle n'a pas été observé. De plus, l'utilisation de l'acide cyclopropylboronique nous a permis de synthétiser le produit **II-19e** avec un rendement de 55% et confirmer la structure de **II-8e** (obtenu avec le couplage de Stille).

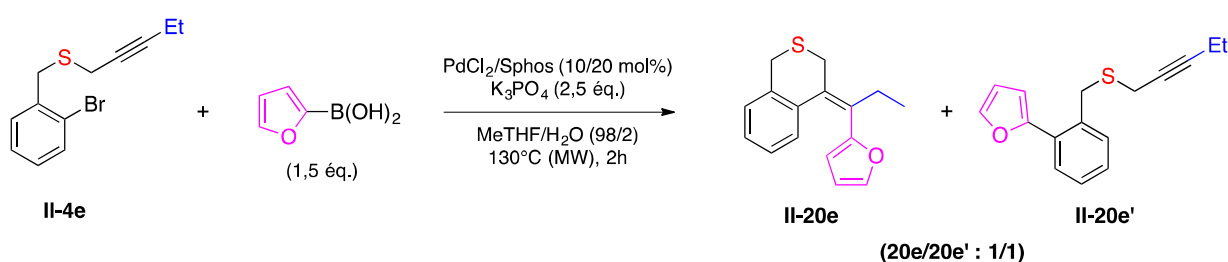


Schéma 65 : Utilisation de la Sphos comme ligand

Nous avons ensuite décidé d'examiner également le couplage de Heck en fin de séquence domino.

2.2.5. Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Heck

2.2.5.1. Considérations bibliographiques du couplage de Heck

Dans les années 1970, les groupes de Mizoroki⁹¹ et Heck⁹² ont mis en place une réaction permettant le couplage entre un composé halogéné vinylique ou aromatique, et un alcène terminal en présence d'une base organique ou inorganique (schéma 66).

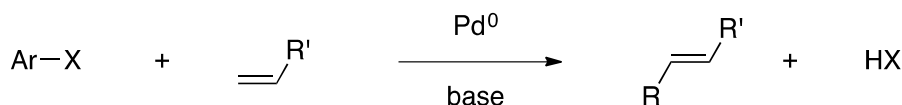


Schéma 66 : Couplage de Mizoroki-Heck

Du fait de sa grande efficacité, cette réaction est devenue un outil essentiel en synthèse organique.⁹³ L'emploi de ligands chiraux a même permis son développement de manière asymétrique permettant le développement de synthèse chimio-sélective.⁹⁴ Plusieurs

⁹¹ Mizoroki, T. ; Mori, K. ; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. [SEP]

⁹² Heck, R.F. ; Nolley, J.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁹³ (a) Littke, A.F. ; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176. (b) Alonso, F., Beletskaya, I.P. ; Yus, M. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11771.

⁹⁴ (a) Shibasaki, M. ; Boden, C.D.J. ; Kojima, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7371. [SEP] (b) Loiseleur, O., Hayashi, M., Schmees, N. ; Pfaltz, A. *Synthesis*, **1997**, 1338. [SEP] (c) Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 783. [SEP]

mécanismes similaires les uns aux autres ont été proposés.⁹⁵ Comme dans les autres couplages croisés, les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice sont présentes. Cependant, cette réaction n'inclut pas de transmétallation, évitant la présence d'un dérivé organo-métallique (Sn, B, Mg...). Ce mécanisme suit les étapes présentées dans le schéma 67 :

1. Une addition oxydante induit l'introduction du Pd(0) dans la liaison Csp²-halogène.
2. Un échange de ligand entre un ligand du palladium et l'oléfine.
3. Une étape de *syn*-carbopalladation va induire l'insertion migratoire du palladium sur le carbone le plus substitué de l'oléfine. Le partenaire de couplage se retrouve de fait sur le carbone le moins substitué en *cis* du palladium.
4. La *syn*-βH-élimination du palladium, permise grâce une rotation interne de la molécule (pour placer le palladium en *cis* du proton), va libérer après échange de ligand le composé souhaité.
5. L'élimination réductrice va régénérer le catalyseur.

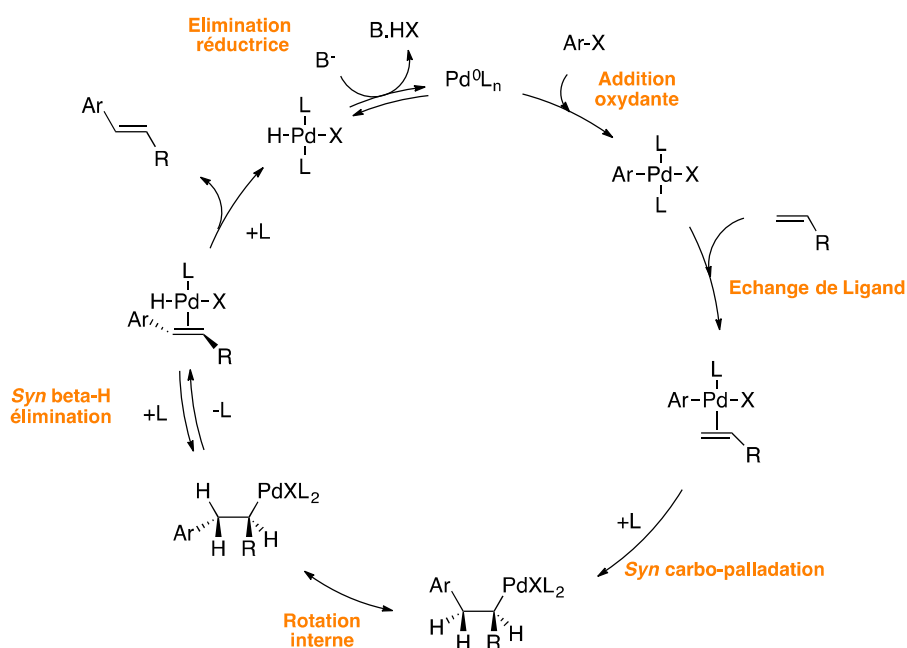


Schéma 67 : Mécanisme de la réaction de Mizoroki-Heck

2.2.5.2. Résultats

Nos substrats **II-4b**, **II-4d**, **II-4e** ont été mis en réaction avec l'acrylate de méthyle dans des conditions de couplage de Heck. Ainsi, en utilisant 1,5 équivalents d'acrylate de

⁹⁵ The Mizoroki-Heck reaction Oestreich, M ;John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom.

méthyle, 10 mol% de palladium tetrakis(triphénylphosphine), 2 équivalents de carbonate de potassium, du toluène, dans un tube scellé pendant 18h de réaction, à 120°C, les hétérocycles souhaités **II-9b**, **II-7d** et **II-21e** ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants (schéma 68).

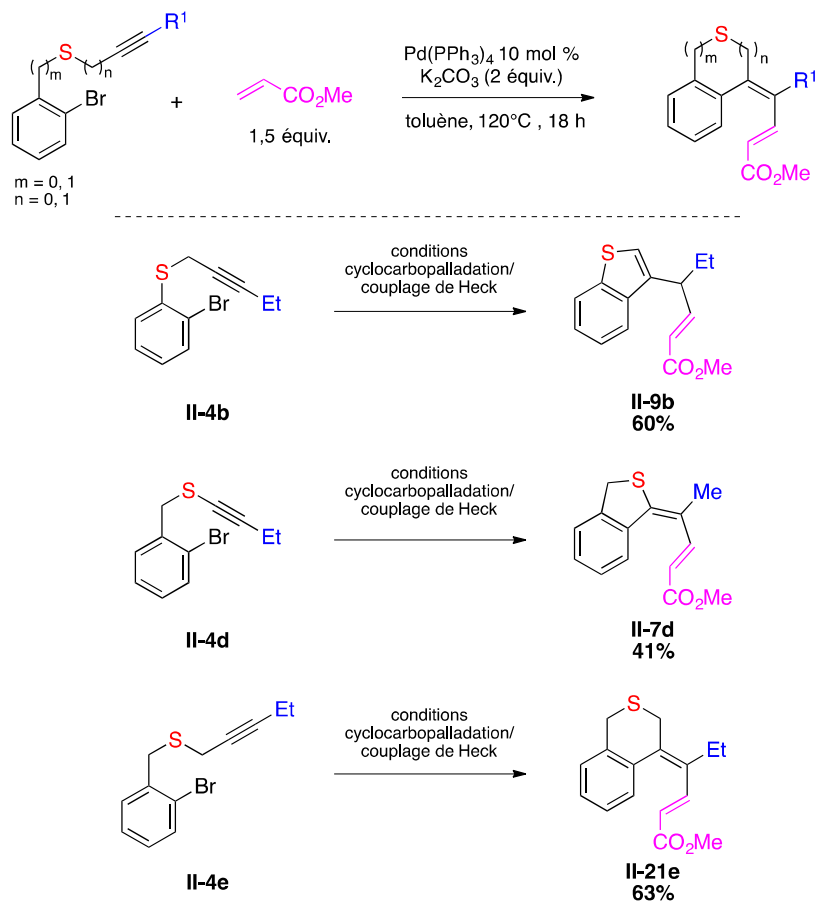


Schéma 68 : Domaine d'application cyclocarbopalladation/couplage de Heck

L'utilisation du substrat **II-4b** a donné lieu à la formation du benzothiophène **II-9b**. Une isomérisation de la double liaison a conduit à la formation de l'hétérocycle aromatique **II-9b**, thermodynamiquement plus stable. Cette isomérisation n'est pas observée dans la synthèse de **II-21e**. L'aromatization du composé doit sûrement être la force motrice de ce déplacement de la double liaison. Le substrat **II-4d** présentant le soufre directement lié à la triple liaison, a conduit au produit hétérocyclique attendu **II-7d** avec un rendement plus faible, de 41%.

Pour conclure, le couplage de Heck peut également être employée dans ce processus domino pour obtenir les composés hétérocycliques avec de bons rendements. Différents alcènes activés par différents groupements électroattracteurs vont être mis en réaction afin d'élargir le domaine d'application de cette réaction. Nous avons décidé de

développer un dernier processus domino impliquant le couplage de Sonogashira qui met en jeux des alcynes terminaux comme partenaire de réaction.

2.2.6. Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Sonogashira

2.2.6.1. Considérations bibliographiques du couplage de Sonogashira

Stephens et Castro ont élaboré la synthèse d'arylalcynes *via* le couplage d'un cuprate d'alcyne et d'un iodure aromatique.⁹⁶ L'utilisation stoechiométrique de cuprate d'alcyne et les conditions difficiles étaient de réelles limitations à l'utilisation de cette méthode. Ainsi, le groupe de Sonogashira a apporté une solution en développant la formation d'arylalcynes en employant une quantité catalytique de cuivre, de palladium et un alcyne terminale (schéma 69).⁹⁷

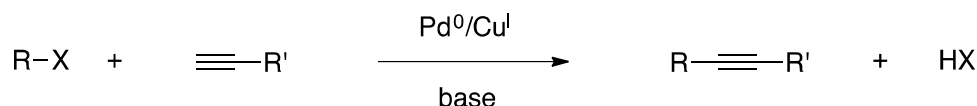


Schéma 69 : Couplage de Sonogashira

Cette réaction permet l'introduction d'alcynes sur des aryles mais aussi sur d'autres carbones de type sp^2 . Son mécanisme suit les étapes des couplages croisés (schéma 70) :⁸³

1. Une addition oxydante du palladium (0) dans la liaison carbone-halogène.
2. La transmétallation.
3. L'élimination réductrice pour former le produit souhaité et régénérer le catalyseur.

La transmétallation est dans ce couplage particulière. L'espèce organométallique réagissant dans cette étape avec le complexe de palladium(II) est un alcynure de cuivre générée *in situ* par un cycle catalytique secondaire impliquant l'alcyne vrai, le cuivre et la base, généralement aminée.

⁹⁶ Stephens, R.D.; Castro, C.E., *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.

⁹⁷ Sonogashira, K. ; Tohda, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, 4467.

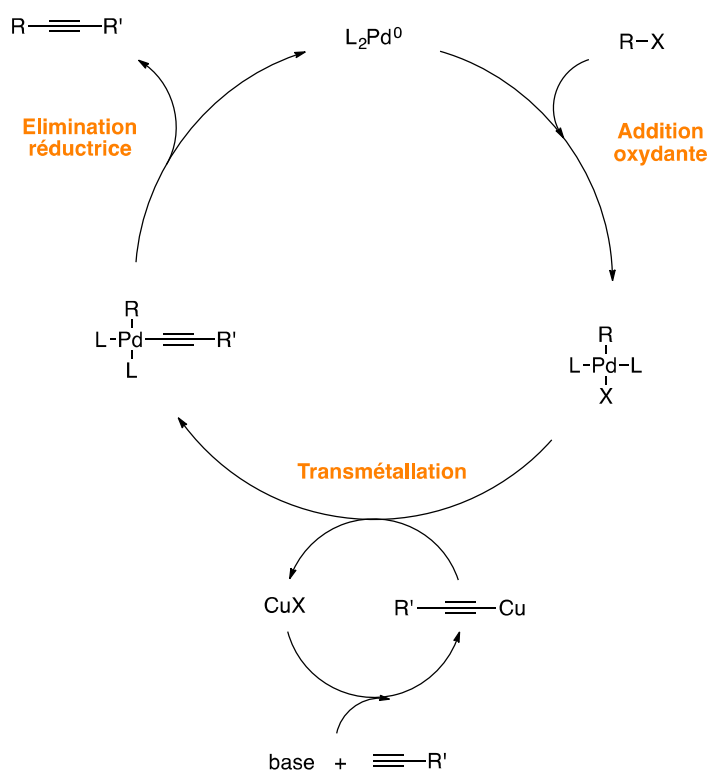


Schéma 70 : Mécanisme du couplage de Sonogashira

2.2.6.2. Résultats

Nous avons décidé d'utiliser ce couplage en fin de réaction domino afin d'introduire sur nos hétérocycles soufrés différents alcynes (schéma 71). Bien évidemment, les conditions devront également permettre d'éviter la formation du couplage direct **a'**.

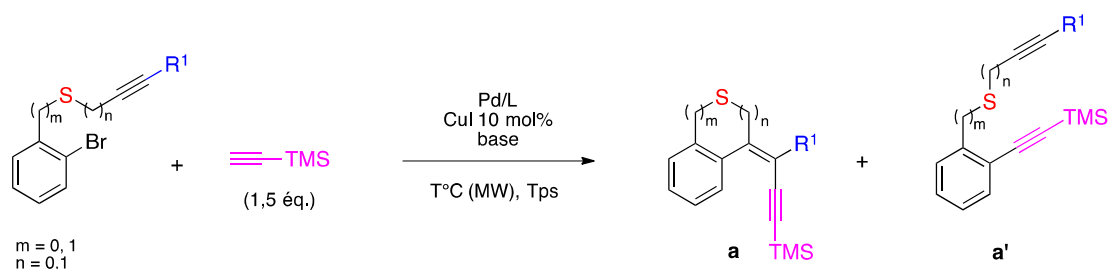
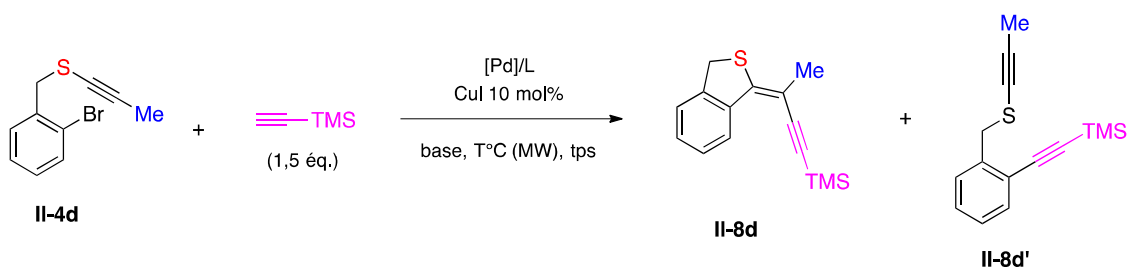


Schéma 71 : Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Sonogashira

Une optimisation des conditions a été nécessaire en se basant sur l'utilisation de 1,5 équivalents de triméthylsilyl acétylène, une base aminée utilisée également comme solvant et le substrat **II-1d** (tableau 5).

Cette optimisation a débuté par l'utilisation de conditions habituellement employées au laboratoire pour la réaction de Sonogashira. L'usage respectif de 5 et 10 mol% de Pd(OAc)₂ et de PPh₃ dans de la diisopropylamine, donne une conversion de seulement 60%

en 20 min à 80°C, sous irradiation micro-onde (tableau 5, entrée 1). Ces conditions favorisent dans notre cas la formation du produit de couplage direct (ratio **8d/8d'**: 1/2).



Entrée	[Pd]/ligand (mol%)	Base	T °C	Tps (min)	Conv %	Ratio 8d/8d'
1	Pd(OAc) ₂ (5)/ PPh ₃ (10)	iPr ₂ NH	80	20	60	1/2
2	Pd(OAc) ₂ (5)/ PPh ₃ (10)	iPr ₂ NH	100	20	100	1/1
3	Pd(OAc) ₂ (5)/ PPh ₃ (10)	piperidine	100	20	100 (+ dégradation)	1/1.4
4	Pd(OAc) ₂ (5)/ PPh ₃ (10)	iPr ₂ NH	120	30	100	2/1
5	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	iPr ₂ NH	100	20	46	1/3
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	iPr ₂ NH	100	20	26	1/6
7	Pd(OAc) ₂ (5)/ XPHOS (10)	iPr ₂ NH	100	20	0	-
8	Pd(OAc) ₂ (5)/ dppe (6)	iPr ₂ NH	100	20	11	5/95

Tableau 5 : Optimisation de la réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Sonogashira

Pour favoriser la réaction de cyclocarbopalladation, la température est augmentée à 100°C (tableau 5, entrée 2). La conversion est améliorée (conversion totale) et un meilleur ratio est obtenu. On passe d'un ratio **8d/8d'** de 1/2 à 80°C à un ratio de 1/1 à 100°C. La piperidine est ensuite utilisée en tant que base et que solvant (tableau 5, entrée 3). Elle n'améliore pas la sélectivité et de la dégradation est observée sur RMN du brut. En augmentant encore la température de réaction (tableau 5, entrée 4), la sélectivité change et est en faveur du produit souhaité **II-8d**. On obtient un ratio **8d/8d'** de 2/1 à 120°C. Cette sélectivité n'étant toujours pas satisfaisante, nous avons fait varier la source de palladium et les ligands, pour apporter une richesse électronique différente (par l'utilisation de ligands plus riches en électrons) et un encombrement stérique. Le résultat n'a toujours pas pu être amélioré, de plus la conversion a été diminuée (tableau 5, entrées 5 à 8). Aucune des conditions réactionnelles testées n'a permis la synthèse sélective du produit de réaction domino souhaité.

Comme nous l'avons vu dans la partie II.2.3.2., le processus domino impliquant une réaction de cyclocarbopalladation et le couplage de Stille mène à la formation sélective des hétérocycles désirés. L'utilisation de tributylstannane acétylène permet également l'introduction d'alcynes via un couplage de type Stille. Cependant, dans les conditions de la réaction de cyclocarbopalladation/couplage de Stille, le produit issu de la réaction de domino est obtenu à nouveau en mélange avec le produit de couplage direct, avec un ratio de 3/1 observé par RMN en faveur du produit cyclique **II-8d** (schéma 72). Il n'est pour l'instant pas possible d'obtenir une bonne sélectivité en utilisant un alcynure organométallique, certainement du à une transmétallation trop rapide par rapport à la réaction de cyclocarbopalladation.

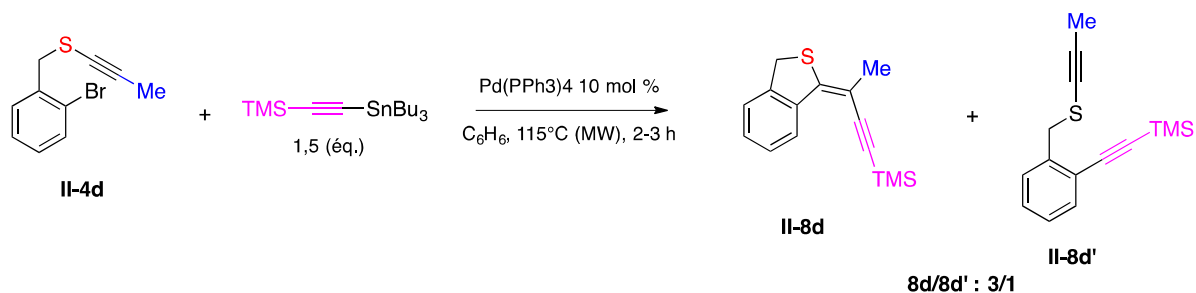


Schéma 72 : Réaction mettant en jeu un tributylstannane acétylène

Jusqu'ici, les réactions domino impliquant une réaction de cyclocarbopalladation suivie d'un couplage de Stille, Suzuki ou Heck ont été développées. De nombreux nouveaux hétérocycles soufrés à 5 et à 6 chaînons poly-fonctionnalisés ont été synthétisés avec de bons rendements et de manière chimio-sélective. La triple liaison peut être substituée par différents groupements silylés, alkyles et aryles. Pour illustrer l'application de ce processus domino, nous avons décidé d'entreprendre la synthèse d'une molécule potentiellement bio-active.

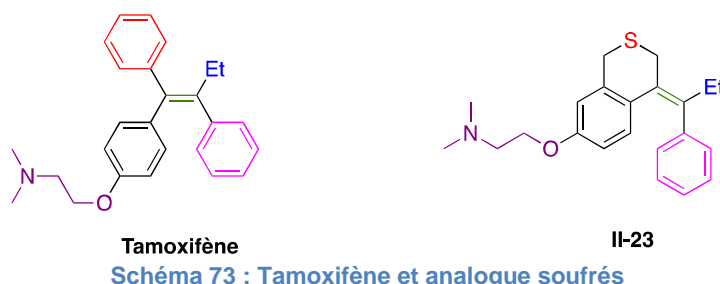
2.2.7. Application de notre méthodologie à la synthèse d'une molécule bioactive

De par la structure des composés obtenus et notamment la présence de la double liaison tétrasubstituée de géométrie contrôlée, nous avons identifié une analogie structurelle de nos molécules avec le Tamoxifène, un médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein et commercialisé sous la marque Nolvadex. Nous avons ainsi décidé de synthétiser, par notre méthodologie, un analogue structurel du Tamoxifène comportant un hétérocycle soufré.

Le Tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs oestrogènes utilisé dans le traitement du cancer du sein. Il se comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel quand son effet est médié par les récepteurs RE- α et comme un antagoniste quand son effet

est médié par RE- β .⁹⁸ L'activité du Tamoxifène se traduit par une activité anti-oestrogénique prédominante au niveau des cellules mammaires, inhibant la transcription des gènes oestrogéno-dépendants.⁹⁹ Dans le cas d'un cancer du sein les cellules tumorales ne prolifèrent plus. Cependant, plusieurs effets secondaires ont été reportés comme l'apparition de bouffées de chaleurs, de caillots sanguins et l'accroissement du risque de contracter un cancer secondaire tel que le cancer de l'utérus.¹⁰⁰ De plus les cellules tumorales visée par ce traitement ont également développée une résistance.¹⁰¹ C'est pourquoi, la conception d'analogues est un challenge permanent.

La structure du Tamoxifène se compose d'une double liaison substituée par trois aryles (dont un fonctionnalisé en para) et un groupement éthyle (schéma 73). Le processus domino développé au laboratoire nous permet de construire une molécule présentant également une double liaison tétrasubstituée. Ainsi, nous avons décidé de concevoir une molécule portant sur la double liaison les substituants présents dans le Tamoxifène **II-23**, avec une différence qui sera le remplacement du phényle représenté en rouge par l'hétérocycle soufré (schéma 73).



La synthèse de l'hétérocycle soufré substitué par un groupement méthoxye **II-6f** ayant déjà été effectuée (partie II.2.4.2., tableau 4, entrée 12), la première idée a été de procéder à une étape de déméthylation suivie d'une alkylation de l'oxygène. Ces deux étapes permettraient la synthèse rapide de **II-23**. Le composé **II-6f** a été engagé dans des conditions de déméthylation utilisant du tribromure de bore dans du dichlorométhane (Tableau 6).

⁹⁸ De Cremoux, P. ; Diéras, V. ; Poupon, M.F. ; Magdelénat, H. ; Sigal-Zafrani, B. ; Fourquet, A. ; Pierga, J.Y. *Bull Cancer*, **2004**, *91*, 917.

⁹⁹ De Cremoux, P. Mode d'action du tamoxifène et résistance au tamoxifène, In : Espie, M., Gorins, A. Le sein du normal au pathologique : état de l'art, Eska, Paris, 2007 : 943-952.

¹⁰⁰ Mourits, M.J.E. ; De Vries, E.G.E.; Willemse, P.H.B.; Ten Hoor, K.A.; Hollema, H.; Van der Zee, A.G.J. *Obstetrics & Gynecology*, **2001**, *97*, 855.

¹⁰¹ Lewis, J.S. ; Jordan, V.C. *Mutat Res*, **2005**, *591*, 247.

Entrée	BBr ₃ (équiv.)	additif	Temps h	T°C	Conv %	Ratio % 6 : 7 : 8 : 9
1	0,5	-	2	-78	75	25 : 0 : 75 : 0
2	2+4	-	16+16	-78 à 0	100	0 : 0 : 0 : 100
3	1,2	2,6-lutidine	2	-78 à 0	60	40 : 0 : 0 : 60

Tableau 6 : Conditions de déméthylation de II-6f

Trois types de conditions différentes ont été employés :

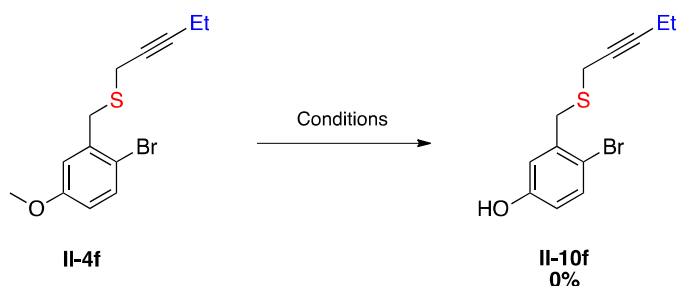
- 0,5 équivalent de BBr₃, 2h de réaction à -78°C (tableau 6, entrée 1) : Une conversion de 75% a été observée et le produit formé n'est pas le composé désiré. L'isomère du substrat de départ contenant la double liaison à l'intérieur du cycle **II-8f** est obtenu. Cette isomérisation peut être induite par l'utilisation d'une solution de BBr₃ contenant du HBr.
- Une quantité sur-stoechiométrique d'une autre solution de BBr₃ (tableau 6, entrée 2) : Une conversion de 100% est obtenue après l'ajout de 4 équivalents de BBr₃ et 48h de réaction. Cependant, le produit déméthylé, isomérisé **II-9f** a ici été synthétisé.
- Un léger excès de BBr₃ avec la présence d'une base (tableau 6, entrée 3) : Après 2h de réaction, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le composé désiré mais le composé de déméthylation, isomérisé **II-9f**.

En conclusion, l'excès de BBr₃ induit la déméthylation du méthoxyle mais avec un shift de la double liaison qui passe à l'intérieur du cycle. Cette isomérisation doit être due aux conditions acides. Pour vérifier ce phénomène d'isomérisation, le substrat a été mis en solution avec une quantité catalytique d'acide chlorhydrique. Ce milieu acide a bien provoqué le shift de la double liaison, montrant que l'utilisation de conditions acides provoque l'isomérisation du composé. De plus, un essai a montré qu'en présence d'une base forte (NaOH) la double liaison subit également cette isomérisation.

Suite à ces résultats, la stratégie est revue et nous avons décidé d'effectuer cette déméthylation sur le substrat de départ de la réaction domino **II-4f** (schéma 74).

Deux types de conditions ont été utilisés :

- BBr₃ (2 équivalents), dichlorométhane, 8h, 0°C.
- Nal (2 équivalents), BF₃.OEt₂ (2 équivalents), MeCN, 1 nuit, température ambiante.



Scheme 74 : déméthylation de II-4f

Ces conditions ne mènent pas à la formation du produit désiré. Avec les premières conditions, le produit de départ est totalement converti. Cependant, un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu. Les deuxièmes conditions n'ont donné aucune conversion. Encore une fois la stratégie de synthèse a dû être changée. La déméthylation a été envisagée en tout début de synthèse sur le bromure de benzyle 2-bromo-5-méthoxy (schéma 75). Les conditions de déméthylation déjà utilisées sur le composé **II-6f** (tableau 6, entrée 2) ont permis d'accéder au phénol **II-22** avec un rendement de 96%.

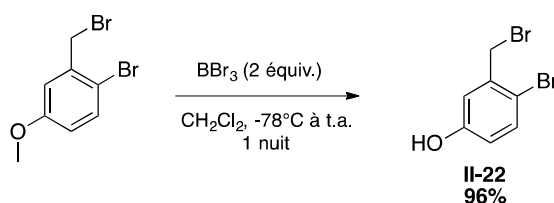


Schéma 75 : Déméthylation

Ce dérivé a ensuite été engagé dans l'étape de thiolation avec le thioacétate de potassium (schéma 76). La réactivité du phénol pose ici problème car il réagit avec le thioacétate nouvellement formé conduisant à une déacétylation du soufre qui va ensuite réagir pour donner l'homodisulfure **II-F1'**. Les deux produits **II-F1** et **II-F1'** ont été observés par GC/MS avec un ratio 2/8 confirmé en RMN ^1H .

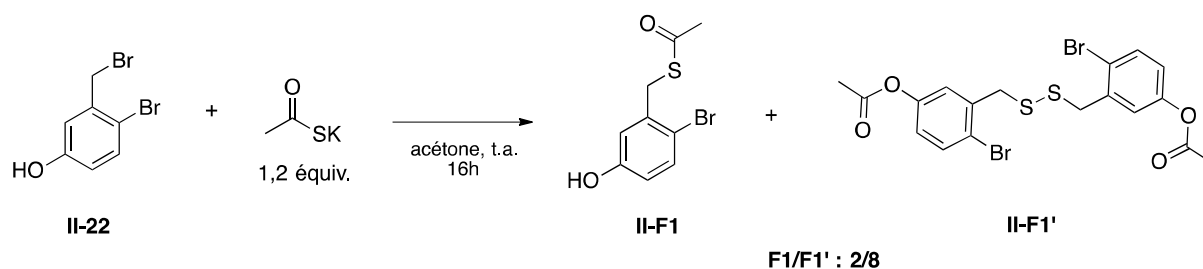


Schéma 76 : Thiolation de II-22

Finalement, nous avons envisagé d'effectuer la déméthylation après formation du 2-bromo-5-méthoxybenzyle-thioacétate **II-F** (schéma 77). Ce dernier a été obtenu quantitativement par réaction entre le bromure de benzyle 2-bromo-5-méthoxy et le thioacétate de potassium et est ensuite engagé dans les conditions de déméthylation précédentes. Le phénol correspondant **II-F1** a ainsi été obtenu de manière quantitative. Les

deux dernières étapes ont simplement consistées à ajouter successivement l'alcyne et la chaîne éthylène diméthyle amine. Nous avons décidé de jouer sur la différence de réactivité entre le thiol et le phénol. Le thiol benzylique étant plus nucléophile que le phénol, l'alcyne est d'abord introduit sélectivement sur le soufre. Le substrat de la réaction domino **II-F3**, en vue d'obtenir l'hétérocycle soufré, analogue structurel du Tamoxifène, est obtenu après insertion de la chaîne aminée sur **II-F2** avec un rendement de 48%.

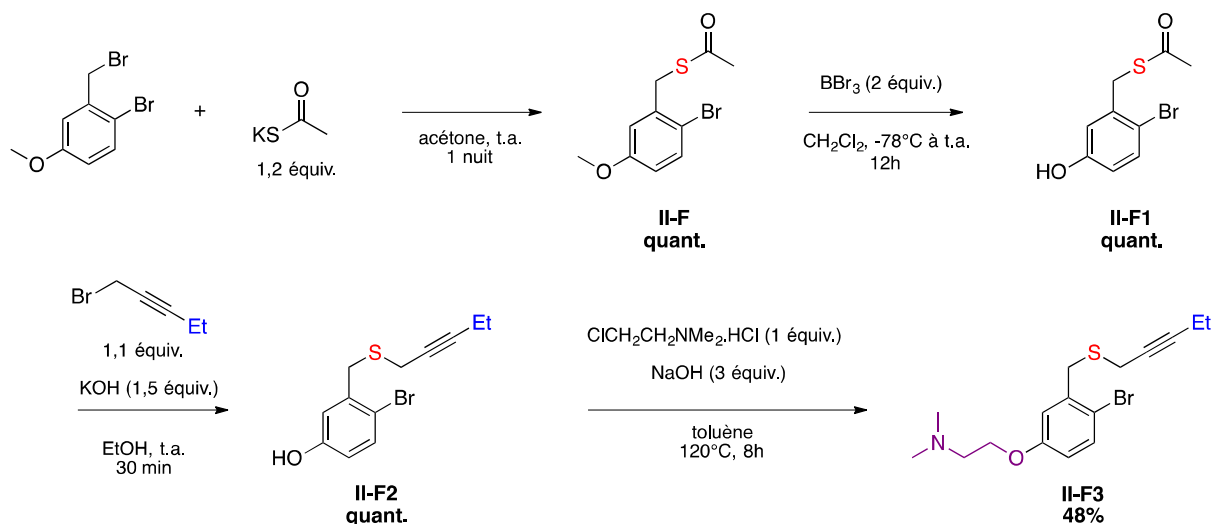


Schéma 77 : Synthèse du substrat de départ **II-F3** de **II-23** de réaction domino

Le produit **II-F3** est ensuite engagé dans la réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki que l'on a précédemment développée (schéma 78). La réaction s'est montrée efficace aussi sur ce substrat fonctionnalisé et nous avons pu obtenir la molécule cible désirée **II-23**, analogue structurel du Tamoxifène avec un rendement de 88%. Le rendement global sur les cinq étapes à partir du bromure commercial a été de 42%.

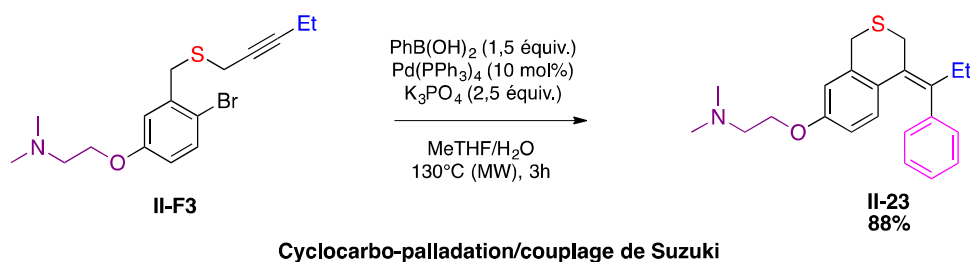


Schéma 78 : Obtention de l'analogue structurel soufré

Le groupe du Dr Rognan a développé une méthode chemoinformatique permettant de prédire les cibles thérapeutiques principales et secondaires d'une molécule. Cette méthode a donc été utilisée, par le Dr Didier Rognan, sur notre molécule permettant la détermination de trois cibles potentielles différentes, les récepteurs du Tamoxifène, RE- α et RE- β et un récepteur opioïde σ -1, impliqué notamment dans des maladies tels que la

schizophrénie, la dépression, l'addiction à la cocaïne et certains cancers.¹⁰² Finalement, l'activité biologique de cette molécule a été évaluée, au Biopôle santé de Poitiers, et a montré un pouvoir d'inhibition de 67% à une concentration de 10^{-6} mol/L sur le récepteur σ -1. Cependant, aucune activité sur les récepteurs RE- α et RE- β n'a été observée.

En conclusion, via une séquence domino débutant par une réaction de cyclocarbopalladation suivie d'un couplage croisé, nous avons pu accéder à une nouvelle famille de composés thiacycliques qui possèdent un noyau benzénique fusionné à un hétérocycle soufré (à 5 ou 6 chaînons) portant une double liaison exocyclique de géométrie contrôlée. Différents couplages croisés ont pu être utilisés dans ce processus, le couplage de Stille, de Suzuki et de Heck. La seule difficulté rencontrée a été l'introduction d'alcynes par couplage de Sonogashira ou de Stille, pour lesquels les conditions réactionnelles utilisées n'ont pas permis d'éviter la réaction compétitive de couplage direct. De plus, l'application du processus domino développé au laboratoire a conduit à la synthèse rapide et efficace d'un composé possédant une analogie structurale avec le Tamoxifène, connu pour son activité biologique en tant que modulateur sélectif de récepteurs d'oestrogènes. Les tests d'activité effectués sur notre composé soufré ont montré une activité intéressante sur le récepteur opioïde σ -1. Ainsi, une étude de relation structure-activité peut être envisagée pour améliorer ce premier résultat.

2.3. Développement des réactions domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé/réaction péricyclique

Toujours dans l'objectif d'accéder à de nouvelles structures hétérocycliques soufrées hautement fonctionnalisées, nous avons décidé d'étendre le processus domino développé précédemment en introduisant une troisième transformation, une réaction péricyclique.¹⁰³ Plus précisément nous nous sommes intéressés aux réactions d'électrocyclisation 6π et de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder, déjà utilisées dans ce type de stratégie par d'autres chercheurs pour la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles azotés et oxygénés,^{104,105} mais jamais jusqu'à présent pour des hétérocycles soufrés.

¹⁰² (a) Su, T.P. *J. Pharm. Sciences*, **2015**, *127*, 1. (b) van Waarde, A. ; Rybczynska, A.A. ; Ramakrishnan, N.K. ; Ishiwata, K. ; Elsinga, P.H. ; Dierckx R.A.J.O. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2015**, *2703*. (c) Gris, G. ; Cobos, E.J. ; Zamanillo, D. ; Portillo-Salido, E. *Inflammation Research* **2015**, *64*, 377. (d) Kourrich, S. ; Su, T.P. ; Fujimoto, M. ; Bonci, A. *Trends in Neurosciences*, **2012**, *35*, 762. (e) Zamanillo, D. ; Romero, L. ; Merlos, M. ; Vela, J.M. *Eur. J. of Pharmacology*, **2013**, *716*, 78.

¹⁰³ (a) Hoffmann, R. ; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046. (b) Hoffmann, R. ; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395. (c) Hoffmann, R. ; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511.

¹⁰⁴ (a) de Meijere, A. ; von Zezschwitz, P. ; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413. (b) Munawar, H. ; Tran, S. ; Peter, L. *Synlett* **2012**, *23*, 2735. (c) Campbell, C.D. ; Greenaway, R.L. ; Holton, O.T. ; Walker, P.R. ; Chapman, H. A. ; Russell,

Des substrats soufrés comportant une triple liaison et un bromure vinylique (à la place du bromure aromatique utilisé précédemment) seront utilisés et conduiront à divers polycycles soufrés via deux types de séquences (Schéma 79):

1. Cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation 6π
2. Cyclocarbopalladation/réduction/Diels-Alder

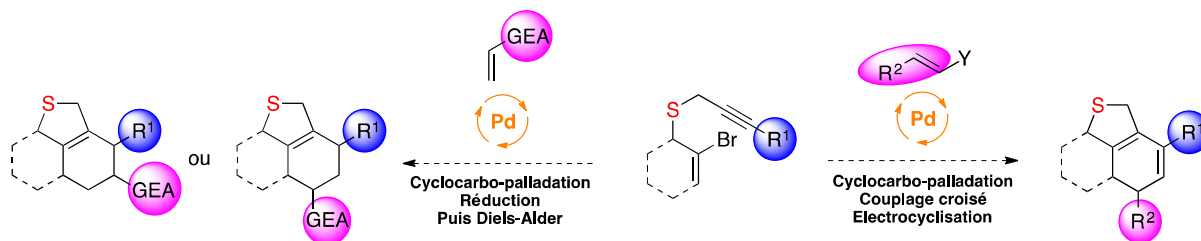


Schéma 79 : Stratégie envisagée impliquant une réaction péricyclique

2.3.1. Cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation 6π

2.3.1.1. Considérations générales

La réaction d'électrocyclisation est caractérisée par la création d'une liaison σ entre les extrémités d'un système linéaire contenant n électrons π conjugués pour former un cycle présentant $n-2$ électrons π . Dans cette réaction, la formation de la liaison σ ne se fait pas par un échange d'électrons traditionnel (d'un atome riche vers un atome pauvre en électrons). C'est un recouvrement orbitalaire qui va conduire à la formation de la liaison. Les deux orbitales π situées sur les extrémités du système vont se transformer progressivement en orbitales σ . Deux processus peuvent alors avoir lieu. Un qui est dit conrotatoire et l'autre disrotatoire (schéma 80).

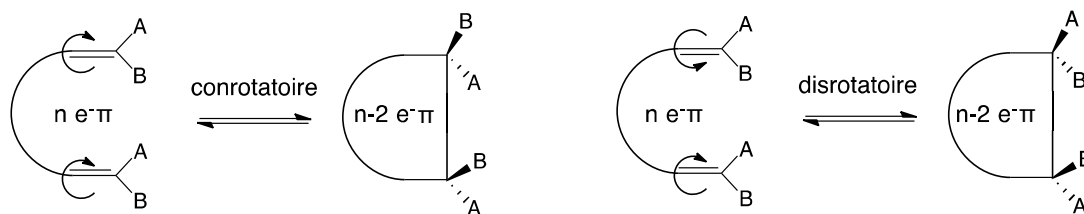


Schéma 80 : Diastéréosélectivité de l'électrocyclisation

Une étude des réactions péricycliques menée par Woodward et Hoffman a permis la détermination de règles facilitant la prédiction de la diastéréosélectivité de

C.A. ; Carr, G. ; Thomson A.L. ; Anderson, E.A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12627. (d) Kan S.B.J. ; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2323. (e) Blond, G. ; Bour, B. ; Salem, B. ; Suffert, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1075. (f) Cordonnier, M.C.A. ; Kan, S.B.J. ; Gockel, B. ; Goh, S.S. ; Anderson, E.A. *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 661. (g) *Domino transformations involving an electrocyclization reaction*, Suffert, J. ; Gulea, M. ; Blond, G. ; Donnard, M. ; In: Science of Synthesis, vol. 4b ed. Scott Snyder, Thieme-Verlag, 2015, vol. 4b Applications of domino transformations in organic synthesis 2, 93.

¹⁰⁵ (a) Greenaway, R.L. ; Campbell, C.D. ; Chapman H.A. ; Anderson E.A., *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3187. (b) Chintalapudi, V. ; Galvin, ; Greenaway R.L. ; Anderson, E.A. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 693-696.

l'électrocyclisation. Elles dépendent du nombre d'électrons π impliqués et du type d'activation (chauffage thermique : Δ , ou irradiation lumineuse : $h\nu$) (tableau 7).^{103b}

nombre d'électrons π	Δ	$h\nu$
$4n$	conrotatoire	disrotatoire
$4n + 2$	disrotatoire	conrotatoire

Tableau 7 : Diastéréospécificité de la cyclisation

Ces règles s'expliquent par les orbitales moléculaires mise en jeu dans cette réaction. Si la réaction est réalisée par chauffage thermique, l'orbitale HOMO est mise en jeu. Si la réaction se fait sous irradiation photochimique, c'est la LUMO*. Prenons l'exemple d'une électrocyclisation 6π (schéma 81). Dans le cas d'une réaction d'électrocyclisation 6π thermique, les deux orbitales permettant le recouvrement orbitaire doivent tourner dans le sens opposé, la cyclisation sera **disrotatoire**. Pour une activation photochimique, les deux orbitales tournent dans le même sens, l'électrocyclisation sera **conrotatoire**.

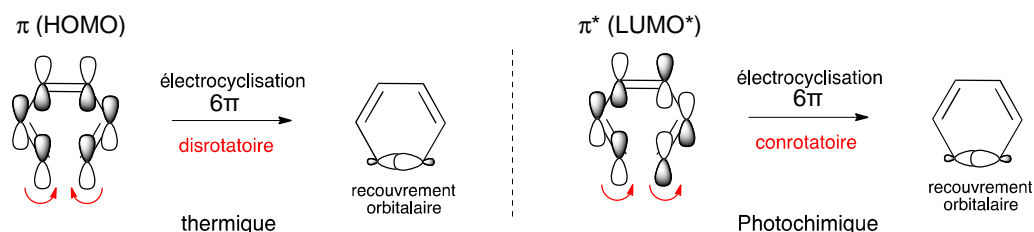
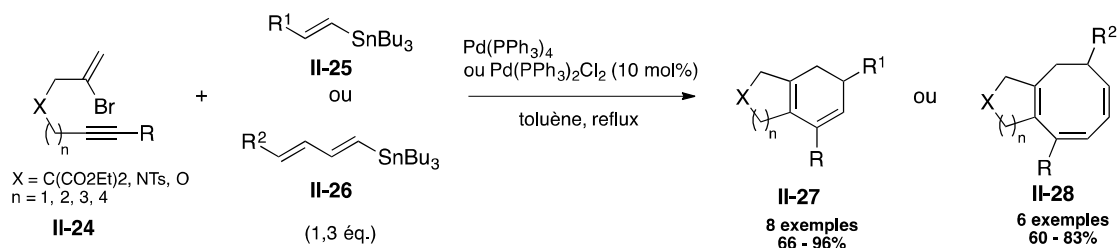


Schéma 81 : Electrocyclisation 6π

Cette transformation a notamment été utilisée par le groupe d'Anderson qui a développé un processus domino pallado-catalysé impliquant une cyclocarbopalladation, un couplage croisé et une électrocyclisation à partir de bromoényne **II-24** (schéma 82). Le système π est généré *in situ* via l'utilisation d'un dérivé vinylstannane **II-25** ou **II-26** après la cyclocarbopalladation et le couplage croisé. Ce système π formé donne lieu à une électrocyclisation 6π ou 8π conduisant à la synthèse de plusieurs composés polycycliques **II-27** ou **II-28** via la création de trois liaisons C-C avec de bons rendements.



Scheme 82 : Cyclocarbopalladation/couplage de Stille/électrocyclisation

2.3.1.2. Développement de la réaction domino impliquant l'électrocyclisation 6π

Stratégie envisagée

Nous avons envisagé de construire des molécules polycycliques polyfonctionnalisées soufrés, à partir de substrats soufrés choisis, *via* le développement d'une réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation 6π . Le choix du partenaire de couplage est important. Il devra permettre la formation d'un système à 6 électrons π conjugués, après les deux premières transformations. Nous avons donc décidé d'employer une stratégie similaire à la précédente (partie II.2.1.) en impliquant un complexe organo-métallique vinylique et un substrat soufré similaire aux substrats précédents (partie II.2.2.) en version non aromatique. La catalyse au palladium induirait la première réaction de cyclocarbopalladation *via* l'emploi de substrats soufrés pré-organisés, présentant une triple liaison. Ensuite, le complexe de palladium(II) formé pourrait réagir avec le partenaire de couplage par transmétallation créant le système π , qui serait engagé dans l'électrocyclisation 6π sans changer les conditions (schéma 83).

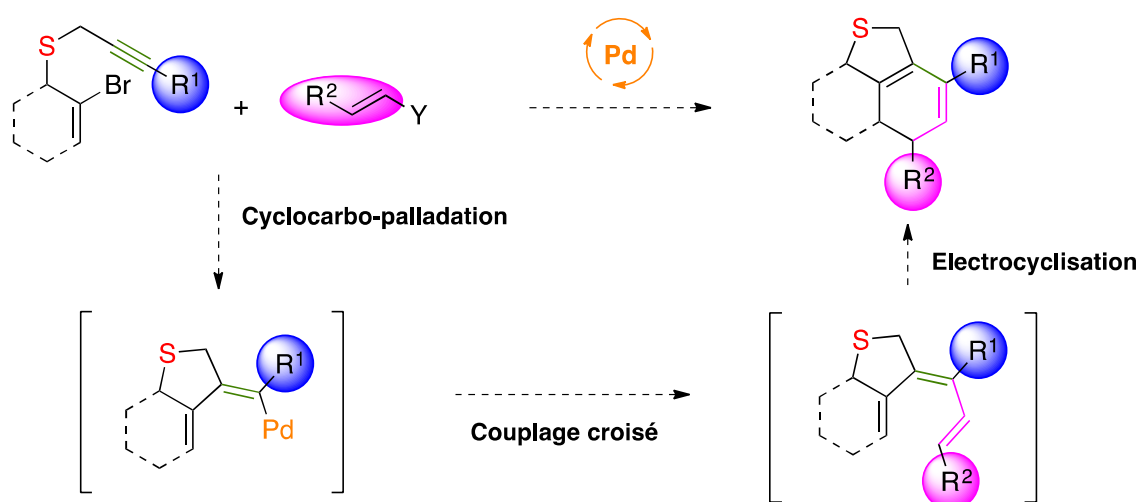


Schéma 83 : Réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation

Synthèse des substrats de départ

Des produits de départ similaires à ceux utilisés dans le développement des réactions domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé en version non aromatique ont été choisis. Deux substrats de type allyl-propargyle thioéther, comportant un brome en position vinylique, seront principalement utilisés : un premier acyclique **II-29a** et un deuxième cyclique **II-29b** (figure 5).

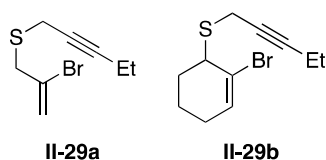


Figure 8 : Substrats de départ II-29a et II-29b

Le substrat **II-29a**, est synthétisé *via* les mêmes étapes que les substrats en version aromatique (schéma 84). La réaction entre le 2,3-dibromopropène et le thioacétate de potassium forme le dérivé éthanethioate **II-A** avec un rendement de 97%. Il est ensuite mis en réaction avec le bromure propargylique en présence de KOH dans l'éthanol pour donner le substrat souhaité **II-29a** avec un rendement de 59% et de 57% sur deux étapes.

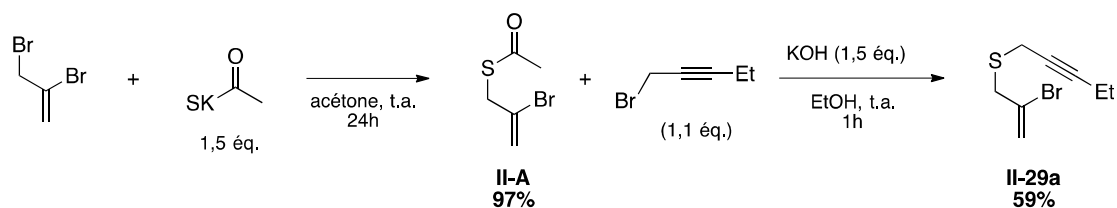


Schéma 84 : Synthèse de II-29a

Le 1,2-dibromocyclohexène n'étant pas commercialisé, nous l'avons synthétisé en une étape à partir de cyclopentène et de bromoforme (schéma 85).¹⁰⁶ Ce dernier s'additionne sur la double liaison du cyclopentène pour former un intermédiaire cyclopropane. Cet intermédiaire cyclique est ensuite ouvert à 160°C par l'anion bromure, libéré précédemment dans le milieu, pour obtenir le composé dibromé désiré **II-B** avec un rendement de 29%.

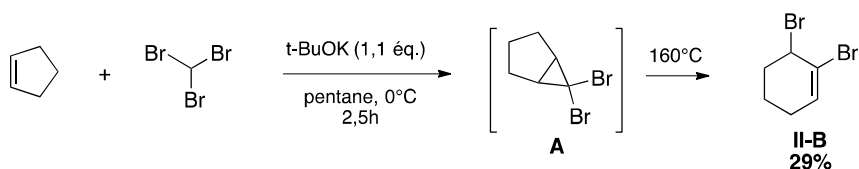


Schéma 85 : Synthèse du dibromocyclohexène

Ce dérivé **II-B** est ensuite engagé avec le thioacétate de potassium pour former quantitativement le 2-bromocyclohexène éthanethioate **II-B1**. Pour finir, ce dernier est mis en réaction avec le 1-bromopent-2-yne conduisant à la synthèse du substrat de la réaction domino **II-29b** avec un rendement de 55% (schéma 86).

¹⁰⁶ (a) Langlois, J.B. ; Alexakis, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 447. (b) Sekine, K. ; Sadamitsu, Y. ; Yamada, T. *Org.Lett.* **2015**, 17, 5706.

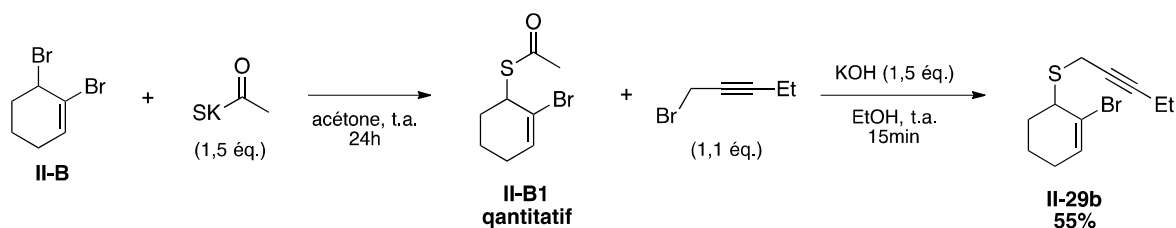


Schéma 86 : Synthèse de II-29b

En vue d'obtenir une plus grande variété de substrats, le dérivé éthanethioate **II-B1** est engagé avec différents alcynes (schéma 87).

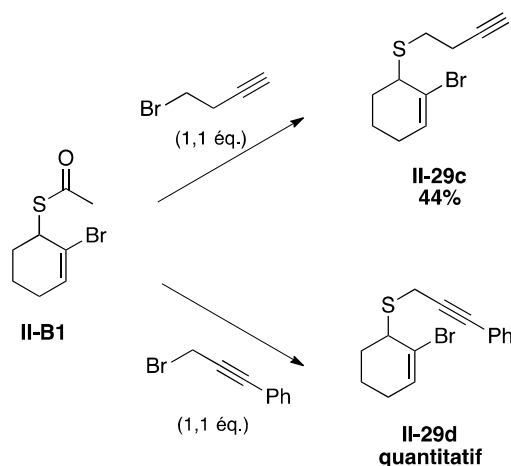


Schéma 87 : Synthèse de II-29c et II-29d

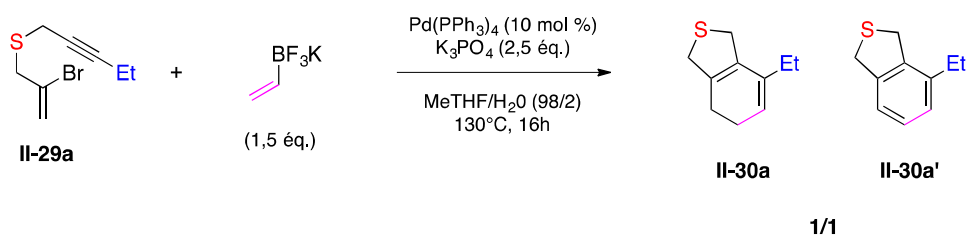
L'utilisation du 4-bromo-butène et du 3-bromo-phenylpropyne dans les mêmes conditions, donne lieu à la formation respective des substrats **II-29c** et **II-29d** avec des rendements de 44 et 100%.

Ces substrats de départ sont stables à température ambiante, facile et rapide d'accès et peuvent être préparés en grande quantité allant de 1 à plusieurs grammes.

Résultats obtenus

Nous avons décidé d'étudier en premier lieu le couplage de Suzuki. Un dérivé boré vinylique permettrait, après la réaction de cyclocarbopalladation et du couplage de Suzuki, de former un système π autorisant l'électrocyclisation 6π et la synthèse des produits souhaités.

Cette étude débute par l'utilisation du substrat **II-29a** et le vinyltrifluoroborate de potassium. L'application des conditions développées précédemment pour la réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki (partie II.2.4.2.), nous a permis de convertir totalement le produit de départ en 16h grâce à un chauffage thermique (schéma 88).


Schéma 88 : Conditions de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation

Cependant, deux produits ont été formés et observés par RMN du brut réactionnel. Ils ont été isolés en mélange et la détermination des structures a montré que le produit désiré **II-30a** est synthétisé de manière équimolaire avec le composé aromatique correspondant **II-30a'**. L'aromatisation peut s'expliquer par une déshydrogénation.^{104b,107} Ainsi, nous avons décidé de procéder à une optimisation des conditions pour former sélectivement un des deux produits (tableau 8).

Entrée	BF ₃ K	K ₃ PO ₄	T°C	temps	30a/30a'
1	1,5	2,5	130	16h	1/1
2	1,5	2,5	130	3h (MW)	1/1
3	1,5	2,5	80	16h	1/1
4	1,5	2,5	130	24h	1/1
5	2	2,5	130	16h	1/1
6	1,5	4	130	16h	2/1

Tableau 8 : Optimisation des conditions de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation

Différents facteurs peuvent influencer cette aromatisation, chaque paramètre de la réaction a été modifié un à un :

- Le mode de chauffage (irradiation micro-onde durant 3h, tableau 8, entrée 2)
- La température de réaction (tableau 8, entrée 3, 80°C à la place de 130°C)
- Le temps de réaction (tableau 8, entrée 4, 24h à la place de 16h)
- La quantité de sels de trifluoroborates (tableau 8, entrée 5, 2 équivalents à la place de 1,5)
- La quantité de phosphate de potassium (tableau 8, entrée 6, 4 équivalents à la place de 2,5)

Si ce n'est qu'une petite amélioration du ratio observée lors de l'utilisation de 4 équivalents de base (tableau 8, entrée 5), aucun résultat concluant n'est ressorti de cette

¹⁰⁷ (a) Iosub, A.V. ; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 3454. (b) Izawa, Y. ; Pun, D. ; Stahl, S.S. *Science*, **2011**, 333, 209. (c) Girard, S.A. ; Huang, H. ; Zhou, F. ; Deng, G.J. ; Li, C.J. *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 279. (d) Cui, X. ; Li, Y. ; Bachmann, S. ; Scalone, M. ; Surkus, A.E. ; Junge, K. ; Topf, C. Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10652.

étude. La sélectivité n'a pas pu être améliorée. L'optimisation de la base est actuellement en cours.

En vue d'obtenir uniquement le produit d'aromatisation, des oxydants ont été introduits en fin de réaction pour oxyder le produit non aromatique **II-30a** :^{104b}

1. De la dichloro-dicyano-benzoquinone (DDQ) a été ajouté en fin de réaction domino, et le milieu réactionnel a été chauffé 3 h à 100°C. Cet oxydant a permis la formation d'un nouveau composé. Un dérivé thiophène a été observé et purifié en faible quantité et sa structure a été confirmée par RMN ¹H et ¹³C (figure 6). Le composé **II-30a** réagit donc avec la DDQ pour former le thiophène **II-31a**, par contre, après 3h de réaction, nous n'avons pas pu retrouver le dérivé aromatique dans le mélange réactionnel.

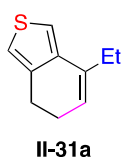


Figure 9 : Thiophène obtenu par oxydation

2. Après 16h, la réaction a été filtrée sur un lit de silice et le filtrat est introduit en mélange avec de la DDQ dans du toluène. Cette fois-ci, après 3h de réaction à 100°C, un mélange complexe s'est formé et aucun composé identifiable n'a pu en être isolé.
3. Le même processus a été suivi en utilisant du MeTHF à la place du toluène. Un mélange de thiophène **II-31a** et de produit aromatisé **II-30a'** est obtenu avec un ratio de 1/1. Ce résultat montrerait qu'il n'y a que le produit non aromatisé **II-30a** qui réagit dans des conditions d'oxydation pour donner le thiophène **II-31a**.
4. Pour finir, la réaction domino est effectuée à reflux sous atmosphère d'oxygène. Du produit de départ est retrouvé en fin de réaction et les deux composés non-aromatique **II-30**/aromatique **II-30a'** sont encore une fois obtenus en mélange avec un ratio de 50/50. Ces conditions (reflux sous atmosphère d'oxygène) permettent de conclure qu'il est nécessaire d'effectuer la réaction à une température plus élevée que la température du reflux du MeTHF (80°C) et que la présence d'oxygène dans le milieu n'influe pas sur le résultat du processus domino.

Aucun de ces oxydants n'a rendu possible la transformation de **II-30a** en son dérivé aromatique **II-30a'**. Il n'y a que le cycle soufré qui a été oxydé pour former le dérivé thiophène **II-31a**. D'autres oxydants sont en cours d'évaluation au laboratoire et notamment le palladium sur charbon, beaucoup utilisé dans la littérature pour former les composés aromatiques après une réaction d'électrocyclisation.^{104b}

En résumé, des problèmes d'aromatisation du produit final ont été remarqués. Cependant, la formation des produits indique que nos conditions autorisent ce processus domino de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation 6π . Cependant, nous avons également souhaité utiliser un vinylstannanes et donc remplacer le couplage de Suzuki par le couplage de Stille (schéma 89). Les conditions développées précédemment (partie II.2.3.) ont été utilisées. Les produits n'ont pas été séparés mais la RMN du brut réactionnel montre que les deux produits (produit désiré **II-30a** et son équivalent aromatique **II-30a'**) ont été observés mais un ratio très majoritaire en faveur du composé désiré est obtenu. Seulement 10% du produit issu de l'aromatisation **II-30a'** est observé. Ceci montre que l'espèce trifluoroborate de potassium pourrait être impliquée dans l'aromatisation.

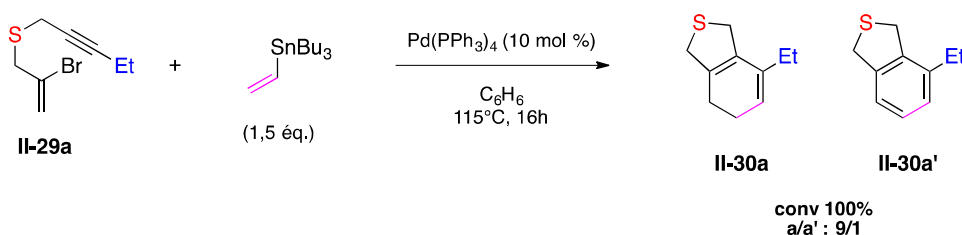


Schéma 89 : Cyclocarbopalladation/couplage de Stille/électrocyclisation 6π

Nous avons décidé d'utiliser d'autres substrats et d'autres partenaires de couplage afin de synthétiser les composés souhaités. Par la même occasion il nous sera possible de déterminer si ce problème d'aromatisation se présente à chaque fois ou s'il est dépendant des substrats, notamment du vinyltrifluoroborate de potassium.

Le même substrat **II-29a** a été mis en réaction à 130°C avec l'acide styrylboronique *E* (schéma 90). La conversion a été totale et le produit désiré **II-32a** a été isolé avec un rendement de 55%. Le composé aromatique est cette fois formé à l'état de traces. Seulement 10% sont détectés par RMN du brut réactionnel. La réaction a été réalisée en diminuant la température à 100°C pour éviter la dégradation des produits, cependant la conversion a baissé dans ce cas à 80 % et de la dégradation a également été observée par RMN.

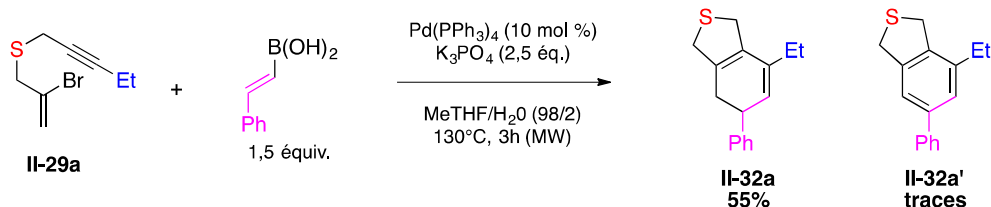


Schéma 90 : Utilisation des conditions développées précédemment

Ces conditions ont été aussi utilisées sur le substrat cyclique **II-29b**. Cette fois ni le substrat de départ ni le produit désiré n'ont été retrouvés. Une dégradation du produit de

départ ou du produit souhaité a eu lieu. La réaction est menée à 100°C et cette diminution de température a permis d'isoler le produit souhaité **II-30b** avec un rendement de 61% (schéma 91). Le composé aromatique **II-30b'** est encore une fois observé, mais seulement 10% ont été détectés par RMN.

Le substrat **II-29b** utilisé possède un carbone asymétrique, au pied du soufre. De plus, l'électrocyclisation conduit à la formation de deux centres stéréogènes, ainsi plusieurs diastéréoisomères peuvent être obtenus après réaction. Cependant, les deux centres stéréogènes formés par la réaction d'électrocyclisation sont contrôlés par sa diastéréospécificité et les deux hydrogènes se retrouvent en *cis* car ici l'électrocyclisation est disrotatoire. Ainsi, seulement deux diastéréoisomères sont possibles et vont dépendre du centre au pied du soufre. Dans la réaction du substrat **II-29b** avec l'acide styrylboronique *E*, les deux diastéréoisomères prévus sont obtenus avec un rendement de 61% et ratio de 8/2 en faveur du diastéréoisomère **II-30b1** dont la stéréochimie a été déterminée par des expériences NOE (schéma 91).

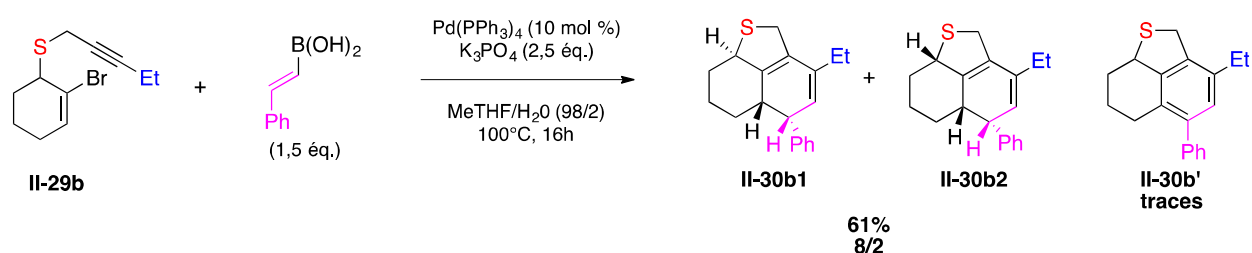
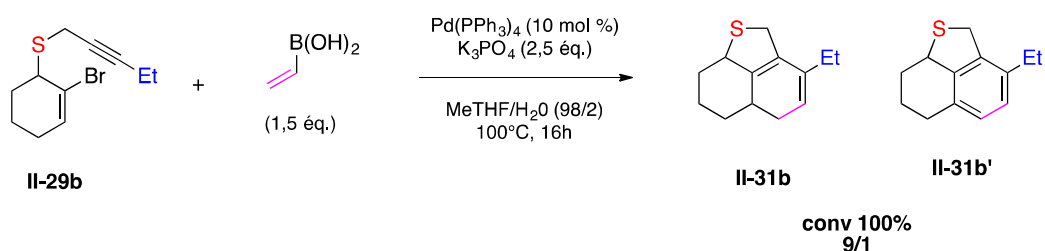


Schéma 91 : Conditions optimales de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation 6 π

Dans l'objectif d'augmenter le rendement, la température a encore été diminuée à 85°C. Une conversion de seulement 60% a été observée. Nous avons également remplacé l'acide boronique par l'organotrifluoroborate de potassium correspondant, mais les diastéréoisomères **II-30b1/II-30b2** ont été formés avec la même sélectivité (ratio 8/2) et un rendement de 52% a été obtenu. Le produit d'aromatisation **II-30b'** a aussi été observé à hauteur de 10% montrant que le trifluoroborate de potassium n'a pas une influence différente sur l'aromatisation.

Le vinyltrifluoroborate de potassium a également été mis en réaction avec le substrat **II-29b** (schéma 92). Une conversion totale du produit de départ est observée. Cependant, le rendement n'a pas été déterminé car les deux produits **II-31b** et **II-31b'** formés avec un ratio de 9/1 n'ont pas pu être séparés.

Schéma 92 : Cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation 6 π

Jusqu'à présent, cette réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation 6 π nous a permis d'obtenir plusieurs exemples d'hétérocycles soufrés avec des rendements allant de 55 à 61%. A chaque fois, le produit issu de l'aromatization du composé souhaité est observé. Mais selon les espèces borées vinyliques et les substrats soufrés employés, une quantité du composé aromatique plus ou moins importante est formée (50% avec le vinyltrifluoroborate de potassium et le substrat acyclique **II-29a** et 10% dans tous les autres cas). De plus, une bonne diastéréo-sélectivité résulte de cette réaction. En perspective de ce travail, nous souhaitons accroître le domaine d'application en utilisant d'autres substrats de départ et d'autres partenaires de couplage vinyliques et approfondir l'étude de l'aromatization afin de la rationaliser.

Nous avons décidé ensuite d'étendre ce processus domino à l'utilisation de la réaction de Diels-Alder pour former des hétérocycles à partir des substrats de départ **II-29a à d** précédemment synthétiser au laboratoire.

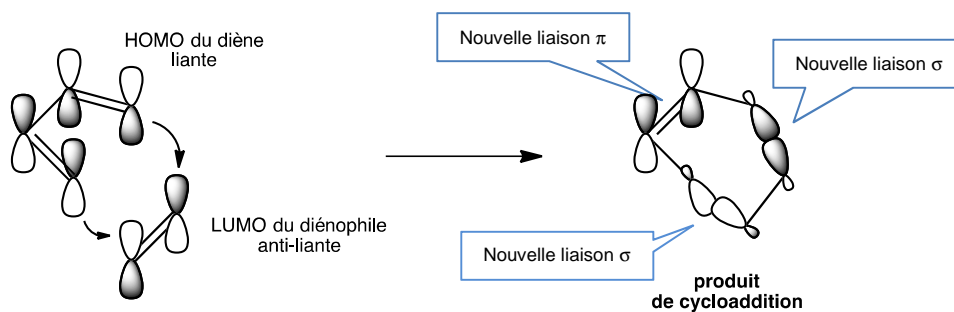
2.3.2. Cyclocarbopalladation/réduction/Diels-Alder

2.3.2.1. Considérations générales

La réaction de Diels-Alder (DA) ou encore réaction de cycloaddition [4 + 2], fait réagir généralement un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électrons (DA à demande d'électrons normale). Elle compte parmi les réactions les plus efficaces pour la formation de liaisons C-C.¹⁰⁸ Des liaisons carbone-hétéroatome peuvent également être construites dans la version hétéro-Diels-Alder (HDA).¹⁰⁹ Son mécanisme suit aussi un recouvrement orbitalaire. L'orbitale HOMO du diène, haute en énergie, va réagir avec l'orbitale LUMO du diénophile, basse en énergie, pour former les nouvelles liaisons (schéma 93). Cette réaction induit la formation de deux nouvelles liaisons σ et la disparition d'une liaison π .

¹⁰⁸ Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost, B.M. Pergamon, **1991**, vol 5, ch 4.1. pages 893.

¹⁰⁹ Weinreb, S.M. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost, B.M. Pergamon, **1991**, vol 5, ch 4.2. pages 953.



Scheme 93 : Réaction de Diels-Alder

La stéréospécificité et la régiosélectivité que peut induire cette réaction la rend d'autant plus intéressante pour les chimistes organiciens. L'utilisation de diènes ou de diénophiles substitués peut induire la formation de centres stéréogènes et donc de plusieurs isomères différents.

La stéréospécificité : Si le diénophile présente une stéréochimie bien précise, le produit de cycloaddition présentera la même stéréochimie (schéma 94). Si les deux groupements R sont en *cis* dans le diénophile (diénophile Z), du fait de l'approche supra-supra ils seront également en *cis* sur le cycloadduit.

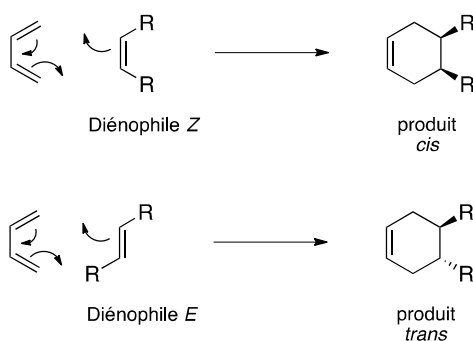


Schéma 94 : Stéréochimie dans le diénophile

Un diène possède deux doubles liaisons, et comporte donc quatre couples de géométries possibles (E-E ; Z-Z ; E-Z ; Z-E). Généralement, les substituants situés sur le même côté dans le diène, se retrouvent du même côté dans le produit de cycloaddition (schéma 95). Si un diène présente une géométrie E-E ou Z-Z, les deux substituants R et R' se retrouveront en *cis* sur le produit de cycloaddition (schéma 95, équation 1). Si le diène présente une géométrie E-Z ou Z-E, les deux substituants R et R' seront en *trans* sur le cycloadduit (schéma 95, équation 2).

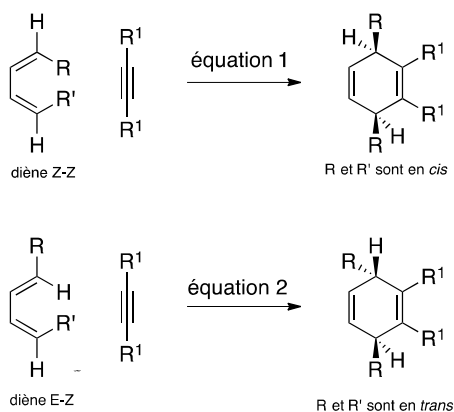


Schéma 95 : Stéréochimie dans le diène

L'endo-sélectivité: la stéréo-sélectivité d'une réaction entre un diène et un diénophile, présentant tout deux une stéréochimie, sera contrôlée par la règle *endo*¹¹⁰ de la réaction de Diels-Alder. Bien que le composé *endo* soit moins stable que le produit *exo*, il se forme plus vite grâce à une interaction orbitale entre le groupe électro attracteur du diénophile et la liaison π en formation (schéma 96). Le diénophile se rapproche alors du diène avec le groupement carbonyle vers l'intérieur de ce dernier. Les hydrogènes, en rouge, se retrouvent tous du même côté de la molécule, ils seront en *cis* dans le produit final. Comme nous l'avons vu, les deux méthyles seront du même côté et le groupement carbonyle se retrouvera en *cis* des méthyles car il est du même côté avant réaction (ici à l'extérieur du diène).

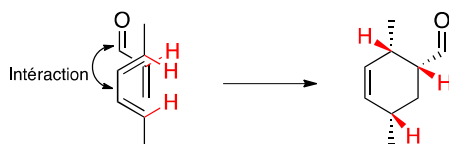


Schéma 96 : Règle de l'endo-sélectivité

La régio-sélectivité est dictée par la nature électronique des groupements présents sur le diène et le diénophile. Les extrémités du diène et du diénophile présentant les coefficients électroniques opposés réagiront entre eux (schéma 97).

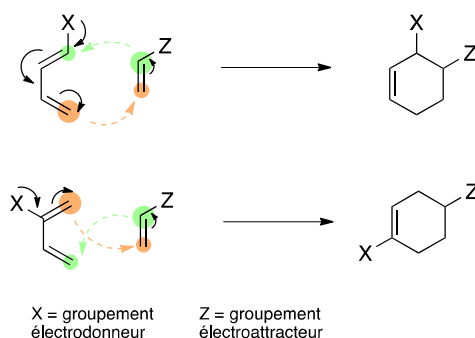
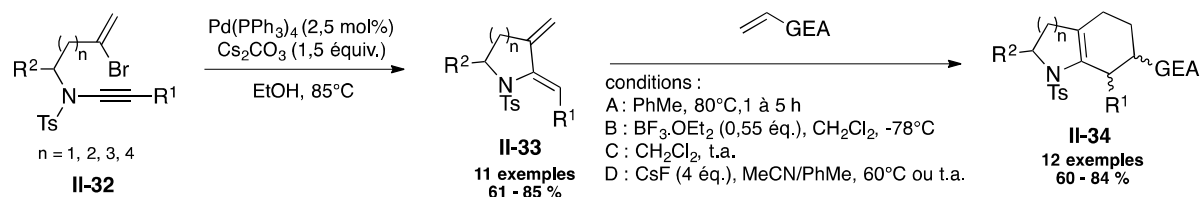


Schéma 97 : Régiosélectivité de Diels-Alder

¹¹⁰ Hoffmann, R.; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388.

L'introduction de la réaction de Diels-Alder dans le développement de processus tandem a permis la formation de molécules polycycliques, totalement carbonées ou des composés hétérocycliques, complexes présentant différents centres asymétriques formés sélectivement.^{104a, 104c, 111} Par exemples, le groupe d'Anderson, a mis en place la synthèse de diènes hétérocycliques azotés **II-33** via une cyclocarbopalladation suivie d'une réduction. Ces diènes cycliques **II-33** (5 à 8 chaînons) ont ensuite été engagés dans une réaction de Diels-Alder avec plusieurs diènes symétriques et dissymétriques pour donner des molécules polycycliques **II-34** (schéma 98).



Scheme 98 : Cyclocarbo-palladation/réduction puis Diels-Alder

2.3.2.2. Développement du processus impliquant la réaction de Diels-Alder

Stratégie envisagée

La stratégie basée sur la réaction de Diels-Alder impliquera les mêmes substrats de départ que ceux utilisés pour l'électrocyclisation 6 π . A partir de ces substrats, des diènes originaux comportant un hétérocycle soufré seront synthétisés par une réaction de cyclocarbopalladation suivie d'une réduction du palladium vinylique. Nous allons ensuite pouvoir les mettre en réaction avec des diénophiles carbonés ou des hétérodiénophiles, pour accéder à divers poly(hétéro)cycles fonctionnalisés contenant au moins un atome de soufre (schéma 99).

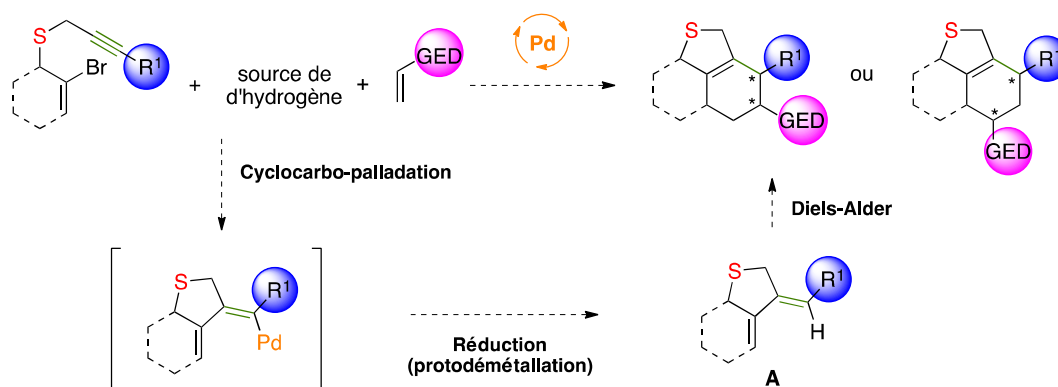


Schéma 99 : Cyclocarbo-palladation/ protonation/ Diels-Alder

¹¹¹ (a) Greenaway, R.L. ; Campbell, C.D. ; Chapman H.A. ; Anderson E.A., *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3187. (b) Chintalapudi, V. ; Galvin, ; Greenaway R.L. ; Anderson, E.A. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 693-696.

Nous avons d'abord entrepris le développement de la synthèse des diènes pour les engager ensuite dans la réaction de Diels-Alder. Par la suite, nous avons envisagé d'effectuer ces trois transformations successivement afin de développer le processus tandem.

Synthèse des diènes

Le développement de cette réaction a débuté par la mise en place de conditions pouvant donner lieu à la formation de diènes hétérocycliques contenant un atome de soufre par une réaction domino de cyclocarbopalladation/réduction (schéma 100).



Schéma 100 : Stratégie de synthèse d'un diène exocyclique trisubstitué

Des réactions domino impliquant une cyclocarbopalladation suivie d'une protonation ont déjà été décrites dans la littérature. Ainsi, nous avons sélectionné deux méthodes qui se rapprochent de notre stratégie par les substrats mis en réaction (azote à la place du soufre pour la première méthode) et les transformations utilisées (cyclocarbopalladation/protonation).

1. Le processus développé par l'équipe d'Anderson (schéma 101).^{111a}

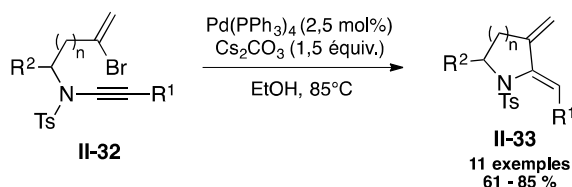
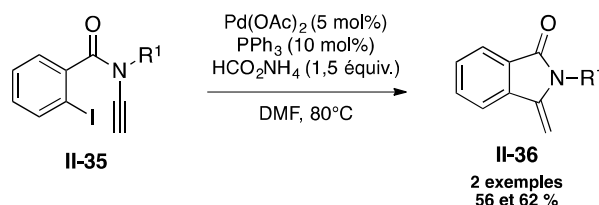


Schéma 101 : Méthode d'Anderson pour la synthèse de diènes hétérocycliques

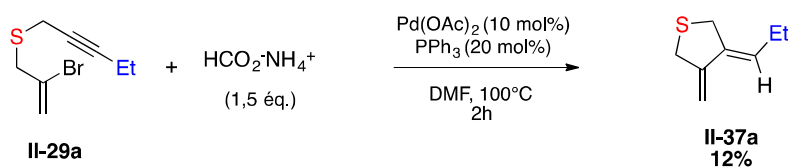
Ces conditions leurs ont permis de construire *via* une réaction de cyclocarbopalladation/réduction différents diènes hétérocycliques **II-33** contenant un atome d'azote, qui ont ensuite été engagés dans des réactions de Diels-Alder. Le solvant protique (l'éthanol) va jouer le rôle de source d'hydrogène. Des diènes cycliques avec des tailles de cycles allant de 5 à 8 chaînons et des rendements allant de 61 à 85 % ont été synthétisés.

2. La réaction domino développée par Cossy et Meyer (schéma 58).¹¹²**Schéma 102 : Méthode de protonation d'une double liaison exocyclique de Cossy et Meyer**

C'est lors du développement d'une réaction domino impliquant un couplage de Heck suivi d'un couplage de Suzuki sur des ynamides **II-35** que Cossy et Meyer ont développé la réaction de cyclocarbopalladation/réduction. Du formiate d'ammonium a été utilisé comme source d'hydrogène pour obtenir des hétérocycles azotés **II-36** présentant une double liaison exocyclique terminale, avec de bons rendements.

Appliquées à nos substrats, les conditions d'Anderson n'ont pas permis de former le produit désiré. Le produit de départ a totalement été retrouvé en fin de réaction. Par contre, celles de Cossy et Meyer ont été légèrement modifiées (2h de réaction, à 100°C), et ont conduit aux diènes attendus.

A partir du substrat acyclique **II-29a** le diène mono-cyclique **II-37a** a été obtenu avec un rendement de seulement 12% (schéma 103). Ce rendement pourrait s'expliquer par une polymérisation de notre diène. En effet, un diène similaire (même structure sans le groupe éthyle) a déjà été décrit dans la littérature (préparé à partir de dibromobutadiène et de sulfure de sodium)¹¹³ et les auteurs ont montré que la molécule polymérisait très rapidement.

**Schéma 103 : Réaction domino de cyclocarbopalladation/réduction : synthèse du diène II-37a**

Les mêmes conditions appliquées à nos substrats cycliques **II-29b** et **II-29d** ont permis de synthétiser les diènes désirés **II-37b** et **II-37d** avec des rendements respectifs de 68% et 60%, (schéma 104). Ces diènes possèdent une structure bicyclique, avec un hétérocycle soufré à 5 chaînons.

¹¹² Couty, S. ; Liégault, B. ; Meyer, C. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2511.

¹¹³ Sadeh, S. ; Gaoni, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 26, 2365.

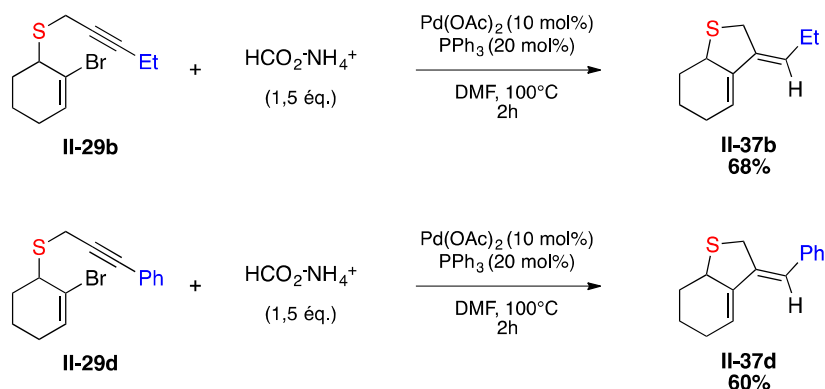


Schéma 104 : Réaction domino de cyclocarbopalladation/réduction : synthèse des diènes II-37b,d

Ces conditions ont également été utilisées sur le sulfure homopropargylique **II-29c** et le diène bicyclique **II-37c** avec un hétérocycle à 6 chaînons a été obtenu avec un rendement de 32% (Schema 105). La fonctionnalisation de l'alcyne vrai présent sur le substrat **II-29c** est actuellement en cours. Ceci pourrait améliorer le rendement de la synthèse de ce type de diène.

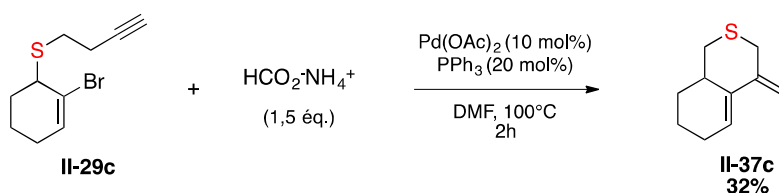
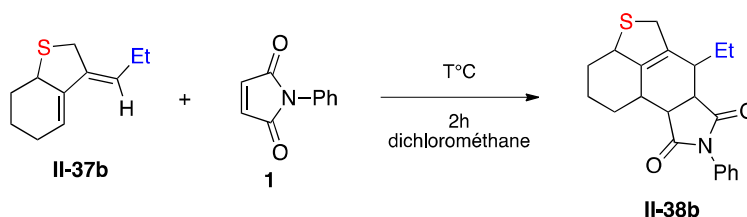


Schéma 105 : Réaction domino de cyclocarbopalladation/réduction : synthèse du diène II-37c

Réactions de Diels-Alder

Suite à la synthèse de tous ces diènes cycliques contenant un atome de soufre, leurs réactivités dans la réaction de cycloaddition [4 + 2] ont été examinées. Nous avons commencé par utiliser le diène **II-37b** synthétisé avec le meilleur rendement et un diénophile connu pour bien réagir en Diels-Alder, le phénylmaléimide **1**. Une optimisation des conditions a été nécessaire pour obtenir le produit désiré et l'isoler pur (tableau 9).



Entrée	T°C	Diène 1 (équivalents)	Diénophile (équivalents)	Conversion %	Rendement %
1	80	1	2	100	-
2	80	1	1	100	-
3	40	1,1	1	100	100

Tableau 9 : Optimisation de la réaction de Diels-Alder

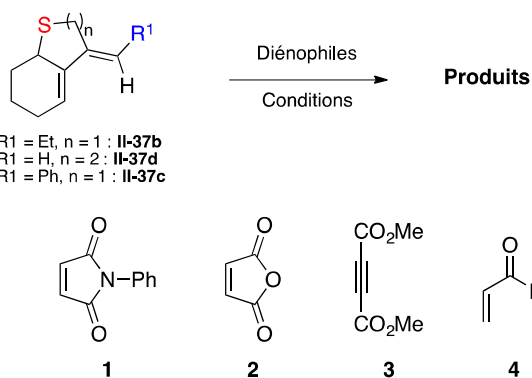
Quelques soient les conditions testées, une conversion totale a été observée. Cependant, le rendement n'a pas pu être déterminé lors de l'utilisation de 2 ou 1 équivalents

de diénophile **1** et de 1 équivalent de diène **II-37b** (tableau 9, entrées 1 et 2). La faible différence de polarité entre le diénophile utilisé **1** et le produit de cycloaddition **II-38b** a empêché l'isolement de ce dernier et le diénophile a systématiquement été retrouvé en fin de réaction, également lors de l'utilisation d'un mélange équimolaire des réactifs (il est possible que le diène se soit partiellement dégradé au cours de la réaction). Ainsi, pour consommer la totalité du diénophile **1**, un excès de diène a été introduit (tableau 9, entrée 3). Cette fois, le produit de cycloaddition **II-38b** a été obtenu quantitativement.

Ensuite, d'autres diènes que nous avons préparés ont été mis en réaction avec divers diénophiles dans les mêmes conditions (tableau 10). Cette étude a été faite uniquement sur les diènes bicycliques **II-37b**, **II-37c** et **II-37d** (le diène monocyclique **II-37a** étant disponible en quantité insuffisante).

Tout d'abord, les trois diènes synthétisés **II-37b**, **II-37c** et **II-37d** ont été mis en réaction avec le phénylmaléimide **1** dans les conditions optimisées (tableau 10, entrées 1, 2 et 3). Les produits de cycloadditions **II-38b** et **II-38d** ont été obtenus avec des rendements quantitatifs en 2h de réaction et **II-38c** a été synthétisé avec un rendement de 16%. Dans ces cas, la question de la régio-sélectivité ne se pose pas car le diénophile employé est symétrique. Cependant, le diène et le diénophile étant substitués, la question de la stéréosélectivité se pose. En accord avec l'*endo*-sélectivité des réactions de DA, systématiquement seuls les cycloadduits *endo* ont été obtenus. De plus, alors que deux diastéréoisomères pouvaient résulter de cette réaction, dû à la présence sur le diène du centre stéréogène au pied du soufre, la cycloaddition a été totalement stéréosélective, un seul diastéréoisomère a été obtenu dans chaque cas. Des analyses RMN NOE ont permis de déterminer la stéréochimie des cycloadduits **II-38b et d**. la stéréochimie du produit **II-38c** n'a pas encore été déterminée. Néanmoins, la RMN du proton montre la présence d'un seul diastéréoisomère. Les analyses supplémentaires vont être effectuées afin de déterminer sa stéréochimie. De plus, la cristallisation des produits **II-38b et d** est en cours afin de confirmer les analyses RMN. Ensuite, le diène **II-37b** a été introduit en réaction avec trois diénophiles différents. Premièrement, l'anhydride maléique a été utilisé. Les conditions mises au point ont permis d'obtenir le produit de cycloaddition tricyclique **II-39b** désiré avec un rendement de 100% (tableau 10, entrée 4). Cette fois-ci, deux diastéréoisomères ont été obtenus avec un ratio **II-39b1/II-39b2** de 8/2. Le diethyl acétylènedicarboxylate est ensuite utilisé en tant que diénophile et sa réactivité a nécessité une modification des conditions. La réaction a été effectuée dans du toluène à 80°C. Après une nuit de réaction, le produit de cycloaddition désiré est obtenu avec un rendement de 65% sous la forme de deux diastéréoisomères, avec un ratio **II-40b1/II-40b2** de 8/2 (tableau 10, entrée 5). Enfin, l'acroléine est utilisée avec

le diène **II-37b** (tableau 10, entrée 6). Cette fois-ci, un acide de Lewis a été employé afin d'activer le diénophile. Le produit de cycloaddition est obtenu avec un bon rendement mais encore une fois en mélange de deux diastéréoisomères **II-41b1** et **II-41b2** avec un ratio de 7/3. L'acroléine étant un diénophile non symétrique, la question de la régio-sélectivité s'est posée. Cependant, un seul régioisomère a été obtenu, montrant une réaction hautement régio-sélective. Il est à noter que dans ces trois exemples, le diastéréoisomère majoritaire est celui dont le proton au pied du soufre se retrouve en *cis* par rapport aux substituants situés sur les centres stéréogènes formés et contrôlés par la réaction de DA. Les stéréochimies relatives ont été déterminées par des expériences NOE.



Entrée	Diène	Diénophile	conditions	Produits	Rdt % ; rd b1/b2
1	II-37b 1,1 éq.	1 1 éq.	DCM, 40°C, 2h		100 ; 1:0
2	II-37c 1,1 éq.	1 1 éq.	DCM, 40°C, 2h		16 ; 1:0
3	II-37d 1,1 éq.	1 1 éq.	DCM, 40°C, 2h		100 ; 1:0
4	II-37b 1,1 éq.	2 1 éq.	DCM, 40°C, 2h		100 ; 8:2
5	II-37b 1 éq.	3 2,5 éq.	Tol., 80°C, 1 nuit		65 ; 8/2
6	II-37b 1 éq.	4 5 éq.	BF ₃ OEt ₂ (0,5 éq.), DCM, 40°C, 2h		69 ; 7/3

Tableau 10 : Exemple de la réaction de Diels-Alder

Nous avons également décidé d'utiliser des hétéro-diénoyles thiocarbonylés pour accéder à des structures polycycliques contenant plusieurs atomes de soufre. Nous avons choisi trois dithioesters **5**, **6** et **7** (figure 10) déjà connus pour leur utilisation en tant qu'hétéro-diénoyles dans des réactions de HDA.¹¹⁴

¹¹⁴ (a) Bastin, R. ; Albadi, H. ; Gaumont, A.C. ; Gulea M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1033. (b) Dentel, H. ; Chataigner, I. ; Le Cavelier, F. ; Gulea, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6014.

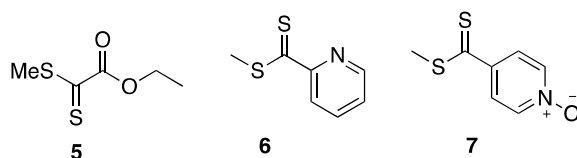
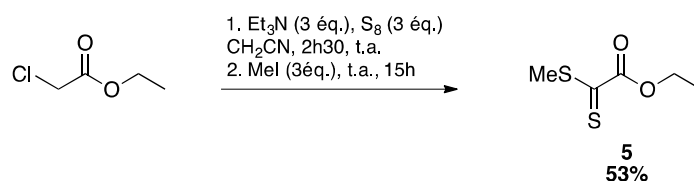


Figure 10 : Dithioesters 5, 6 et 7

Tout d'abord, la synthèse du dithioester **5** a été entreprise selon la méthode décrite dans la littérature (schéma 106).¹¹⁵ Après 2h30 de réaction entre la poudre de soufre, le chloroacétate d'éthyle et la triéthylamine, le iodure de méthyle est introduit et le dithioester **5** désiré est formés après 15h de réaction avec un rendement de 53%. Les dithioesters **6** et **7**¹¹⁶ étaient disponibles au laboratoire.



Scheme 106 : Synthèse du dithioester 5

La réaction de Diels-Alder entre le diène synthétisé préalablement **II-37b** et les trois dithioesters **5**, **6** et **7** induira des problèmes de stéréo-sélectivité, mais aussi des problèmes de régio-sélectivité. Plusieurs stéréo et régio-isomères pourront donc être obtenus.

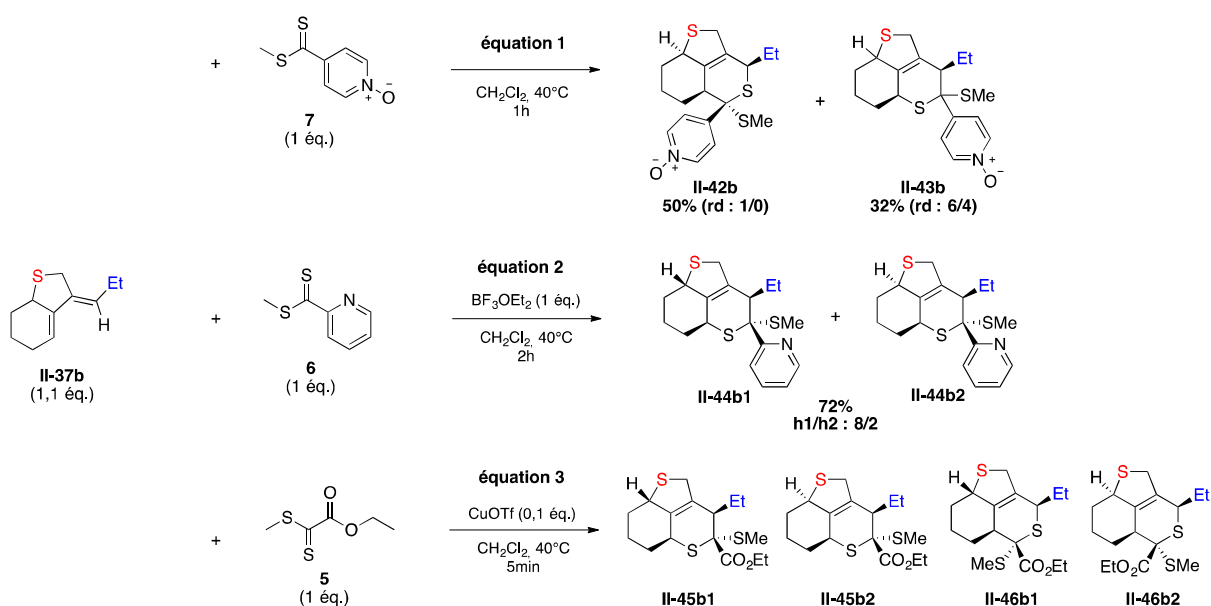


Schéma 107 : Réaction de Diels-Alder avec les dithioesters 5, 6 et 7

Les réactions entre le diène **II-37b** et les différents dithioesters **5**, **6** et **7** ont permis l'obtention de nouveaux poly(thia)cycles. Tout d'abord, l'utilisation du dithioester **7** a conduit à la formation de trois produits (schéma 107, équation 1). Deux régioisomères ont été obtenus et séparés par chromatographie flash sur gel de silice. **II-42b** a été obtenu

¹¹⁵ Thiel, W. ; Viola, H. ; Mayer, R.Z. ; *Chem.* **1977**, 366.

¹¹⁶ Pour leur synthèse voir : Abrunhosa, I.; Gulea, M.; Masson, S. *Synthesis* **2004**, 928.

majoritairement avec un rendement de 50% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Sa stéréochimie relative a donc été déterminée par des expériences NOE. **II-43b** a lui été synthétisé sous la forme de deux diastéréoisomères avec un rendement de 32% et un ratio de 6/4. L'attribution et la détermination du diastéréoisomère majoritaire sont actuellement en cours au laboratoire. Ensuite, le dithioester **6** a été mis en réaction. Sa plus faible réactivité a nécessité l'ajout d'un acide de Lewis afin de l'activer (schéma 107, équation 2). La réaction a cette fois-ci montré une régio-sélectivité totale. Cependant, il a été obtenu en mélange de deux diastéréoisomères avec un ratio de 8/2 (observé par RMN) en faveur du composé **II-44b1**. Le dithiooxalate **5** est ensuite utilisé avec le diène **II-37b**. En 5 min (sans ou avec 5% catalyseur $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) le diénophile est consommé dans la réaction et quatre cycloadduits sont formés, probablement les deux régioisomères **II-45** et **II-46**, chacun sous la forme de deux diastéréoisomères **b1/b2**. Leur analyse et l'attribution des structures sont actuellement en cours.

En résumé, cette réaction nous a permis de construire différents hétérocycles soufrés présentant des structures inédites hautement fonctionnalisées. L'utilisation de diénophiles traditionnellement employés en Diels-Alder, a permis de mettre en évidence une réaction efficace et hautement stéréo- et régio-sélective. De plus, des diénophiles thiocarbonylés ont donné lieu à la synthèse de poly(hétéro)cycles contenant plusieurs atomes de soufres. D'autres essais sont nécessaires pour élargir le domaine d'application afin d'exploiter au maximum les possibilités de cette réaction.

Une étude permettant d'effectuer la réaction de Diels-Alder directement après les transformations de cyclocarbopalladation/protonation est actuellement en cours. Elle aiderait à la conception de la réaction tandem impliquant ces trois étapes pour obtenir directement ces molécules *via* une réaction monotope.

2.4. Conclusion

Pour résumer, à partir de substrats pré-organisés, synthétisés au laboratoire, comportant une triple liaison (propargylique ou acétylénique) et un bromure d'aryle, nous avons conçu la synthèse rapide et efficace d'une nouvelle famille de composés thiacycliques hautement fonctionnalisés originaux contenant un hétérocycle soufré à 5 ou 6 chaînons, fusionné à un cycle benzénique, présentant une double liaison exocyclique stéréodéfinie tétrasubstituée avec des rendements allant de 30 à 91% (figure 11). Pour synthétiser ces composés, nous avons mis en place un processus domino impliquant une réaction de cyclocarbopalladation (5 ou 6-*exo-dig*) suivie couplage de Stille, Suzuki ou Heck. De plus,

les conditions mises en place ont permis d'éviter, dans la plupart des cas, la formation du produit secondaire issu du couplage direct.

Pour illustrer l'application de ces méthodes à la synthèse de produits potentiellement bioactifs, l'analogue structurel **II-23** du Tamoxifène a été construit (figure 12) en se basant sur le processus de cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki. Il a été obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 42%. Ce composé a ensuite été soumis à une méthode de criblage *in silico* qui a prédit comme cibles potentielles, les récepteurs $Er\alpha$, $Er\beta$ et $\sigma 1$. Des tests biologiques préliminaires ont montré une affinité sous-micromolaire pour la protéine $\sigma 1$. Ce résultat encourageant permet d'envisager des études de relation structure-activités plus poussées, afin de déterminer des molécules pouvant être engagées dans des études pharmacologiques.

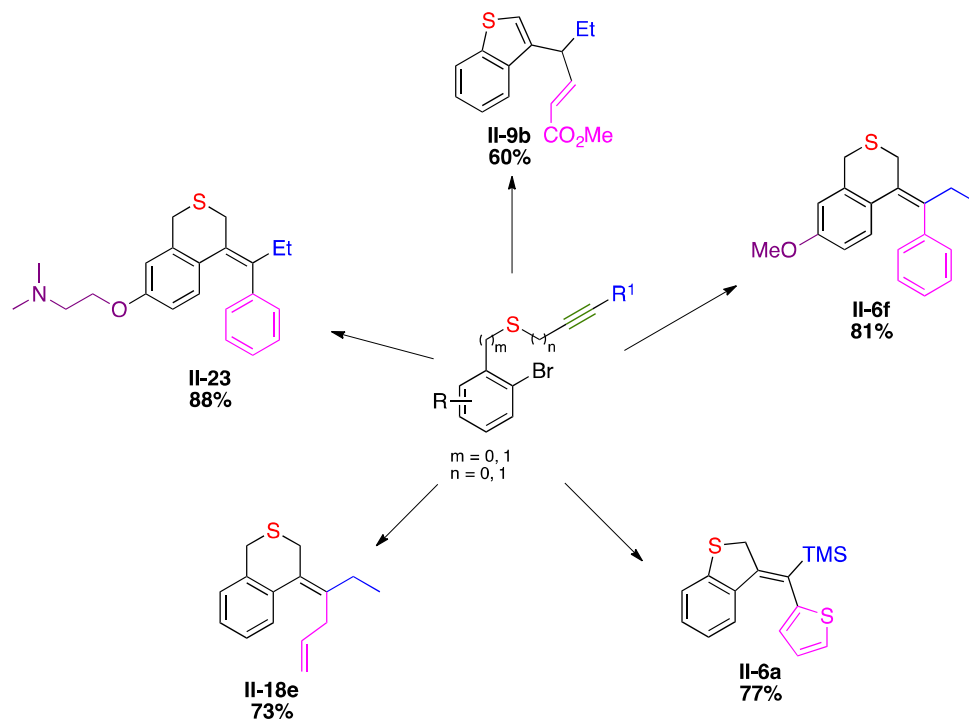


Figure 11 : Exemples de molécules synthétisées

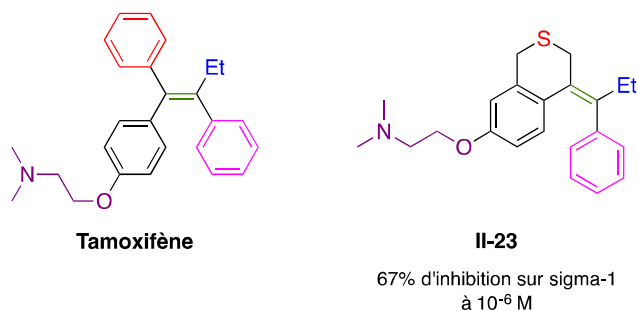


Figure 12 : analogue II-23 et activité biologique

Le processus domino a ensuite été étendu à des substrats présentant un bromure vinylique. Deux nouvelles séquences réactionnelles ont été développées :

1. Cyclocarbopalladation/couplage de Suzuki/électrocyclisation 6π
2. Cyclocarbopalladation/réduction pour isoler des diènes hétérocycliques qui ont ensuite été engagés dans une réaction de Diels-Alder

Le processus domino impliquant l'électrocyclisation a été appliqué aux substrats en version cyclique et acyclique. Les thiacycles désirés bi- et tricycliques polyfonctionnalisés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 55 à 61% (schéma 108). La réaction avec le substrat cyclique, possédant un centre stéréogène au pied du soufre, a montré une bonne diastéréo-sélectivité. Un diastéréoisomère a été obtenu très majoritairement.

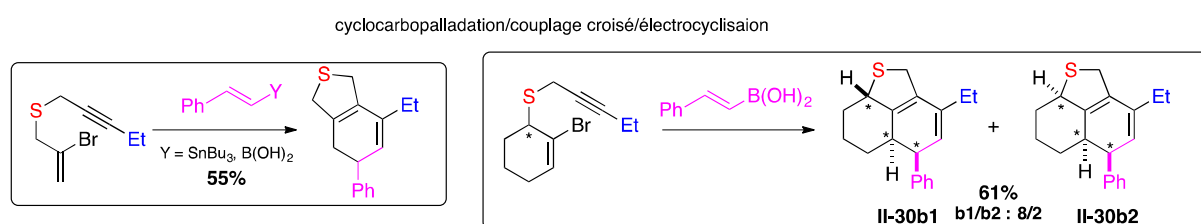


Schéma 108 : Exemples de réaction domino de cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation

Le processus de cyclocarbopalladation/réduction a ensuite été développé et des diènes soufrés monocyclique et bicyclique ont été synthétisés avec des rendements allant de 12 à 68% (schéma 109). Les diènes bicycliques ont ensuite été engagés dans une réaction de Diels-Alder avec différents diénophiles carbonés (schéma 109). Deux diastéréoisomères ont été obtenus dans la plupart des cas, cependant, le diastéréoisomère **D1** a été obtenu tout seul lors de l'utilisation de phénylmaléimide ou très majoritairement lors de l'utilisation d'un autre diénophile. Des diénophiles thiocarbonylés ont également été utilisés et des poly(thia)cycles ont été synthétisés. Cette fois-ci des régioisomères ont été observés et certains régioisomères ont été obtenus en un mélange de deux diastéréoisomères.

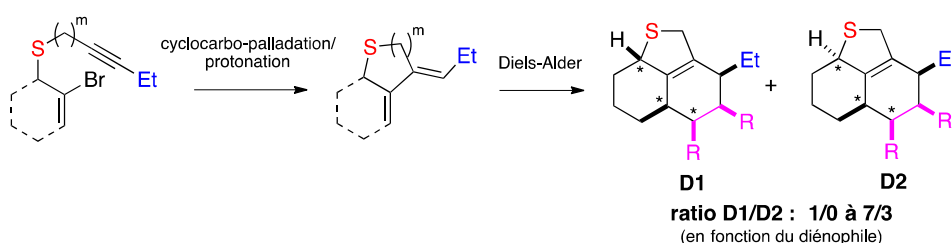


Schéma 109 : Exemples de cyclocarbo-palladation/réduction puis Diels-Alder

Des calculs théoriques basés sur la théorie DFT¹¹⁷ pourraient permettre de déterminer les états de transitions cycliques les plus stables dans la réaction de Diels-Alder et ainsi, expliquer pourquoi nous observons, au cours de nos réactions la formation majoritaire d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre. De plus, lors de l'utilisation de diénophiles non symétriques ces calculs pourraient également expliquer la régio-sélectivité.

La première perspective de ces travaux est de continuer le développement du domaine d'application des ces deux séquences réactionnelles (cyclocarbopalladation/couplage croisé et cyclocarbopalladation/protonation puis DA). Différents substrats soufrés de départ seront synthétisés afin d'étudier leurs effets sur la réaction notamment sur la diastéréosélectivité et différents partenaires de couplages seront également mis en réaction.

Pour finir nous envisageons d'appliquer les séquences domino pallado-catalysées développées à la synthèse de d'hétérocycles a 8 chaînons (schéma 110). A partir de substrats pré-organisés synthétisés au laboratoire portant un une triple liaison, les différentes séquences domino développées au laboratoire pourraient conduire à la synthèse de plusieurs nouvelles molécules hautement fonctionnalisées.

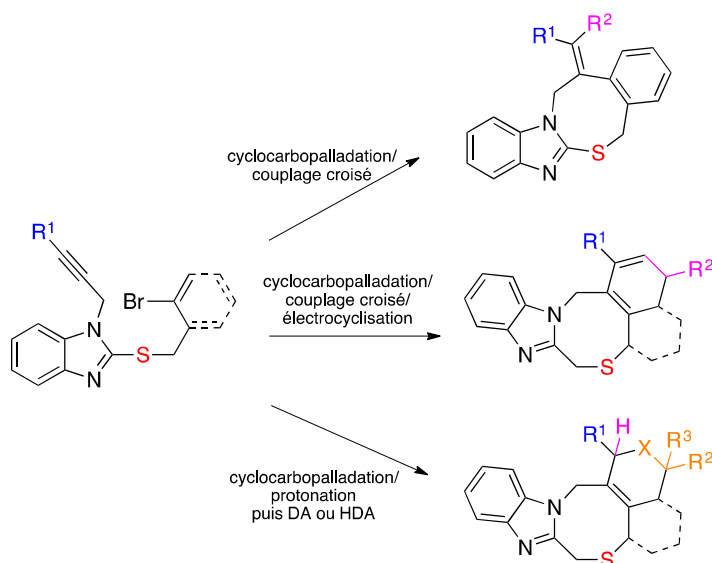


Schéma 110 : Synthèse d'hétérocycles a 8 chaînons via les différentes séquences domino

¹¹⁷ (a) Parr, R.G.; Yang, W. «Density Functional Theory», Oxford University Press, 1989. (b) Bartolotti, L.J. ; Flurchick, K. *Rev. Comput. Chem.*, **1996**, 7, 187. (c) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.*, **1996**, 7, 217. (d) Ziegler, T. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 651. (e) Baerends E.J. ; Gritsenko, O.V. *J. Phys. Chem.*, **1997**, 101, 5383. (f) Hohenberg P. ; Kohn, W. *Phys. Rev.*, **1964**, 136, B846. (g) Kohn W. ; Sham, L.J. *Phys. Rev.*, **1965**, 140, A1133.

Chapitre 3. Réactions domino induites par le cuivre

L'étude de la bibliographie effectuée dans le chapitre 1 a montré que des précurseurs soufrés tels que les isothiocyanates et les thiophénols ont été utilisés dans des stratégies de synthèse d'hétérocycles soufrés *via* des réactions domino ou tandem cupro-catalysées. Bien que les couplages oxydants au cuivre représentent un outil puissant en synthèse organique, permettant la formation de différentes liaisons en conditions douces, peu de réactions domino impliquent ce type de couplage. De plus, aucune d'entre elles n'impliquent une étape de cyclisation conduisant à des hétérocycles soufrés.¹¹⁸ Ainsi, nous avons envisagé d'utiliser ces couplages pour développer une réaction domino originale *via* un intermédiaire aryle thiocyanate, substrats jamais utilisés dans ces processus à notre connaissance. A ce but, les aryle thiocyanates seront synthétisés par une nouvelle méthode de S-cyanation de thiophénols, *via* un couplage oxydant au cuivre.

3.1. Synthèse des thiocyanates

3.1.1. Considérations bibliographiques

Les thiocyanates organiques (RSCN) sont des composés comportant dans leur structure un atome de soufre lié par une liaison simple à un substituant organique (R = alkyle, aryle...) et par une autre à une fonction nitrile. Ils représentent d'importants intermédiaires de synthèse pour accéder à différents composés soufrés (thiols, disulfures, sulfures...) et plusieurs molécules bioactives contiennent dans leurs structures une fonction thiocyanate. Les méthodes de synthèse, les réactivités et les applications de ces composés ont fait l'objet de plusieurs chapitres de livres et revues.¹¹⁹ Dans une revue récemment publiée par notre groupe, dans ce domaine,^{119e} nous avons sélectionné plusieurs exemples parmi les publications des 15 dernières années et mis en évidence les progrès obtenus dans la chimie de ces composés. Quelques exemples représentatifs de synthèse d'aryles thiocyanates seront rappelés ci-après.

Deux stratégies principales sont actuellement utilisées pour préparer ces composés : La première consiste à mettre en réaction différents substrats alkyles ou aryles ne contenant pas de soufre avec un agent de thiocyanation (schéma 111, voie 1). La seconde est basée sur la réaction d'un substrat portant un atome de soufre électrophile ou nucléophile avec un

¹¹⁸ (a) Li, J.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6124. (b) Zhai, L.; Li, Y.; Yin, J.; Jin, K.; Zhang, R.; Fu, X.; Duan, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10262. (c) Kim, J.; Stahl, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2448. (d) Multicomponent Reactions; Zhu, J., Bienayme, H., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (e) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. (f) Choudhury, L. H.; Parvin, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8213. (g) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.

¹¹⁹ a) R. G. Guy, *The chemistry of functional groups, Syntheses and Preparative Applications of Thiocyanates*, in *Inter-science*, ed. S. Patai, John Wiley, New York, 1977, ch. 18, p. 833. b) Wu, Y.-Q. *From Science of Synthesis*, 2005, 18, 17-63. c) Erian, A.W.; Sherif, S.M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*. d) K. Nikoofar, *Chem. Sci. Trans.*, **2013**, *2*, 691. e) Castanheiro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 494.

agent de cyanation (schéma 111, voie 2). Bien évidemment, différents agents de thiocyanation ou de cyanation nucléophiles ou électrophiles peuvent être utilisés. De plus, des espèces radicalaires peuvent aussi être générées et impliquées dans ces types de procédés.

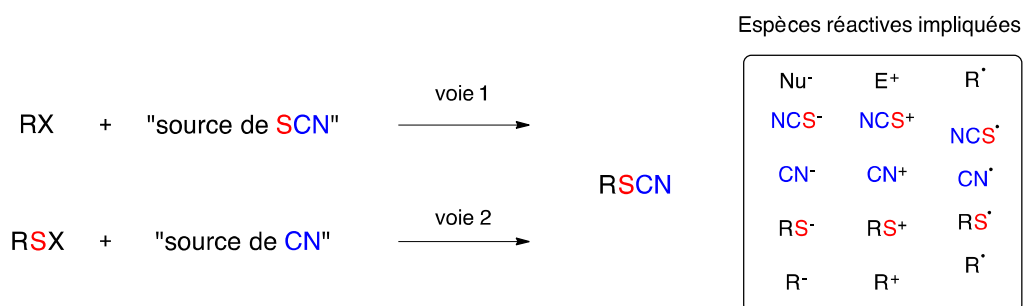
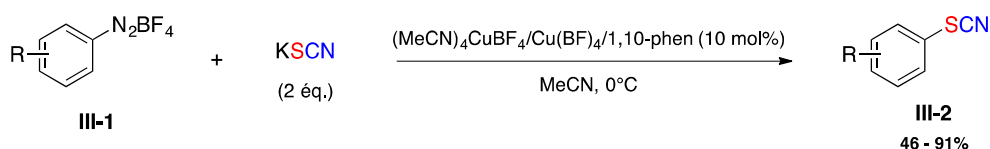


Schéma 111 : Méthodes de synthèse des thiocyanates

Thiocyanation

Différentes méthodes de synthèse de thiocyanate utilisent un agent de thiocyanation nucléophile. Beletskaya et coll. ont décrit une synthèse de thiocyanates aromatiques à partir de fluoroborates d'aryldiazonium **III-1** et de thiocyanate de potassium, utilisant un système catalytique Cu(I)/Cu(II)/ligand (schéma 112).¹²⁰ La réaction donne de meilleurs résultats lors de la présence d'un groupe électroattracteur (groupement Nitro) sur l'aromatique. Cependant, l'encombrement stérique à une grande influence sur le rendement des thiocyanates **III-2**. La présence d'un méthyle en *ortho* du fluoroborate de diazonium donne le plus faible rendement.



Scheme 112 : Synthèse d'aryles thiocyanates à partir de fluoroborates d'aryldiazonium

Une réaction de couplage croisé entre des acides boroniques **III-3** et le thiocyanate de potassium catalysée par du cuivre a été développée pour synthétiser des aryles thiocyanates **III-4** (schéma 113).¹²¹ La réaction est catalysée par le Cu(OAc)₂ en présence de 4-méthylpyridine jouant à la fois le rôle de ligand et de base, sous pression d'oxygène.

Plusieurs acides boroniques **III-3** substitués ont été transformés en aryles thiocyanates **III-4** sous ces conditions réactionnelles. Le rendement de la réaction est plus faible lorsqu'un substrat est substitué par un groupe fortement électroattracteur.

¹²⁰ Beletskaya, I.P. ; Sigeev, A. ; Peregudov A.S. ; Petrovskii, P.V. *Mendeleev Commun.*, **2006**, 5, 250.

¹²¹ N. Sun, H. Zhang, W. Mo, B. Hu, Z. Shen and X. Hu, *Synlett*, 2013, 1443

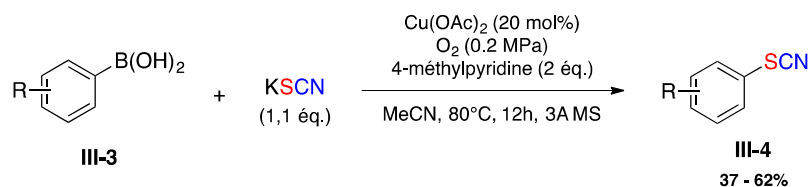


Schéma 113 : Synthèse d'aryles thiocyanates à partir d'acides boroniques

Des substrats soufrés ont également été utilisés dans la synthèse de thiocyanates avec des agents de cyanation.

S-cyanation

Des méthodes de cyanation du soufre, utilisant un agent de cyanation électrophile ou nucléophile ont permis la synthèse de plusieurs thiocyanates. Récemment, le TMS-CN a été utilisé dans une cyanation nucléophile oxydante de thiols **III-5** pour obtenir les thiocyanates désirés **III-6** avec d'excellents rendements (schéma 114).¹²² La synthèse débute par une oxydation du thiol pour former le disulfure correspondant suivie d'une addition nucléophile du cyanure sur un soufre du disulfure. Le nucléophile CN⁻ est généré, *in situ*, à l'aide de l'utilisation d'une quantité catalytique de fluorure de potassium.

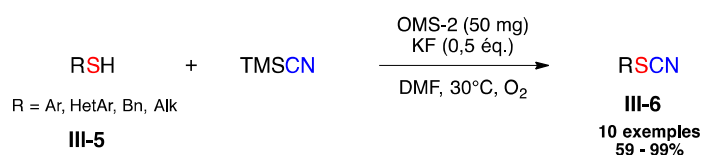


Schéma 114 : Synthèse de thiocyanates à partir de thiols ou thiophénols

Les 2-cyanopyridazine-3(2H)-ones **III-8**, préparées à partir des pyridazine-3(2H)-ones correspondantes et de BrCN, ont été employées comme agents de cyanation électrophiles de carbone, d'azote et de soufre nucléophile. Des thiocyanates aromatiques, hétéroaromatiques et homobenzyles ont été synthétisés avec de bons rendements (schéma 115).¹²³ La réaction a été effectuée dans l'eau en présence d'une quantité catalytique de dichlorure de zinc donnant lieu à une cyanation chimio-sélective de l'atome de soufre.

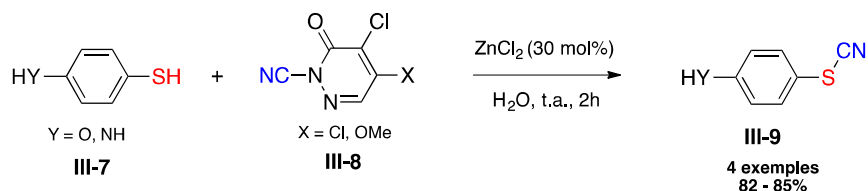


Schéma 115 : Cyanation de thiophenol avec une 2-cyanopyridazine-3(2H)-one

¹²² Yamaguchi, K. ; Sakagami, K. ; Miyamoto, Y. ; Jin X. ; Mizuno, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 9200.

¹²³ Kim, J.J. ; Kweon, D.H. ; Cho, S.D. ; Kim, H.K. ; Jung, E.Y. Lee, S.G. Falck J.R. ; Yoon, Y.J. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5889.

Notre stratégie

Bien que de nouvelles méthodes permettant la formation de thiocyanates aromatiques aient été développées, nous avons décidé de mettre en place une nouvelle synthèse de ces composés, plus difficiles d'accès que les alkyle thiocyanates, *via* un couplage oxydant au cuivre par l'utilisation de cyanure de cuivre (CuCN). Cet agent de cyanation est un composé stable à l'air, facile à manipuler (composé sous forme de poudre). De plus, le CuCN se présente sous une forme polymérique, ainsi il n'est pas soluble dans l'eau. C'est donc un agent de cyanation moins dangereux à manipuler que les agents plus traditionnels comme le KCN, NaCN, BrCN (formation de HCN plus difficile comparé aux autres sources de CN).

3.1.2. Couplages oxydants catalysés par le cuivre ; rappels bibliographiques

Le cuivre est un métal de transition introduit il y a plus d'un siècle par Ullman et Goldberg pour la formation de liaisons C-C, C-N et C-O.^{124,125} La chimie du cuivre est extrêmement riche car on peut facilement accéder à ces différents états d'oxydation (Cu^I, Cu^{II} et Cu^{III}) et mettre en place différents processus impliquant un transfert mono-électronique ou bi-électronique. Cela en fait un métal très utilisé en synthèse organique. Sa combinaison avec de l'oxygène moléculaire a permis un accroissement de la chimie du cuivre. L'oxydation du cuivre par l'oxygène est un processus facile, autorisant le passage aux états d'oxydation du cuivre les plus hauts (Cu^{II}, Cu^{III}). Ces derniers permettent différentes transformations comme l'élimination réductrice vers les états d'oxydations les plus bas (Cu⁰, Cu^I). Les couplages oxydants au cuivre ont donc permis la formation de nombreuses liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatomes.¹²⁶ En fonction de l'espèce de cuivre et des ligands employés, d'autres oxydants ont été utilisés, comme le PhI(OAc)₂, des peroxydes ou le TEMPO et ont permis le développement de différentes réactions.¹²⁷

De plus ce type de couplage permet de faire réagir deux espèces nucléophiles entre elles *via* une inversion de polarité (processus *umpolung*) d'un des deux nucléophiles (schéma 116). Par exemple, le nucléophile Nu¹ réagit avec le Cu^I pour donner après oxydation un complexe électrophile de Cu^{III}. Le deuxième nucléophile Nu² peut réagir avec ce sel de cuivre (III) électrophile créant un complexe organométallique reliant les deux nucléophiles engagés dans la réaction. Enfin, une élimination réductrice va former la liaison entre les deux réactifs de départ (Nu¹ et Nu²) et régénérer dans le milieu du Cu^I.

¹²⁴ (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211.

¹²⁵ Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691.

¹²⁶ Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.

¹²⁷ Zhua, X.; Chiba, S. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 4504.

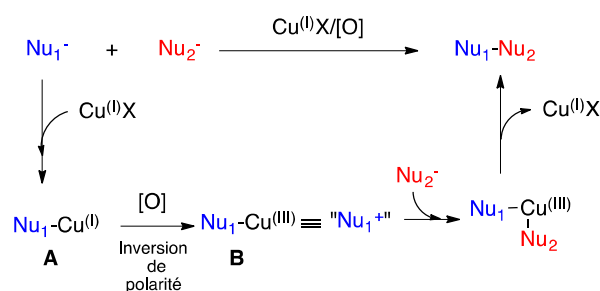


Schéma 116 : Réaction entre deux nucléophiles par couplage oxydant au cuivre

Un exemple de l'utilisation des couplages oxydants dans la conception de composés soufrés, se rapprochant de la stratégie que nous avons envisagée, est la méthode de formation de liaison C-S développée par Taniguchi (schéma 117).¹²⁸ La réaction entre l'espèce catalytique CuI, l'acide boronique et le disulfure **III-10** va permettre la synthèse de diaryle thioethers **III-11**. Dans cette réaction une espèce thiolate de cuivre **A** est formée et est oxydée dans le milieu pour donner, après réaction avec l'acide boronique, un complexe de cuivre (II) **C**. Une deuxième oxydation conduit à la synthèse du composé souhaité **III-11** et régénère le catalyseur. Une molécule de disulfure **III-10** va donner deux molécules de sulfures d'aryles **III-11**.

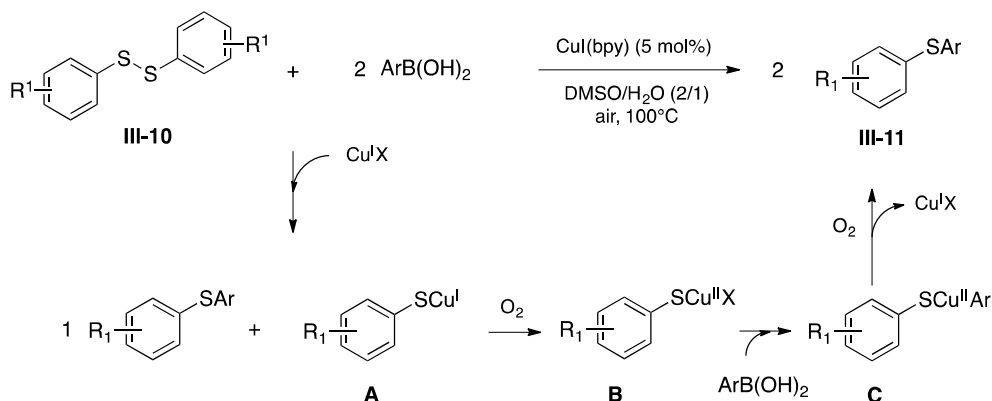


Schéma 117 : Synthèse de sulfures d'aryles par couplage oxydant au cuivre

De plus, le CuCN a déjà été utilisé comme source de cyanure pour la formation de liaisons C-CN et N-CN. La première réaction de cyanation d'halogénure d'aryle employant une quantité stoechiométrique de (CuCN) a été développée par Rosenmund et von Braun il y a plus d'un siècle.¹²⁹ Depuis de nombreuses améliorations ont été apportées permettant l'utilisation de conditions bien plus douces et notamment d'une quantité catalytique de cuivre.¹³⁰ Récemment, une méthode de cyanation, par couplage oxydant au cuivre, d'amines

¹²⁸ (a) Taniguchi, N. *Synlett* **2006**, 1351.

¹²⁹ (a) Rosenmund, K.W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 1749. (b) Rosenmund, K.W.; Harms, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 2226. (c) de Diesbach, H. *Helv. Chim. Acta* **1923**, 6, 539. (d) de Diesbach, H.; Schmidt, V.; Decker, E. *Helv. Chim. Acta* **1923**, 6, 548. (e) Newman, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2472. (f) Pongratz, A. *Monatsh. Chem.* **1927**, 48, 585.

¹³⁰ Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions: Part II.9. Copper-catalyzed cyanations of arylhalides and related compounds auteurs du chapitre Evano, G., Blanchard, N., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2014.

secondaires utilisant le CuCN comme source de cuivre et de cyanure a été développée au laboratoire. Cette réaction a permis la synthèse de nombreux cyanamides en 18h de réaction à température ambiante avec de bons rendements. Malheureusement, le groupe de Yang a publié, au moment de la soumission de l'article portant sur les travaux du laboratoire, la cyanation d'amines secondaires **III-12** via un couplage oxydant au cuivre effectué avec une quantité catalytique de CuBr₂ et deux équivalents de CuCN pour obtenir différents cyanamides **III-14** à 50°C en 12h de réaction (schéma 118).¹³¹

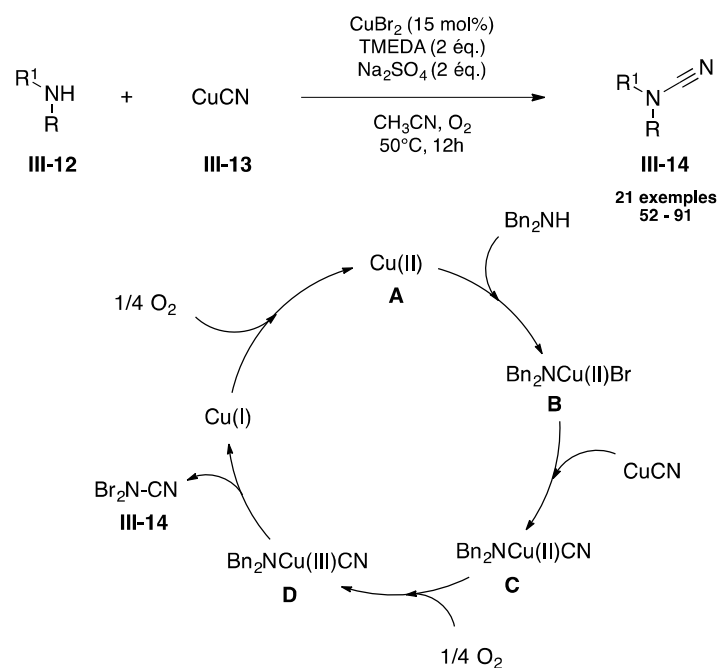


Schéma 118 : Synthèse de cyanamides

Dans la continuité des travaux du laboratoire sur la synthèse des cyanamides nous avons entrepris la synthèse d'aryle thiocyanates à partir de thiophénols *via* un couplage oxydant au cuivre en utilisant le CuCN comme source de cuivre et de cyanure. Au cours de nos travaux, nous avons encore une fois été en concurrence avec le groupe de Yang qui a publié, parallèlement à nos travaux, une méthode de synthèse d'aryle thiocyanates en utilisant de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme source de nitrile et un couplage oxydant au cuivre à partir de disulfures aromatiques **III-15** (schéma 119).¹³² La procédure emploie de l'oxygène comme oxydant et un disulfure alkyle et un benzyle ont aussi été testés et donnés les thiocyanates désirés **III-16** avec de bons rendements. Les auteurs ont proposé un mécanisme radicalaire débutant par une coupure homolytique du disulfure conduisant à la formation du thiolate de cuivre (II) **A**. Un radical **C** formé à partir de l'AIBN permet, après oxydation, la formation d'un radical CN **E** qui réagit par transfert monoélectronique avec

¹³¹ Teng, F.; Yu, J.T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *Chem. Comm.* **2014**, 50, 8412.

¹³² Teng, F.; Yu, J.T.; Yang, H.; Jiang Y.; Cheng, J. *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 12139.

PhSCu(II) fournissant un complexe de cuivre (III) qui par élimination réductrice donne le composé désiré **III-16**.

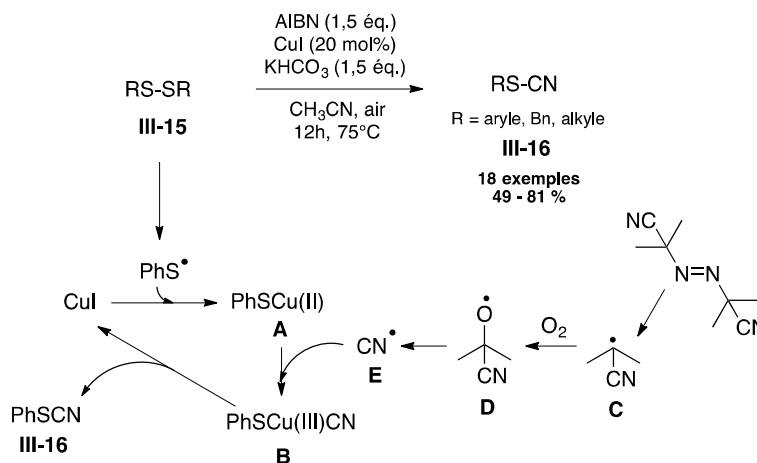


Schéma 119 : Formation de thiocyanates à partir d'AIBN et de disulfure

3.1.3. Résultats obtenus dans la synthèse des thiocyanates

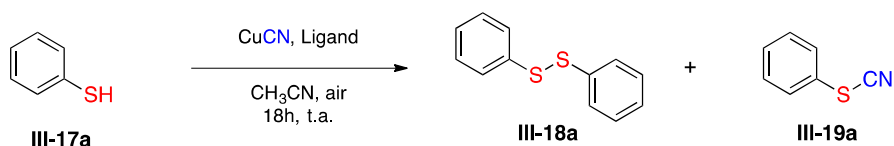
Optimisation

Les études préliminaires ont été effectuées à partir du thiophénol comme substrat modèle. La réaction a d'abord été effectuée avec 1 équivalent de CuCN. Le TMEDA, ligand classique dans les couplages oxydants au cuivre a été utilisé. De plus, la réaction a été menée réacteur ouvert pour que l'oxydation du cuivre puisse avoir lieu avec l'oxygène présent dans l'air. Dans l'acétonitrile à température ambiante, une conversion de 50% a été observée après une nuit de réaction, conversion qui n'augmente pas après 48h de réaction. Un équivalent de CuI a été ajouté à l'équivalent de CuCN pour essayer d'obtenir une conversion totale, mais le résultat n'a pas été amélioré. L'utilisation de deux équivalents de cyanure de cuivre a montré une conversion totale du produit de départ en thiocyanate avec un rendement de 94%.

Le ligand a ensuite été étudié afin d'observer son effet sur la réaction (tableau 11). Lors de l'utilisation d'un ligand bidentate, 2 équivalents ont été introduits alors que pour un ligand monodentate, 4 équivalents ont été employés.

Tout d'abord, nous avons souhaité déterminer si la présence d'un ligand était obligatoire pour la réaction. Le produit de départ **III-17a** a totalement été retrouvé après 18h de réaction sans ligand (tableau 11, entrée 1). Nous avons donc essayé plusieurs ligands. La triphénylphosphine (tableau 11, entrée 2), l'acétylacétone (tableau 11, entrée 3), la pyridine (tableau 11, entrée 4) et la 1,10-phénantroline (tableau 11, entrée 5) ont été testés. Une conversion totale du produit de départ **III-17a** a systématiquement été observée.

Cependant, le produit souhaité **III-19a** n'a jamais été formé. Le seul produit obtenu après 18h de réaction a été le disulfure **III-18a** issu de l'oxydation du thiophénol.



Entrée	Ligand	Conversion (%)	Ratio III-18a / III-19a	Rdt III-19a (%) ^(a)
1	-	0	-	-
2	PPh ₃	100	1/0	0
3	acétylacétone	100	1/0	0
4	Pyridine	100	1/0	0
5	1,10-phénantroline	100	1/0	0
6	<i>N</i> -méthylimidazole	100	54/46	25
7	TMEDA	100	0/1	94

(a) rendement en produit isolé

Tableau 11 : Optimisation du ligand du cuivre

Le *N*-méthylimidazole a été testé et a autorisé la réaction. Le phényle thiocyanate **III-19a** a été synthétisé avec un rendement de 25% avec un ratio disulfure/thiocyanate **III-18a**/**III-19a** de 54/46 (tableau 11, entrée 6). Nous avons observé précédemment que le tétraméthyléthylènediamine permet lui une conversion totale du thiophénol **III-17a** en thiocyanate **III-19a** avec un rendement de 94% (tableau 11, entrée 7). Une analyse GC/MS de la réaction, effectuée après 5 min a montré que le premier produit formé est le disulfure **III-18a**, certainement catalysé par les sels de cuivre. Il se transforme ensuite en thiocyanate désiré **III-19a**. Nous avons donc envisagé d'effectuer la réaction directement à partir du diphenyle disulfure, plus facile à manipuler que le thiophénol. Ceci a permis de former le thiocyanate **III-19a** avec un rendement de 88%, similaire à celui obtenu à partir du thiophénol. De plus, nous avons également décidé d'effectuer la synthèse de **III-19a** à partir du phényle thiolate de sodium, ce qui a accéléré considérablement la réaction, conduisant après 1h au thiocyanate avec un rendement de 92%.

L'étude de l'effet du solvant sur la cyanation à partir du disulfure a été également effectuée (figure 13). Plusieurs solvants ont été testés. Le toluène, le méthanol et le dioxane n'ont donné aucun résultat. Le disulfure de départ a systématiquement été retrouvé en fin de réaction.

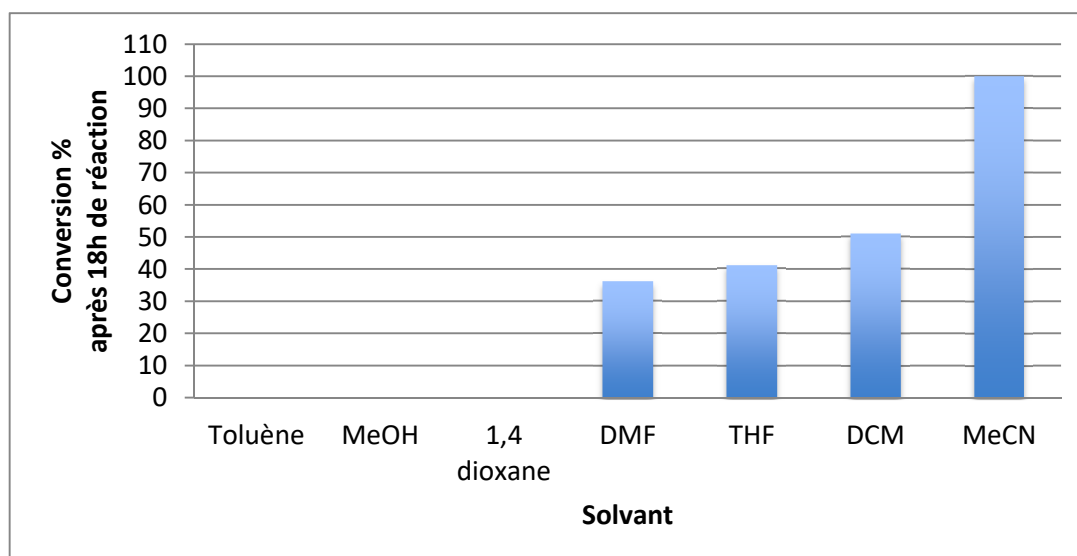


Figure 13 : Efficacité relative de la cyanation du disulfure dans différents solvants après 18h de réaction

Le DMF, THF et DCM ont permis la formation du thiocyanate **III-19a**. Cependant, une faible conversion a été observée dans les trois cas après 18h de réaction et des rendements modestes ont été obtenus (36, 41 et 51%, respectivement). Cependant, si la réaction est laissée plus longtemps, une conversion totale du produit de départ en phénylthiocyanate est observée, dans les trois cas. L'acétonitrile s'est avéré être le meilleur solvant. Le produit de départ est totalement converti après 18h de réaction et un rendement de 88% est obtenu.

Les conditions optimales emploient donc 1 équivalent de diaryle disulfure (ou 1 équivalent de thiophénol), 2 équivalents de CuCN par soufre, 2 équivalents de TMEDA par soufre dans de l'acétonitrile, sous atmosphère d'air (réacteur ouvert), pendant 18h, à température ambiante (schéma 120). Pour une molécule de disulfure engagée deux aryle thiocyanates sont formés.

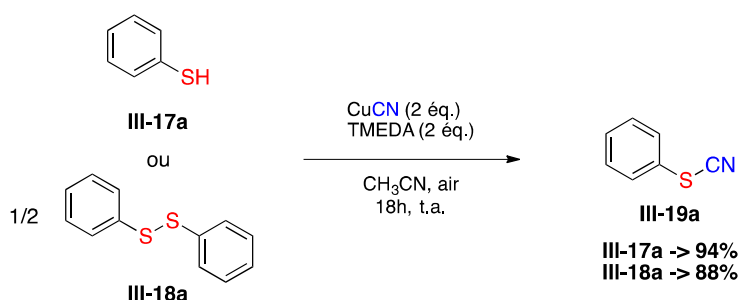


Schéma 120 : Conditions optimales de cyanation

Domaine d'application

Avec les conditions optimales en main, nous avons entrepris l'étude du domaine d'application de la réaction en utilisant différents disulfures substitués sur le noyau aromatique (figure 14). La conversion du produit de départ a été contrôlée après 18h de réaction par GC/MS.

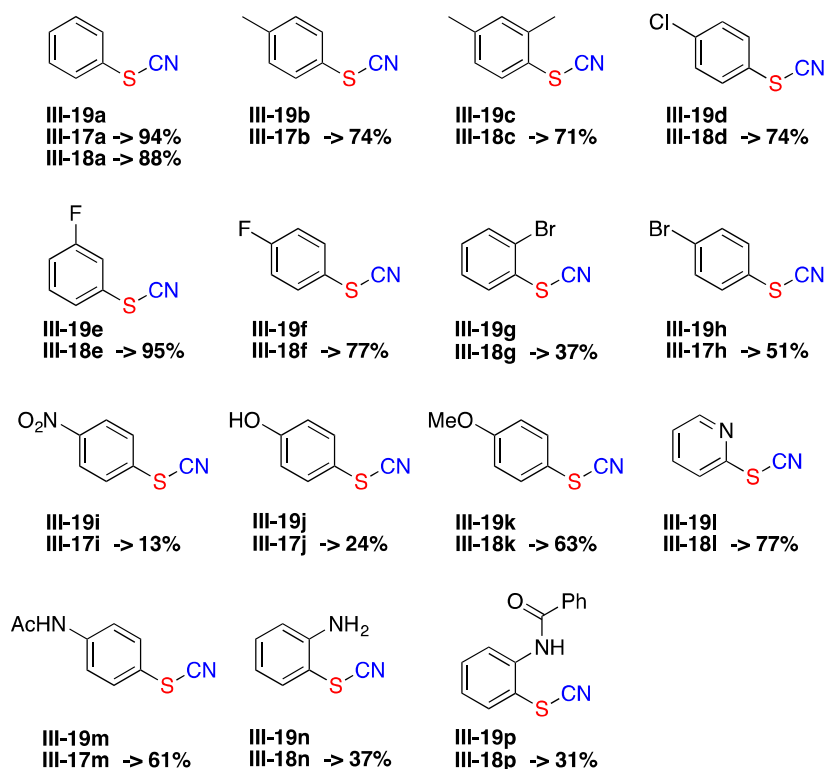


Figure 14 : Domaine d'application des thiocyanates

Plusieurs thiocyanates ont été synthétisés *via* l'utilisation de nos conditions à partir de divers thiophénols ou diaryle disulfures. Des thiocyanates substitués sur le noyau aromatique par des groupes méthyles (**III-19b** et **III-19c**) ont été obtenus avec de bons rendements, 74% et 71% respectivement. Différents diaryle disulfures ou thiophénols chlorés, fluorés et bromés **III-18d-g** et **III-17h** ont fourni les thiocyanates désirés **III-19d-h** avec des rendements allant jusqu'à 95% (pour **III-19e**). Les composés bromés (**III-18g** et **III-17h**) ont été les moins réactifs, le caractère inductif attracteur moins fort du brome, par rapport au chlore ou au fluor, pourrait être impliqué dans la diminution de l'efficacité de cette réaction. De plus, sa présence en ortho du soufre apporte un fort encombrement stérique. La présence d'un groupement fortement électroattracteur (groupe nitro **III-19i**) diminue considérablement le rendement de la réaction. Ainsi, le thiol **III-17i** a été transformé en thiocyanate **III-19i** avec un rendement de seulement 13% après une nuit de réaction à 80°C, tandis que l'on retrouve uniquement du disulfure lorsque la réaction est effectuée à température ambiante. La présence d'un groupe hydroxyle sur la molécule a nui à la réaction. Le *p*-hydroxyphénylthiocyanate **III-19j** a été obtenu avec un rendement de seulement 24%. Une compétition entre la cyanation de l'oxygène et celle du soufre pourrait expliquer ce mauvais résultat. Cependant, un essai de cyanation du phénol a été fait au laboratoire mais n'a montré aucun résultat. Le proton acide du phénol pourrait être une explication à ce faible rendement. Le dérivé méthoxylé correspondant **III-18k** à lui permis la synthèse du thiocyanate **III-19k** avec un rendement satisfaisant de 63%. Lors de l'étude

d'optimisation des conditions réactionnelles, la pyridine a montrée une faible activité en tant que ligand du cuivre. Ainsi, un substrat pyridine **III-18l**, pouvant tout de même lier le cuivre et nuire à la réaction, a été mis en réaction et a efficacement été converti en son équivalent thiocyanate **III-19l** avec un bon rendement de 77%.

La présence d'un groupe amide en *para* ne nuit pas à la réaction. Le thiol **III-17m** a été transformé en thiocyanate **III-19m** avec un rendement de 61%. Ce résultat montre que notre cyanation se fait sélectivement sur le soufre par rapport à une aniline.

Il est intéressant de noter que la présence d'une fonction aniline **III-18n** ou benzamide **III-18p** en *ortho* sur le disulfure de départ diminue le rendement de la réaction. Les composés thiocyanates correspondants (**III-19n** et **III-19p**) sont obtenus respectivement avec des rendements de 37 et 31%. Cependant, une réaction secondaire est observée et explique ces faibles rendements (schéma 121). Après une heure de réaction le thiocyanate **III-19n** attendu a été obtenu en mélange avec l'aminobenzothiazole **III-20n**, avec un ratio de 1/1. Le composé **III-20n** est issu de la cyclisation intramoléculaire de l'aniline sur le carbone de la fonction thiocyanate.

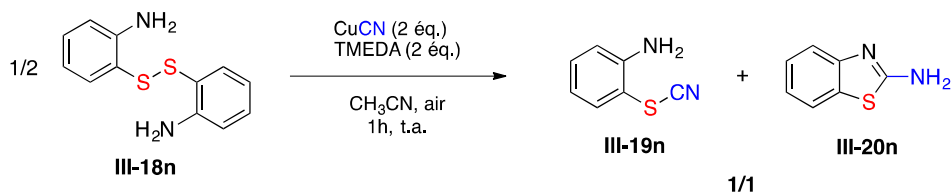


Schéma 121 : Formation du benzothiazole

Cette cyclisation a également été observée lors de l'utilisation de disulfure présentant d'autres fonctions nucléophiles sur la position *ortho* par rapport au soufre (schéma 122). L'utilisation d'un diaryle disulfure présentant une aniline fonctionnalisée (**III-18p** et **III-18q**) induit la formation de plusieurs produits. En 1h de réaction à température ambiante, le 2,2'-dibenzamide disulfure **III-18p** donne lieu à la synthèse de trois composés différents. Le thiocyanate attendu **III-19p** est formé en mélange avec deux autres produits issus de la cyclisation intramoléculaire de l'anilide sur le carbone du SCN. L'aminobenzothiazole **III-20n** est synthétisé en mélange équimolaire avec le produit **III-21p**, fonctionnalisé sur les deux azotes du squelette iminobenzothiazole (schéma 122, équation 1). Le 2,2'-ditosylaniline disulfure **III-18q** est également engagé dans les conditions de cyanation. L'aminobenzothiazole **III-20n** est obtenu en mélange avec le composé **III-21q** également fonctionnalisé sur les deux azotes du squelette iminobenzothiazole (schéma 122, équation 2) et dont la structure a été confirmée par un cliché RX (figure 15). Ces deux produits **III-21p** et

III-21q sont certainement issus d'un transfert des groupes benzoyle et tosylé, présents sur le disulfure de départ, après cyclisation intramoléculaire.

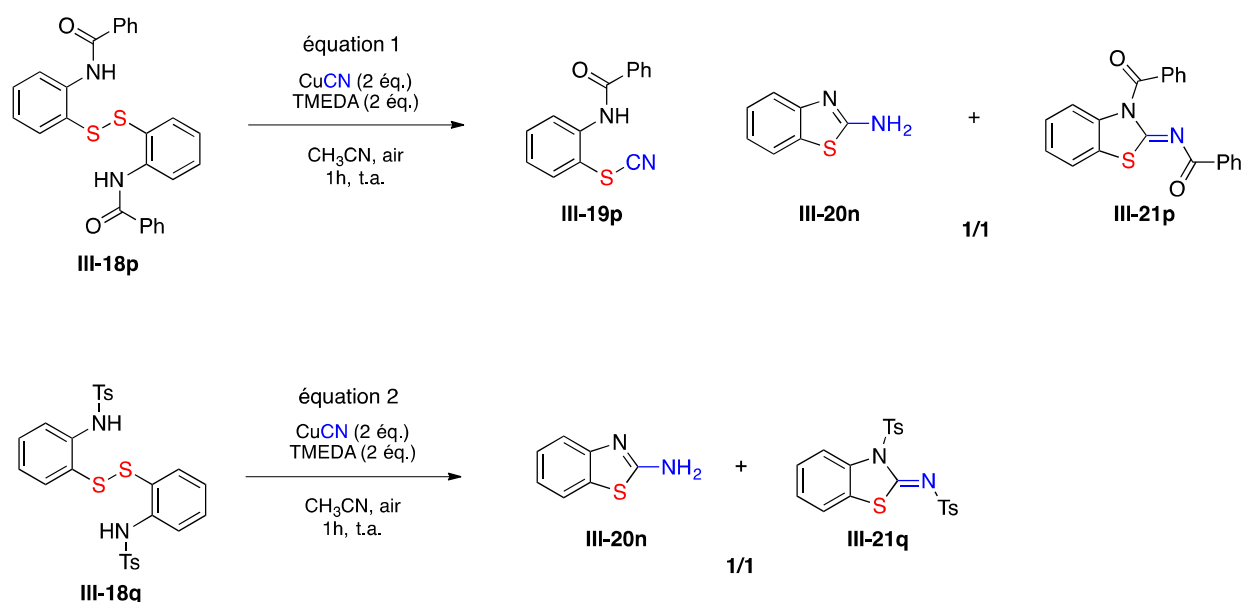


Schéma 122 : Formation des composés cycliques polyfonctionnalisés

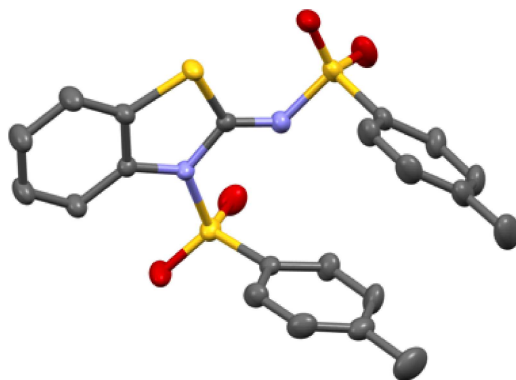


Figure 15 : Cliché RX du produit III-21q

En se basant sur des observations expérimentales et des études mécanistiques faites sur la chimie du cuivre et reportées dans la littérature,^{133,134} nous avons proposé un mécanisme pour cette cyanation de thiophénols ou diaryle disulfures (schéma 123). Ce mécanisme débute par l'oxydation immédiate du thiophénol **III-17a** en disulfure **III-18a** certainement catalysée par les sels de cuivre. Cette transformation a été observée après 5min par GC/MS. Une addition oxydante du cuivre dans la liaison S-S permettrait ensuite la formation du complexe de Cu^{III} **A** qui par élimination réductrice conduit à la formation du

¹³³ Beletskaya, I.P. ; Ananikov, V.P. ; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

¹³⁴ (a) Savarin, C. ; Srogl, J. ; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309. (b) Varela-Álvarez, A. ; Liebeskind, L.S. ; Musaev, D.G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7958. (c) Chen, C. ; Weng, Z. ; Hartwig, J.F. *Organometallics* **2012**, *31*, 8031. (d) Taniguchi, N. ; Onami, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 915.

composé souhaité **III-19a** et du thiolate de Cu^I **B**. Sous conditions aérobies, le thiolate de Cu^I formerait le disulfure **III-18a** en même temps que de l'oxyde de cuivre (une poudre noire est observée). Ce disulfure est ensuite réengagé dans la réaction pour donner lieu à la formation du thiocyanate.

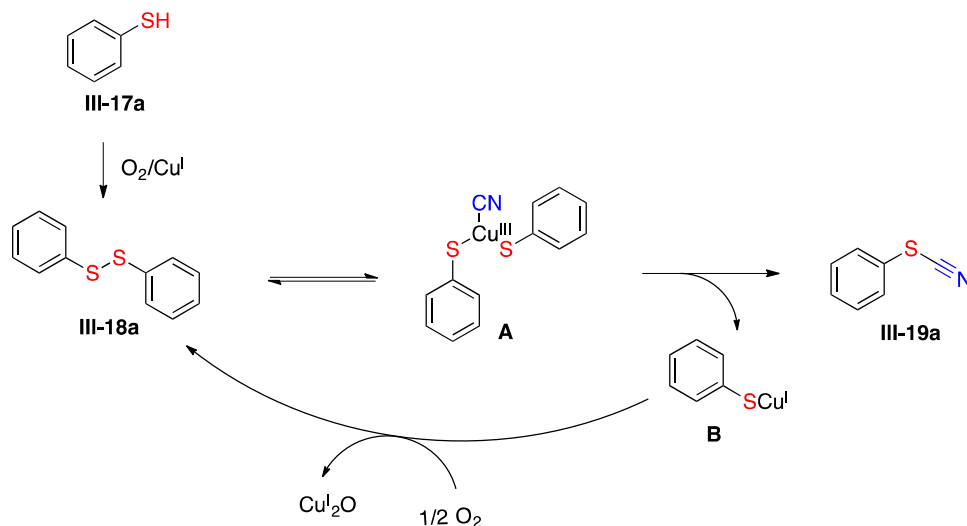


Schéma 123 : Mécanisme de cyanation

En résumé, nous avons développé une nouvelle réaction de cyanation de thiophénols ou de diaryle disulfures *via* un couplage oxydant au cuivre avec du CuCN , aussi utilisé comme source de cyanure. Au long de cette étude nous avons observé la synthèse d'hétérocycles soufrés/azotés par formation du thiocyanate suivie d'une cyclisation intramoléculaire de l'amine, présente en *ortho*, sur le disulfure de départ. A partir de ces résultats, nous avons décidé d'appliquer cette *S*-cyanation à la conception d'une réaction domino pour construire des hétérocycles soufrés.

3.2. Application des thiocyanates à la synthèse d'hétérocycles

3.2.1. Considérations bibliographiques

Thiocyanates en synthèse organique

Comme nous l'avons précisé précédemment, les thiocyanates représentent d'importants intermédiaires de synthèse pour accéder à différents produits soufrés (thiols, disulfures, sulfures...).¹¹⁹ Ces composés ont également été utilisés en tant que précurseurs ou intermédiaires dans la conception d'hétérocycles. Des méthodes décrites dans la littérature ont été sélectionnées et mises en évidence dans la récente revue portant sur la synthèse et l'application des thiocyanates publiée par notre groupe.^{119e} Quelques exemples significatifs sont rappelés-ici.

Grâce à la polarisation spécifique de la fonction nitrile enrichie en électrons, les thiocyanates représentent des bons partenaires dans des réactions de cycloaddition, conduisant ainsi à des hétérocycles diversement substitués. L'éthyle thiocyanate **III-23** a été engagé en tant que partenaire dans une réaction de cycloaddition [2+2+2], catalysée par un complexe de ruthénium avec le 1,6 diyne **III-22**. Cette réaction a permis d'obtenir la pyridine bicyclique **III-24** portant sur la position 2 un groupe éthylsulfanyle, avec un rendement de 53% (schéma 124).¹³⁵

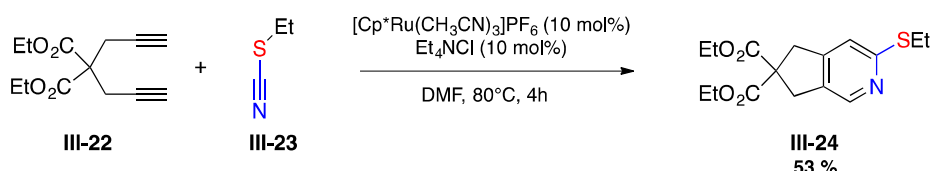


Schéma 124 : Utilisation d'un thiocyanate en réaction de cycloaddition [2+2+2]

Le groupe de Sharpless a développé une réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire, induite thermiquement, entre une fonction azoture et une fonction thiocyanate. Ce processus donne lieu à la synthèse rapide et efficace de tétrazoles fusionnés à des hétérocycles soufrés **III-26** (schéma 125).¹³⁶

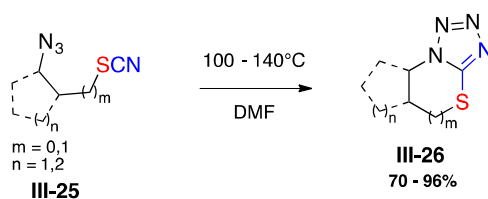


Schéma 125 : Cycloaddition [2+3] intramoléculaire entre un thiocyanate et un azoture

L'atome de soufre de la fonction thiocyanate présente un caractère électrophile, il peut ainsi réagir avec un nucléophile, par le départ du nitrile qui joue le rôle de groupe partant. En introduisant la fonction thiocyanate sur un substrat portant un nucléophile sur une position appropriée, cette réaction peut avoir lieu en intramoléculaire. Elle a notamment été intégrée dans plusieurs processus domino permettant la construction d'hétérocycles soufrés. Par exemple, le groupe de Xi a développé une séquence domino impliquant une thiocyanation suivie d'une cyclisation intramoléculaire par attaque du nucléophile azoté sur le soufre électrophile, conduisant à des Benzisothiazol-3(2*H*)-one **III-28** avec des rendements modérés (schéma 125).¹³⁷

¹³⁵ Varela, J.A. ; Castedo L. ; Saá, C. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8595.

¹³⁶ Demko Z.P. ; Sharpless, K.B. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4091.

¹³⁷ Wang, F. ; Chen, C. ; Deng G. ; Xi, C. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4148.

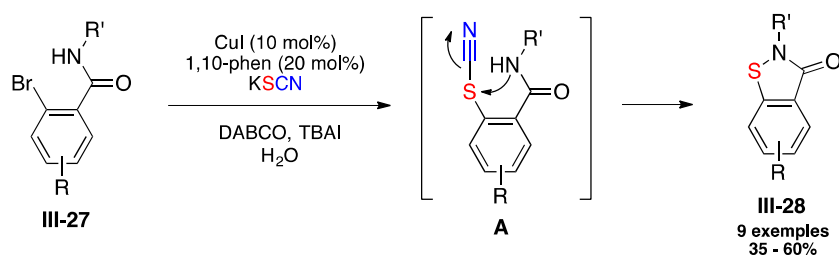


Schéma 126 : Réaction domino impliquant un thiocyanate comme intermédiaire

Du fait de leurs importances pharmaceutiques, les 2-aminobenzothiazoles représentent une classe majeure d'hétérocycles. Ces motifs peuvent être trouvés dans des molécules utilisées pour traiter le diabète, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et des infections virales (voir chap I partie I.2.1.2.). Un exemple représentatif est le Riluzole (chap I) utilisé comme traitement pour la sclérose latérale amyotrophique. Ainsi, ces hétérocycles attirent une grande attention et de nombreuses synthèses ont été développées.¹³⁸ Par exemple, Deshmukh et coll. ont reporté la synthèse de 2-aminobenzothiazoles par une réaction entre une aniline et le thiocyanate de potassium en présence d'acide acétique et de dibromure (schéma 127).¹³⁹ Après 3h de réaction à 10°C, plusieurs aminobenzothiazoles ont été obtenus avec des rendements allant de 54 à 66%.

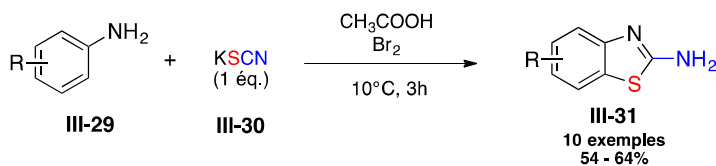


Schéma 127 : Synthèse d'aminobenzothiazole en utilisant un thiocyanate

Couplages oxydants au cuivre appliqués à des réactions multicomposantes

Les couplages oxydants au cuivre ont été introduits dans le développement de quelques réactions domino multicomposantes.¹⁴⁰ Un exemple est la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques **III-32** (schéma 128).¹⁴¹ En mettant en réaction du trifluoroacétate de sodium, du soufre élémentaire et un acide boronique **III-32** (réaction tri-composante), les auteurs ont effectué la synthèse de trifluorométhylaryle thioéthers **III-33**, composés utilisés comme produits pharmaceutiques et en agrochimie.¹⁴² Tout d'abord la réaction entre le catalyseur de cuivre(I) et le soufre élémentaire génère *in situ* un complexe de cuivre(I) disulfure **A** engagé dans une réaction avec l'acide boronique pour former un thiolate de cuivre(I) **B**. Ce thiolate réagit ensuite avec le trifluorométhyle nucléophile, formé à partir de

¹³⁸ Prajapati, N.P. ; Vekariya, R.H. ; Borad, M.A. ; Patel, H.D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 60176.

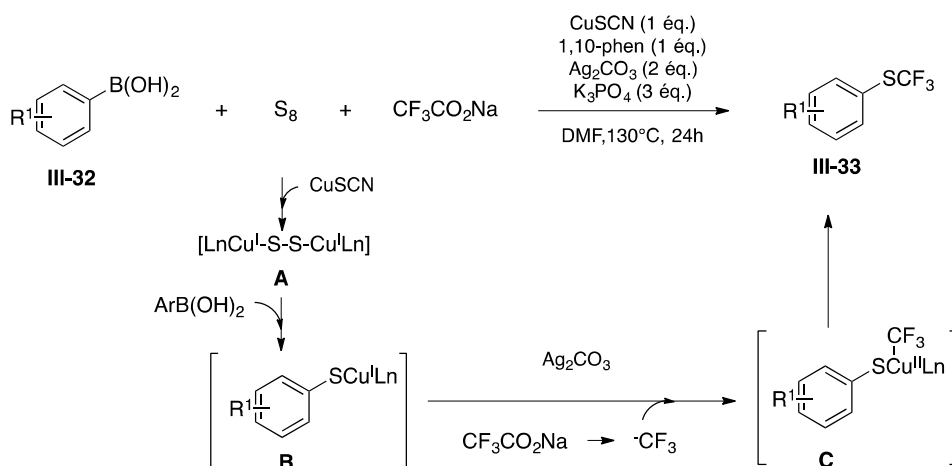
¹³⁹ Deshmukh, R. ; Thakur, A.S. ; Jha, A.K. ; Deshmukh, R. *Int. J. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 329.

¹⁴⁰ (a) Multicomponent Reactions; Zhu, J., Bienayme, H., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. (c) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (d) Li, J.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6124. (e) Kim, J.; Stahl, S. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 2448.

¹⁴¹ Zhai, L.; Li, Y.; Yin, J.; Jin, K.; Zhang, R.; Fu, X.; Duan, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10262.

¹⁴² (a) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525. (b) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *36*, 827.

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$ par élimination de CO_2 , pour donner les composés souhaités **III-33** avec des rendements modérés. Les auteurs proposent que le complexe de cuivre(II) **C** subit une élimination réductrice pour donner le composé souhaité.



Scheme 128 : Utilisation du cuivre pour une réaction tri-composante

Jusqu'à présent, aucune de ces réactions multicomposantes catalysées par le cuivre en présence d'oxydant n'incluent une étape de cyclisation, conduisant à la synthèse de molécules polycycliques. Ainsi, l'introduction d'un couplage oxydant au cuivre comme étape clé dans une réaction multicomposante pourrait compléter les approches domino induites par ces couplages et permettre un accès rapide et efficace à des structures cycliques et hétérocycliques. C'est pourquoi, nous avons décidé d'étendre notre réaction de *S*-cyanation, effectuée par un couplage oxydant au cuivre, à la conception de molécules hétérocycliques.

3.2.2. Stratégie d'application de la *S*-cyanation envisagée

Pour appliquer et étendre notre stratégie de synthèse des thiocyanates à la conception d'hétérocycles soufrés, nous avons envisagé que notre *S*-cyanation pourrait être intégrée dans une séquence domino tricomposante induite par le couplage oxydant au cuivre à partir d'un diaryle disulfure, portant sur la position *ortho* une aniline. Ce processus permettant la cyanation sélective de l'atome de soufre par rapport à l'azote, sans protection préalable, conduirait à la formation *in situ* d'un thiocyanate. Une cyclisation intramoléculaire de l'aniline sur le carbone du thiocyanate pourrait alors avoir lieu et la présence, dans le mélange réactionnel, d'un électrophile permettrait la fonctionnalisation de l'azote exocyclique formé par la cyclisation précédente (schéma 129). De plus, cette réaction présente plusieurs challenges. L'aniline pourrait subir une di-acylation de part la présence d'un chlorure d'acide dans le milieu. Cette di-acylation nuirait à la réaction car la cyclisation intramoléculaire n'aurait alors pas lieu. Une réaction directe entre le chlorure d'acide et le CuCN pourrait

également avoir lieu et donc empêcher la cyanation du soufre,¹⁴³ étape clé de cette réaction domino. Les conditions devront donc permettre d'éviter ces réactions secondaires. L'utilisation de différents diaryle disulfures commerciaux et des électrophiles conduirait à la synthèse d'aminobenzothiazoles diversement substitués.

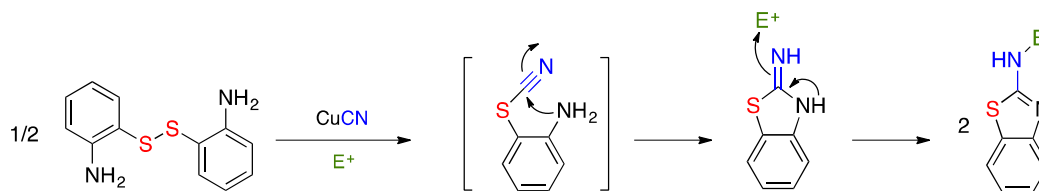


Schéma 129 : Stratégie envisagée

3.2.3. Résultats de la réaction tri-composante

Tout d'abord, pour intégrer l'étape de S-cyanation dans la synthèse d'aminobenzothiazoles, nous avons décidé de reprendre la réaction impliquant le 2,2'-diamino disulfure **III-18n** et le CuCN (voir schéma 121). Nous avons optimisé cette réaction pour n'obtenir que le 2-aminobenzothiazole **III-20n** (transformer toute la quantité de thiocyanate formé par la cyanation en 2-aminobenzothiazole). Nous avons d'abord augmenté la température. La réaction a été conduite à 60°C (schéma 130). Après 1h de réaction une conversion totale de disulfure a été observée et le thiocyanate n'est pas retrouvé en fin de réaction. Le 2-aminobenzothiazole **III-20n** est obtenu avec un rendement convenable de 57%. Une réaction plus longue conduit à la dégradation de l'aminobenzothiazole nouvellement formé et ainsi à une diminution du rendement.

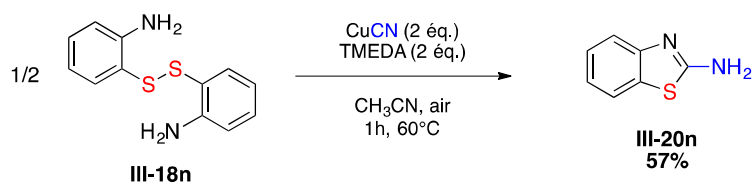


Schéma 130 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole

Cette réaction a permis de confirmer l'approche envisagée pour synthétiser les 2-aminobenzothiazoles. Dans un deuxième temps, la réaction domino tri-composante de cyanation/cyclisation/N-fonctionnalisation a été examinée en ajoutant dans la réaction un chlorure d'acide pour fonctionnaliser l'azote exocyclique. Une réaction mettant en jeu le disulfure **III-18n**, le CuCN et le chlorure de benzoyle a été effectuée (schéma 131). Cette fois-ci, une conversion totale du disulfure en 2-aminobenzothiazole attendu **III-34n**, a été observée après 3h de réaction. Cette réaction domino tri-composante a donc permis la synthèse d'un 2-aminobenzothiazole fonctionnalisé **III-34n** avec un bon rendement de 73%. Comparée à la réaction sans chlorure d'acide (schéma 130), cette réaction peut être

¹⁴³ Santelli, M.; El Abed, D.; Jellal, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1199.

effectuée à température ambiante, mais 7h de réaction sont nécessaires pour une conversion totale et un rendement similaire.

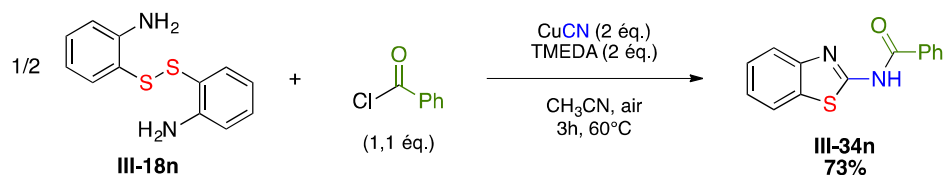
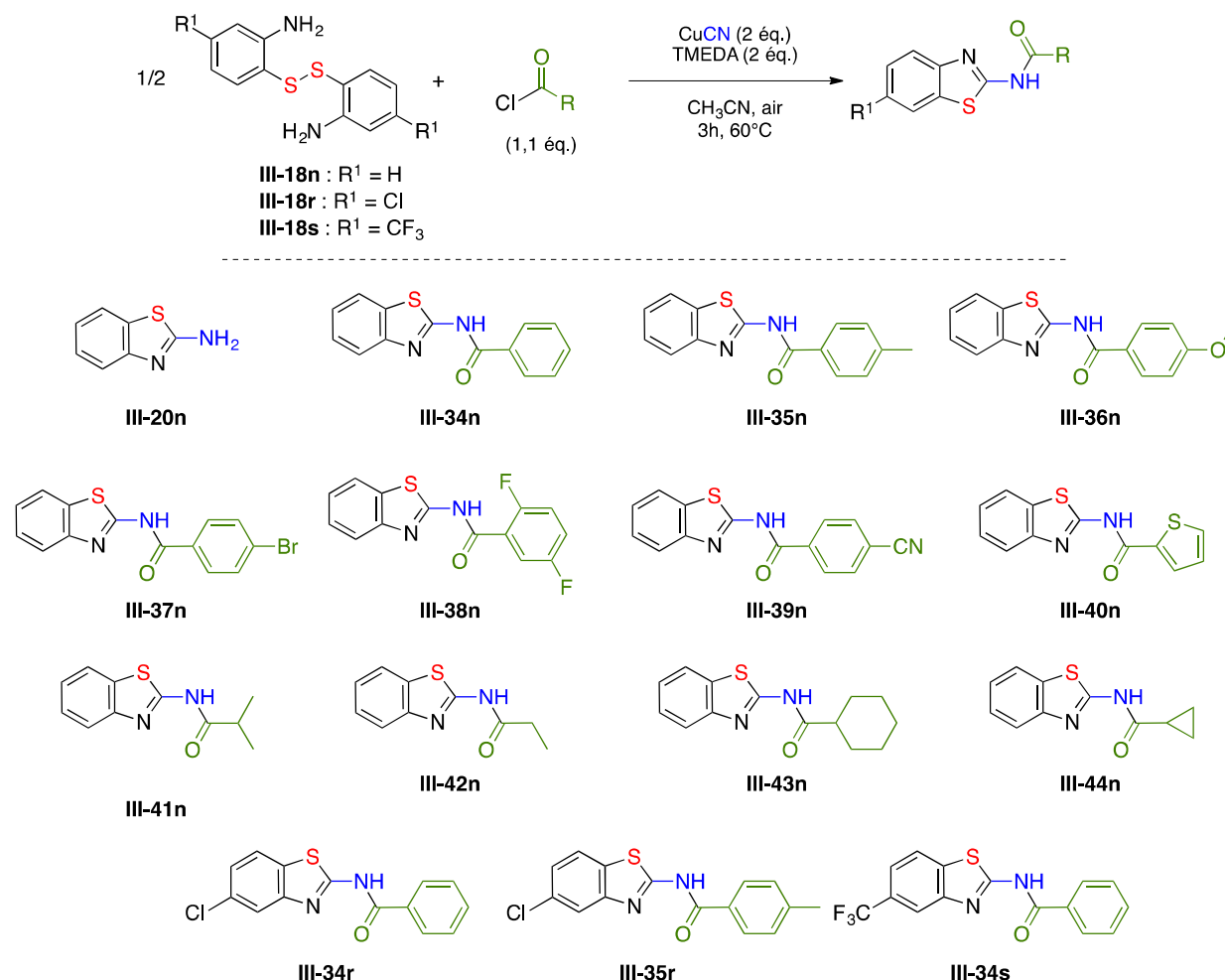


Schéma 131 : Réaction domino tri-composante

Pour généraliser cette réaction, différents diaryle disulfures et chlorures d'acides ont été testés (tableau 12).

Plusieurs chlorures de benzoyles portant des substituants *p*-Me, *p*-OMe, *p*-Br et le 2,5-difluoro sur l'aromatique ont été utilisés et ont fourni, respectivement, les composés **III-34n** à **III-38n** avec de bons rendements (61-80%) (tableau 12, entrées 2 à 6). Il a été possible d'obtenir des monocristaux du composé **III-38n** et de confirmer sa structure par analyse de diffraction RX (figure 16). Ensuite, un chlorure d'acide possédant un groupe électroattracteur, le chlorure *p*-cyanobenzoyl a donné l'aminobenzothiazole correspondant **III-39n** avec un rendement plus faible de 37% (tableau 12, entrée 7).



Entrée	substrat	R	produit	Rdt (%)
1	III-18n	-	III-20n	57
2	III-18n	Ph	III-34n	70
3	III-18n	4-MeC ₆ H ₄	III-35n	82
4	III-18n	4-OMeC ₆ H ₄	III-36n	72
5	III-18n	4-BrC ₆ H ₄	III-37n	61
6	III-18n	2,5-(F) ₂ C ₆ H ₃	III-38n	80
7	III-18n	4-CNC ₆ H ₄	III-39n	37
8	III-18n	2-thienyl	III-40n	45
9	III-18n	<i>i</i> -Pr	III-41n	77
10	III-18n	Et	III-42n	76
11	III-18n	cyclohexane	III-43n	60
12	III-18n	cyclopropyle	III-44n	60
13	III-18r	Ph	III-34r	69
14	III-18r	Ph	III-35r	86
15	III-18s	Ph	III-34s	93

Tableau 12 : Domaine d'application de la réaction domino tri-composante

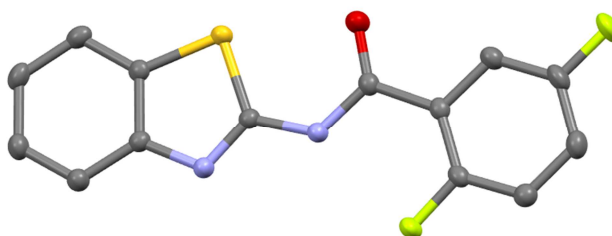


Figure 16 : Cliché RX de III-38n

L'utilisation d'un chlorure d'acide hétérocyclique (chlorure de thiophène-2-carbonyl) permet la formation de l'aminobenzothiazole **III-40n** avec un rendement moyen de 47% (tableau 12, entrée 8). Il est également possible d'utiliser des chlorures d'acides aliphatiques acycliques ou cycliques pour synthétiser des aminobenzothiazoles (**III-41n** à **III-44n**) avec de bons rendements (60-77%) (tableau 12, entrées 9 à 12). La réaction a ensuite été étendue à des substrats substitués sur le cycle aromatique (*p*-chloro **III-18r**, *p*-CF₃ **III-18s**). Ces composés mis en réaction avec des chlorures de benzoyles ont conduit à la formation d'aminobenzothiazoles **III-34r**, **III-35r** et **III-34s** avec de bons rendements (69-93%) (tableau 12, entrées 13 à 15).

Deux cas particuliers ont été identifiés pendant le développement du domaine d'application de la méthode (schéma 132). Le substrat **III-18n** cyané en présence de méthyle 5-chloro-5-oxopentanoate utilisé comme électrophile, conduit à la formation de l'aminobenzothiazole désiré **III-45n** avec un rendement de 48%. Un composé secondaire, le dérivé benzothiazine **III-46n** est également obtenu dans la réaction et isolé avec un rendement de 32%. Ce produit est le résultat de l'addition de l'aniline sur le chlorure d'acide pour donner l'intermédiaire **A** suivie d'une cyclisation, induite par un couplage oxydant au cuivre, du soufre nucléophile sur la position α du carbonyle de l'amide formée (schéma 133).¹⁴⁴ La fonction nitrile n'est pas incorporée dans la molécule.

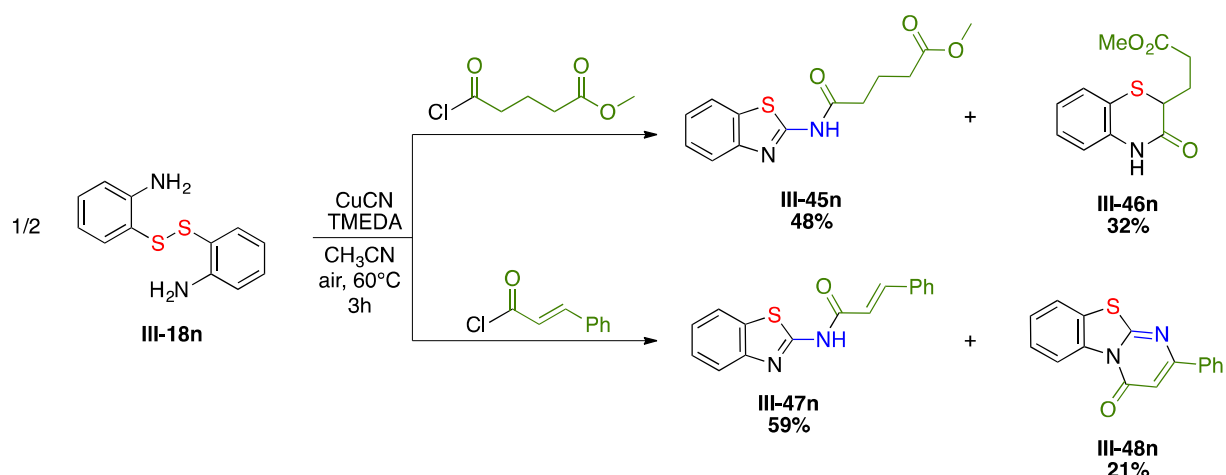
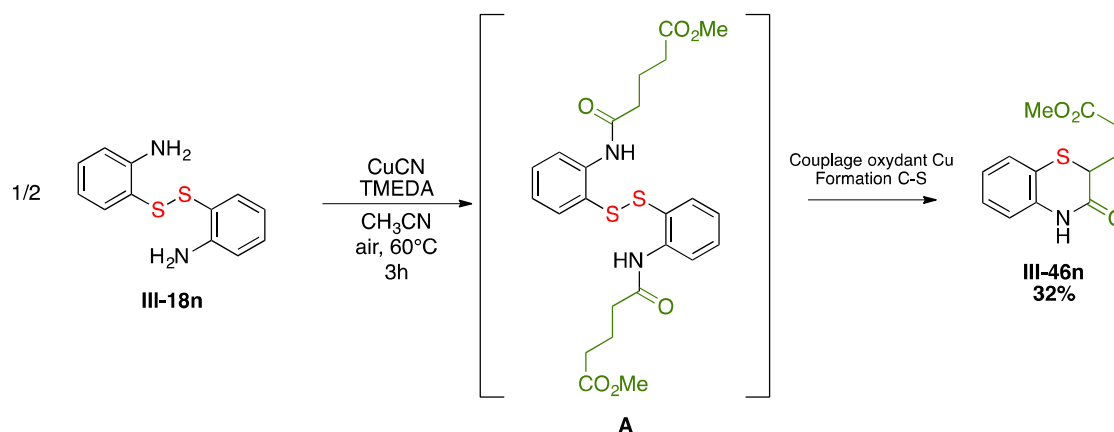


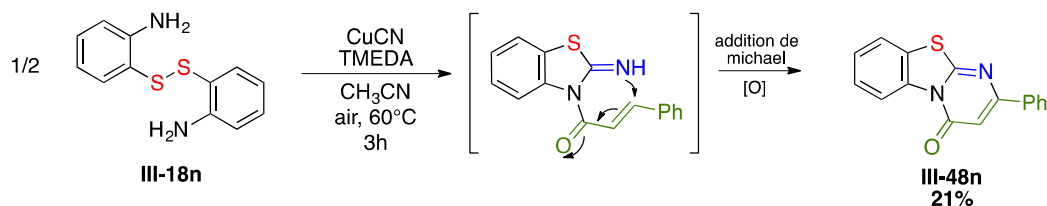
Schéma 132 : Réaction tri-composante menant à des produits secondaires

Schéma 133 : Formation de **III-46n**

Le deuxième cas particulier est observé avec le chlorure de cinnamoyl comme électrophile. Le produit attendu **III-47n** est synthétisé avec un rendement de 59% (schéma 132) et le produit secondaire tricyclique **III-48n** issu de l'addition 1,4 de type Michael de

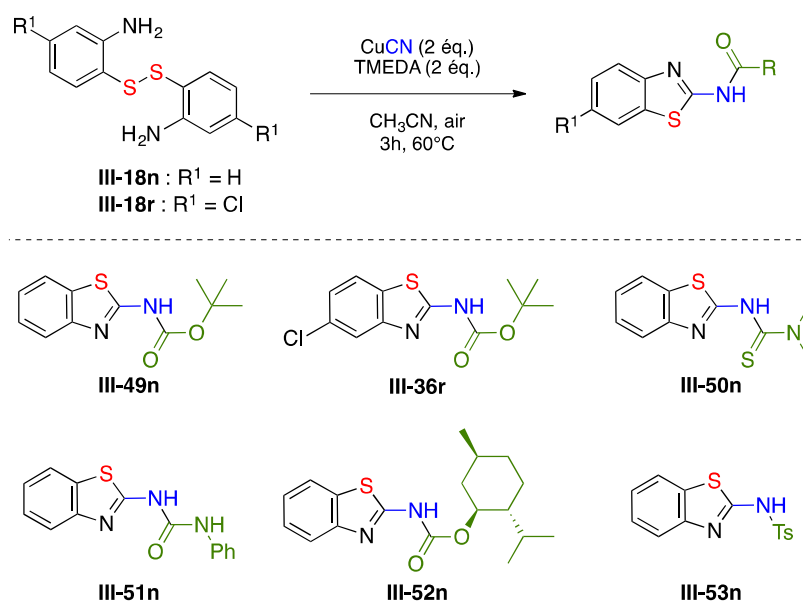
¹⁴⁴ Zou, L.H. ; Priebbenow, D.L. ; Wang, L. ; Mottweiler, J. ; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2558.

l'azote exocyclique formé (par cyclisation intramoléculaire) sur la double liaison du cinnamoyle, suivie d'une oxydation dans les conditions réactionnels (schéma 134).



Scheme 134 : Formation de III-48n

Pour élargir le domaine d'application de cette réaction tri-composante, d'autres types d'électrophiles ont été utilisés (tableau 13).



Entrée	substrat	EX	produit	Rdt (%)
1	III-18n	Boc ₂ O	III-49n	71 ^a
2	III-18r	Boc ₂ O	III-36r	65 ^a
3	III-18n	Me ₂ NC(S)Cl	III-50n	37
4	III-18n	PhNCO	III-51n	55
5	III-18n	L-menthylOC(O)Cl	III-52n	50
6	III-18n	TsCl	III-53n	0

^a ajout de 20% de DMAP

Tableau 13 : Utilisation d'autres types d'électrophiles

Tout d'abord, le di-tert-butyl dicarbonate (Boc₂O) a été employé pour obtenir le 2-aminobenzothiazole substitué par une fonction carbamate sur l'azote exocyclique **III-49n**. Premièrement, la réaction a donné le produit **III-49n** avec un rendement modéré de 49%. Puis, l'addition de 20% de DMAP dans la réaction, pour activer le (Boc)₂O, a permis une augmentation significative du rendement jusqu'à 71% (tableau 13, entrée 1). Les mêmes conditions réactionnelles sont appliquées au substrat substitué par un chlore sur le cycle

aromatique **III-18r** conduisant à la synthèse de l'aminobenzothiazole correspondant **III-36r** avec un rendement de 65% (tableau 13, entrée 2). Le chlorure de diméthylthiocarbamoyl a été utilisé et le produit **III-50n** a été isolé avec un rendement de 37% (tableau 13, entrée 3). Ce type de produit est connu pour être un très bon ligand du cuivre¹⁴⁵ suggérant qu'une partie du composé formé reste complexé sur le cuivre et est très difficile à extraire, ce qui diminue le rendement. La réaction est ensuite réalisée avec le phényle isocyanate pour former l'aminobenzothiazole désiré **III-51n** portant une urée avec un rendement de 55% (tableau 13, entrée 4). Enfin, le chloroformate de L-menthyle a été employé, conduisant au produit **III-52n** substitué par un carbamate de menthyle avec un rendement de 50% (tableau 13, entrée 5). Ce rendement moyen est expliqué par l'instabilité du produit conduisant à sa dégradation. Finalement, l'utilisation de chlorure de tosyloxy comme électrophile a montré une limitation de cette méthode. Même avec de la DMAP pour activer l'électrophile, le produit désiré **III-53n** n'a pas pu être formé (tableau 13, entrée 6).

Dans l'intention d'étendre cette méthode, nous avons aussi envisagé de développer la synthèse de dérivés 2-iminobenzothiazoles à partir de 2-aminoaryle disulfures substitués sur l'azote (schéma 135).

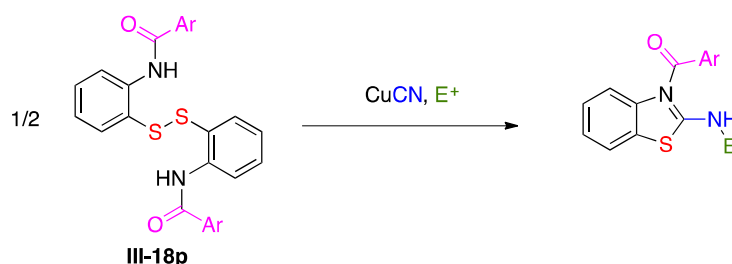


Schéma 135 : Synthèse de 2-iminobenzothiazoles au départ de 2-aminoaryles disulfures

Quand le substrat **III-18p** est mis en réaction avec le CuCN et le chlorure de 2,5-difluorobenzoyloxy, seul le disulfure *N,N'*-diacylé **III-34p** est obtenu avec un rendement de 80% (schéma 136). Un cliché RX a permis de confirmer la structure de la molécule obtenue (figure 17). La réaction conduisant d'abord au disulfure *N,N'*-diacylé **III-34p** empêche la cyanation de soufre et la réaction tri-composante.

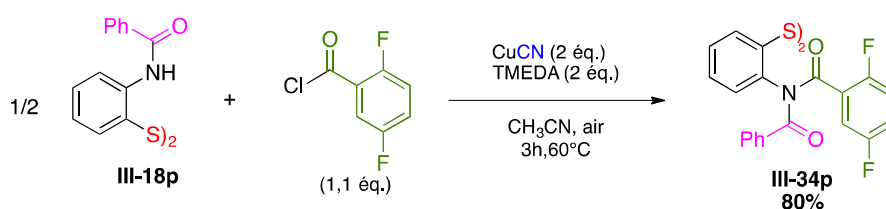


Schéma 136 : Acylation de 2,2'-diamido disulfure

¹⁴⁵ Gallagher, W.P. ; Vo, A. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1369.

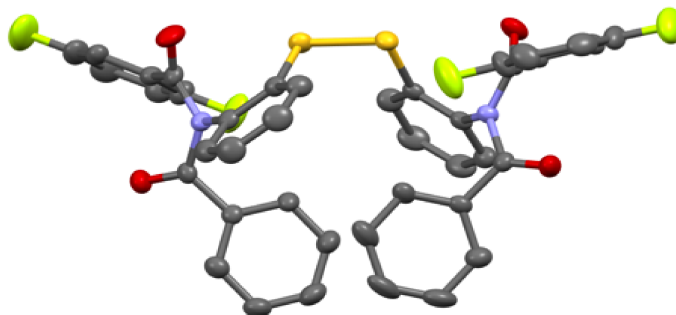


Figure 17 : Cliché RX de III-34p

Cependant, l'utilisation du *N,N'*-ditosylamino disulfure **III-18q** autorise, dans les conditions réactionnelles, la formation du dérivé iminobenzothiazole **III-34q** (schéma 137). Le spectre RMN du brut réactionnel montre un mélange complexe de produits et beaucoup de dégradation, cependant le dérivé iminobenzothiazole désiré **III-34q** a pu être isolé avec un rendement de 25% et un cliché RX a prouvé sa structure (figure 18). Le composé **III-21q** est également observé en très petite quantité.

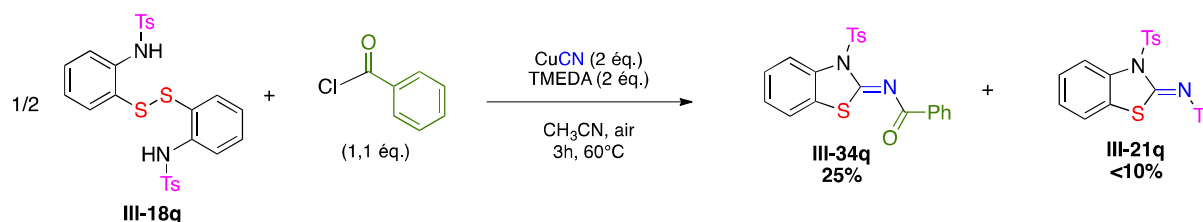


Schéma 137 : Formation du dérivé iminobenzothiazole III-34q

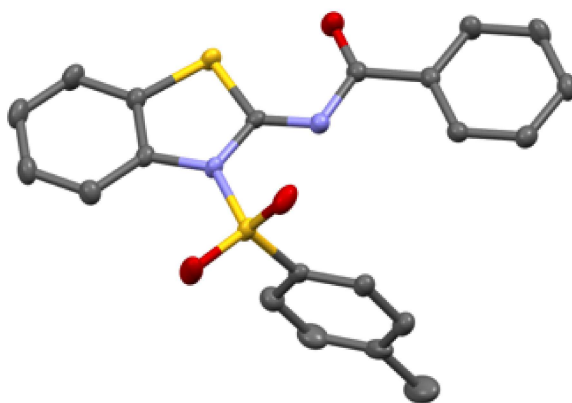
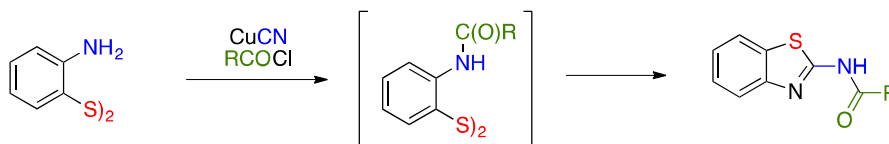


Figure 18 : Cliché RX de III-34q

Pour une meilleure compréhension de notre réaction domino tricomposante et dans la perspective de proposer un mécanisme, des expériences supplémentaires ont été réalisées.

Etude du mécanisme

Au regard des produits secondaires **III-46n** et **III-48n** obtenus durant nos investigations (schéma 133 et 134), nous avons présumé que la réaction pourrait débiter par une première étape d'acylation des anilines du disulfure de départ (schéma 138).



Scheme 138 : Schéma mécanistique possible

Ainsi, nous avons d'abord cherché à savoir si le 2,2'-diaminoaryle disulfure *N,N'*-diacylé **III-18p** pouvait agir comme précurseur du produit **III-34n**. En effet, dans nos conditions réactionnelles, le substrat **III-18p** a conduit à la formation du 2-aminobenzothiazole **III-34n** avec un rendement de 80% (schéma 139).

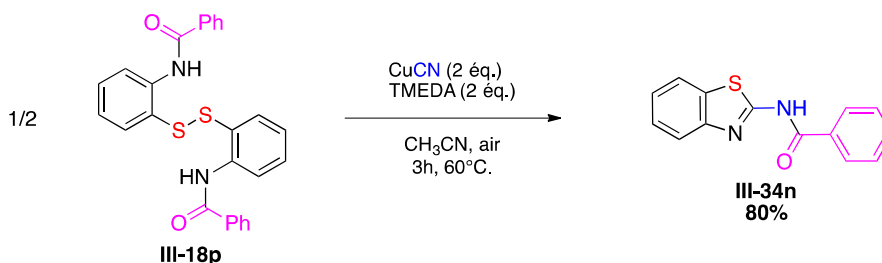


Schéma 139 : Formation de III-34n à partir de III-18p

Les intermédiaires principaux de la réaction étant connus, un contrôle de la réaction, au cours du temps, a été effectué par chromatographie sur couche mince. Après 10 min de réaction, le produit de départ **III-18n** est partiellement transformé en 2,2'-diaminoaryle disulfure *N,N'*-diacylé **III-18p**. Après 20 min de réaction, l'aminobenzothiazole **III-34n** commence à être formé. Le produit de départ **III-18n** et le produit de diacylation **III-18p** sont toujours observés. Ce résultat montre que le 2,2'-diaminoaryle disulfure *N,N'*-diacylé **III-18p** réagit plus rapidement dans la *S*-cyanation que le disulfure non acylé **III-18n** et confirme que la première étape de la réaction est l'acylation des anilines.

A présent il nous restait à démontrer si ce processus de transfert du groupe acyle a lieu en intramoléculaire ou en intermoléculaire. Pour ce faire, nous avons entrepris une expérience croisée en utilisant un mélange équimolaire de deux 2,2'-diaminoaryle disulfures *N,N'*-diacylés **III-18p** et **III-18t** comportant des substitutions différentes (schéma 140).

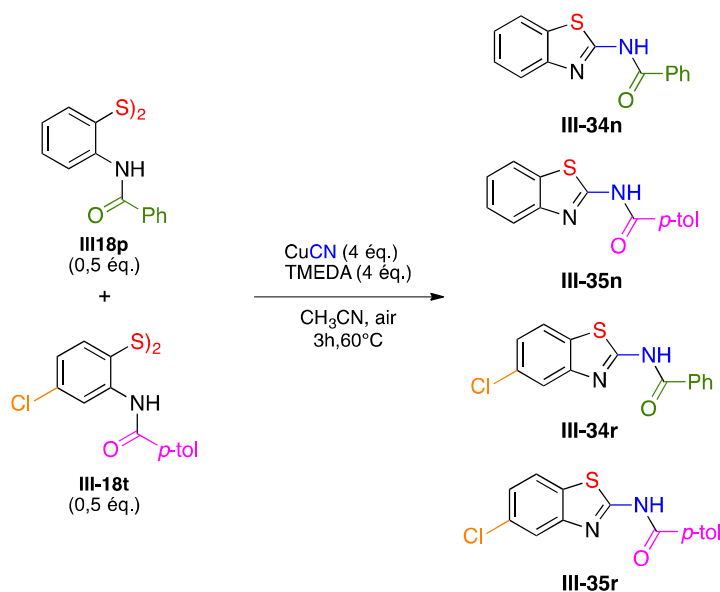


Schéma 140 : Démonstration du transfert intermoléculaire du groupement acyle

Le résultat de cette expérience a été analysé par RMN après avoir extrait le cuivre du milieu réactionnel (figure 19). Cette analyse, confirmée par LC/MS (partie expérimentale), montre clairement la formation d'un mélange équimolaire des quatre aminobenzothiazoles (III-34n, III-35n, III-34r et III-35r). Ainsi, nous pouvons affirmer que la fonctionnalisation de l'azote exocyclique, formé après S-cyanation et cyclisation, se fait par un transfert intermoléculaire du groupe acyle.

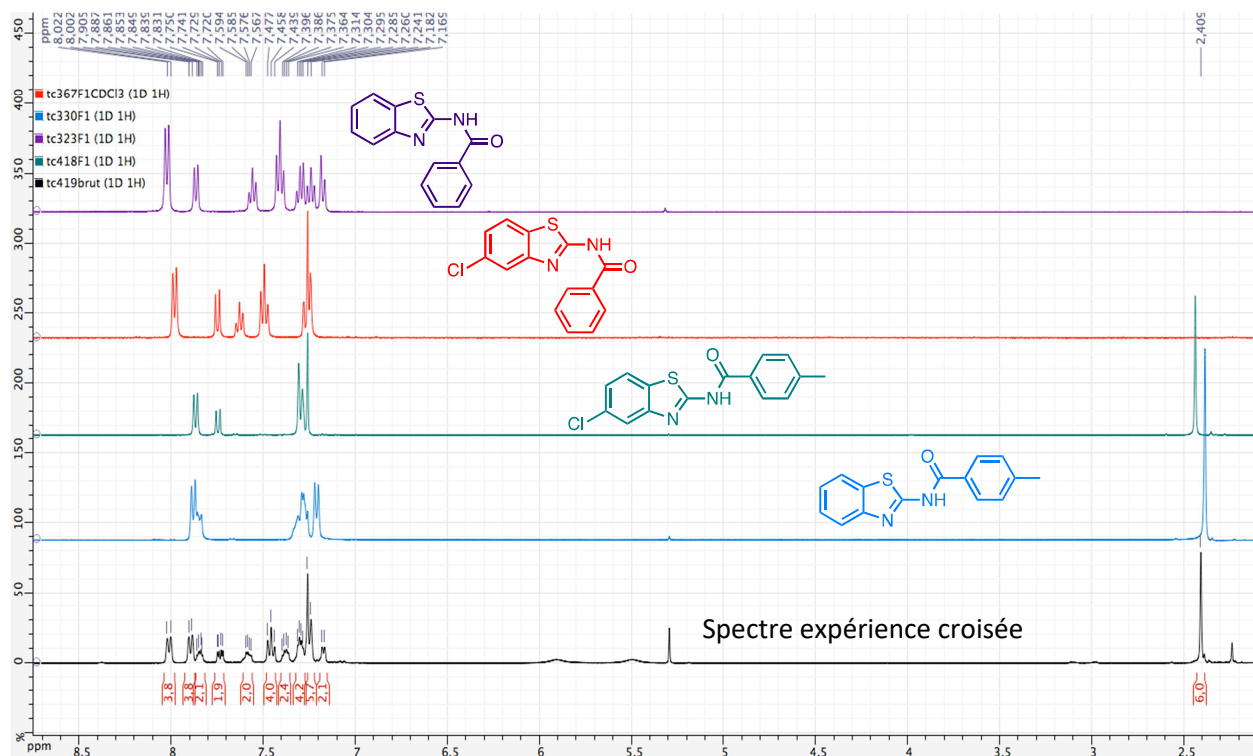


Figure 19 : Analyse RMN de l'expérience croisée

Mécanisme Proposé

Après toutes ces observations, nous pouvons raisonnablement admettre que le mécanisme de la réaction domino tri-composante implique quatre étapes qui sont représentées dans le schéma 141 :

1. *N,N'*-diacylation du 2,2'-diaminoaryle disulfure utilisé en tant que produit de départ.
2. Cyanation du diaryle disulfure **III-18p** par le CuCN via un couplage oxydant au cuivre.
3. Cyclisation intramoléculaire de l'azote nucléophile sur le carbone de la fonction thiocyanate.
4. Fonctionnalisation de l'azote exocyclique par transfert intermoléculaire du groupe acyle.

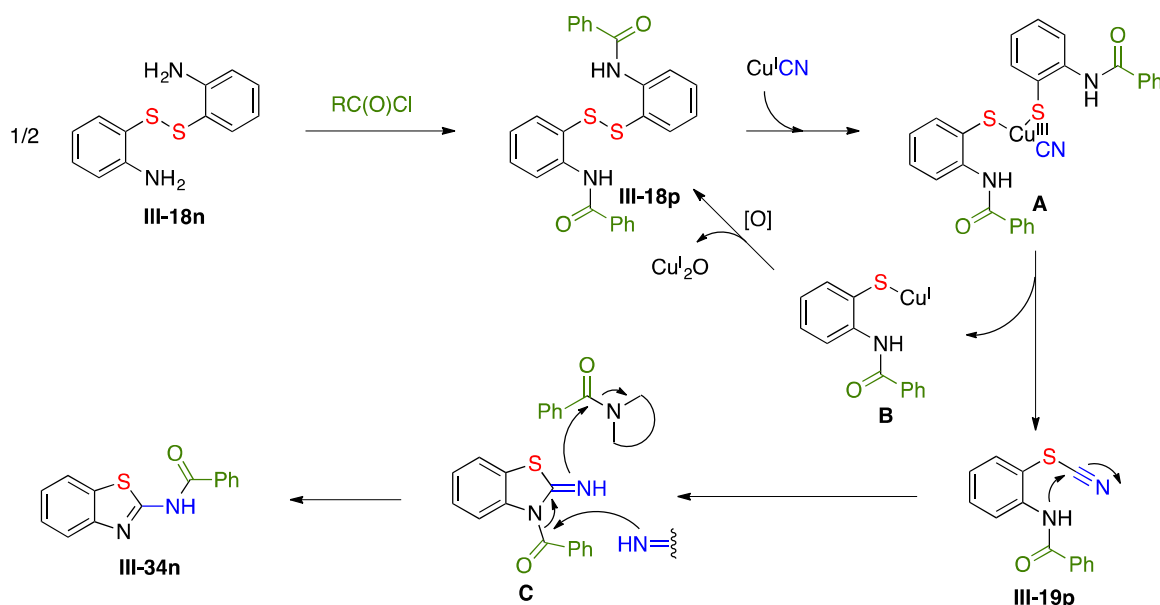


Schéma 141 : Mécanisme proposé de la réaction domino tri-composante

3.3. Conclusion

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthode de cyanation du soufre à partir de thiophénols ou de diaryle disulfure *via* un couplage oxydant au cuivre. Le CuCN a été utilisé comme source de cuivre mais aussi, pour la première fois comme agent de S-cyanation, plus doux et moins dangereux que les agents traditionnels (le CuCN est insoluble dans l'eau et donc il est plus difficile de former du HCN). La réaction a été effectuée à température ambiante et réacteur ouvert pour utiliser l'oxygène de l'air comme oxydant. Cette méthode nous a permis d'obtenir différents aryle thiocyanates fonctionnalisés avec des rendements allant de 13 à 94%.

Par la suite, les conditions de S-cyanation ont été appliquées à des 2,2'-diaminodiaryle disulfures conduisant au développement de la réaction domino tricomposante impliquant un couplage oxydant au cuivre comme étape clé, une étape de cyclisation intramoléculaire et une fonctionnalisation de l'azote exocyclique, formé par la cyclisation précédente. A partir du 2,2'-diaminodiaryle disulfure, de CuCN et d'électrophiles variés, une famille de 2-aminobenzothiazoles diversement substitués sur l'azote exocyclique a été synthétisée. Un mécanisme original a été déterminé à l'aide d'études expérimentales, qui explique sans aucun doute comment les différents challenges ont été surpassés.

Nous envisageons d'étendre cette réaction domino tricomposante en introduisant un di-électrophile. Il permettrait une deuxième cyclisation en fin de séquence domino, permettant ainsi l'accès à des molécules tricycliques originales (figure 20).

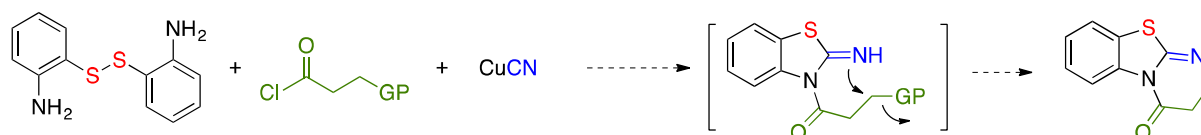


Figure 20 : Réaction domino impliquant deux cyclisation

Conclusion et Perspectives

L'objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles stratégies d'accès rapide et efficace à des hétérocycles soufrés originaux, impliquant des processus domino métallos-induits.

Une première étude a permis le développement de la synthèse de nouveaux hétérocycles soufrés par des réactions domino pallado-catalysées. A partir de substrats soufrés pré-organisés comportant une triple liaison (propargylique ou acétylénique) et un bromure d'aryle, nous avons développé un processus domino impliquant une réaction de cyclocarbopalladation 5-exo ou 6-exo-dig, suivie d'un couplage croisé de Stille, de Suzuki ou de Heck (schéma 142). Par cette méthode nous avons synthétisé des structures moléculaires originales contenant un hétérocycle soufrés à 5 ou 6 chaînons, fusionné à un cycle benzénique, présentant une double liaison exocyclique stéréodéfinie tétrasubstituée avec des rendements allant de 30 à 91%.

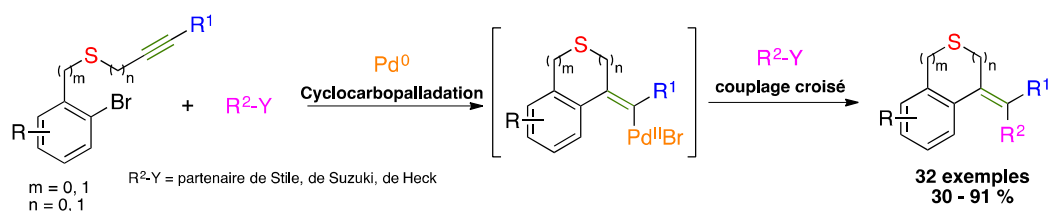


Schéma 142 : Cyclocarbopalladation/couplage croisé

Ensuite, la méthodologie a été appliquée également à la synthèse d'une molécule potentiellement bioactive. Ainsi, nous avons préparé le composé **II-23**, analogue structurel d'un agent anticancéreux, le Tamoxifène, en 5 étapes, avec un rendement global de 42% (schéma 143). Ce composé a montré une affinité sous-micromolaire pour la protéine $\sigma 1$. Ce résultat encourageant permet d'envisager une étude de relation structure activité afin de déterminer des molécules avec de meilleures activités.

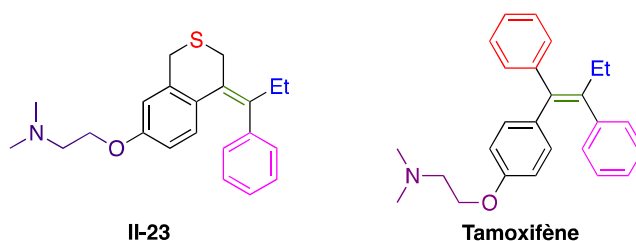


Schéma 143 : Analogie soufrée structurelle du Tamoxifène

L'utilisation de substrats soufrés présentant un bromure vinylique a permis le développement de deux nouvelles séquences domino :

1. Cyclocarbopalladation/ couplage croisé/ électrocyclisation 6π (schéma 3, équation 1)
2. Cyclocarbopalladation/protonation pour isoler des diènes hétérocycliques qui ont ensuite été engagés dans une réaction de Diels-Alder (schéma 3, équation 1)

Ces deux types de transformation ont donné des résultats prometteurs à partir d'un substrat soufré cyclique portant un centre stéréogène au pied du soufre (schéma 144). Les nouvelles molécules poly(thia)cycliques ont été obtenues avec de bons rendements. Une bonne torquosélectivité (60%) a été observée pour la réaction de domino impliquant l'électrocyclisation, alors que la réaction de Diels-Alder a conduit à un seul stéréoisomère dans l'exemple présenté.

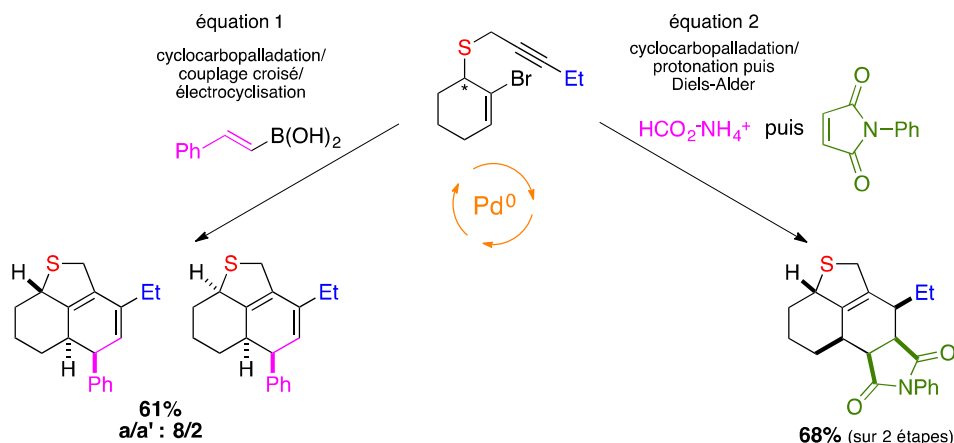


Schéma 144 : Processus de cyclocarbopalladation/couplage croisé/électrocyclisation 6 π et cyclocarbopalladation/protonation puis Diels-Alder

Dans une deuxième étude, nous avons développé une méthode de synthèse d'aryle thiocyanates à partir de thiols ou de disulfures, en utilisant pour la première fois le CuCN comme agent de S-cyanation. La transformation a lieu *via* un couplage oxydant au cuivre, dans des conditions douces (schéma 145). Une molécule de disulfure permet la synthèse de deux molécules de thiocyanate.

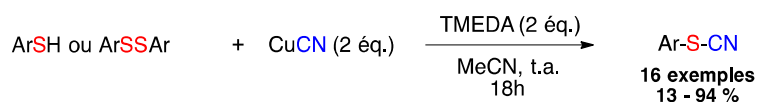
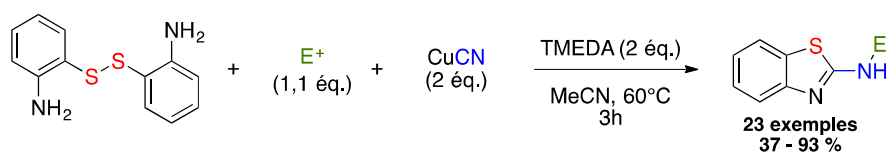


Schéma 145 : Cyanation de thiols ou disulfures

Cette S-cyanation a ensuite été étendue et appliquée à la synthèse de 2-aminobenzothiazoles polyfonctionnalisés *via* une réaction domino tricomposante impliquant un 2,2'-aminobenzène disulfure, du cyanure de cuivre et un électrophile. Nous avons pu démontrer que la transformation a lieu *via* un mécanisme comportant quatre étapes : N-acylation du substrat de départ, S-cyanation par le CuCN, cyclisation intramoléculaire de l'amine sur le carbone du thiocyanate, N-fonctionnalisation de l'azote exocyclique par acylation intermoléculaire. Plusieurs 2-aminobenzothiazoles N-substitués ont été préparés avec des rendements allant de 37 à 93% (schéma 145).



Scheme 146 : Synthèse des aminobenzothiazoles

Notre étude a démontré que des sulfures et des thiocyanates peuvent être impliqués dans des réactions de domino métal-induites (Pd, Cu) conduisant à des molécules thiacycliques originales, d'intérêt thérapeutique. Il est maintenant envisagé de développer d'autres séquences domino à partir de substrats comportant d'autres types de fonctions sulfurées, et utilisant d'autres métaux de transition.

Partie expérimentale

1. Generalities

Reagents and solvents were purchased from commercial sources and were used without further purification.

Microwave irradiation was carried out with a microwave reactor from Biotage using pressurized vials.

Chromatography: Crude products were purified by flash column chromatography on Merck silica gel Si 60 (40-63 μm). For some compounds, silica gel with Et_3N was used to avoid decomposition. Analytical TLC was carried out on Merck aluminium sheets silica gel 60 F254. TLC spots were examined under UV light and revealed potassium permanganate.

Spectroscopy: NMR spectra were recorded in CDCl_3 , C_6D_6 , CD_2Cl_2 or DMSO on a Bruker Avance III 400 MHz BBFO+ probe spectrometer for ^1H and 100 MHz for ^{13}C , and a Bruker Avance 300 MHz dual probe spectrometer for ^1H . Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual solvent. Multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), doublet of doublet (dd), triplet (t), quartet (q), broad signal (bs), multiplet (m). Coupling constants values J are given in Hz. Carbon chemical shifts are reported in ppm with the respective solvent resonance as the internal standard. ^1H and ^{13}C NMR signals were assigned mostly on the basis of DEPT and 2D-NMR (COSY, HMBC, HMQC) experiments.

High Resolution Mass Spectral analysis (HRMS) was performed using an Agilent 1200 RRLC HPLC chain and an Agilent 6520 Accurate mass QTOF.

Infrared spectra (IR) were recorded on a FT IR Thermo Nicolet ATR 380, Diamant Spectrometer. Microwave irradiations have been performed using a BIOTAGE Smith Creator apparatus.

Crystallographic data for the structural analysis of compounds **III-21q**, **III-38n**, **III-34p** and **III-34q** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center. Copies of the information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK (Fax: + 44-1223-336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk).

2. Experimental procedures

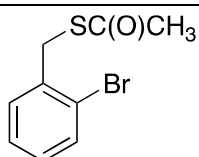
2.1. Palladium mediated domino reactions

2.1.1. Cyclocarbopalladation/cross-coupling

2.1.1.1. Synthesis of starting sulfides for palladium-catalyzed domino reactions

Synthesis of thioacetate derivatives

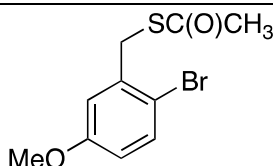
S-(2-bromobenzyl)ethanethioate (II-E)



To a solution of 2-bromobenzyl bromide (3.5 g, 15 mmol, 1 equiv) in acetone (100 mL), potassium thioacetate (2.05 g, 18 mmol, 1.2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one night. After filtration of the potassium bromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane/Et₂O 9/1) to afford 3.5 g of product (97% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H, CH₃), 4.24 (s, 2H, SCH₂), 7.11 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 30.5 (CH₃), 34.2 (CH₂), 124.7 (C_q), 127.8 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 137.3 (C_q), 195.1 (CO) ppm.

S-(2-bromo-5-methoxybenzyl)ethanethioate (II-F)



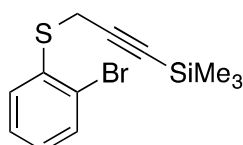
To a solution of 2-bromo-5-methoxybenzyl bromide (420 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in acetone (10 mL), potassium thioacetate (205 mg, 1.8 mmol, 1.2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one night. After filtration of the potassium bromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane/Et₂O 9/1) to afford 398 mg of product (91% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (s, 2H, SCH₂), 6.68 (dd, *J* = 3.1, 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.0 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H; H_{ar}) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 30.5 (CH₃), 34.3 (OCH₃), 55.7 (SCH₂), 114.9 (Cq), 115.2 (CH_{ar}), 116.7 (CH_{ar}), 135.5 (CH_{ar}), 138.2 (Cq), 159.2 (Cq), 195.1 (CO) ppm.

Synthesis of domino reactions precursors

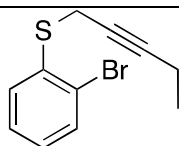
(3-((2-bromophenyl)thio)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (II-4a)



To a solution of 2-bromobenzenethiol (1.5 g, 8 mmol, 1 equiv) in toluene (80 mL), triethylamine (1.2 mL, 8.3 mmol, 1.03 equiv) and 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (2.4 g, 12.5 mmol, 1.5 equiv) were successively added. The reaction mixture was heated under reflux for 4 hours. After filtration of the triethylammonium hydrobromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane 100% then pentane/ethyl acetate 95/5) to afford 1.9 g of sulfide **II-4a** (80% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 9H, SiMe₃), 3.68 (s, 2H, SCH₂), 7.09 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.3 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.0 (SiMe₃), 23.1 (SCH₂), 89.3 (C≡CSi), 100.6 (C≡CSi), 124.7 (Cq), 127.8 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 136.6 (Cq) ppm. **IR** (neat) *v* (cm⁻¹) 2957, 2176, 1556, 1448, 1427, 1402, 1245, 1228, 1174, 1108, 1028, 1018, 838, 763, 744, 717, 701, 640, 543, 427. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₂H₁₅BrSSi [M]⁺ 297.9843, found 297.9847.

(2-Bromophenyl)(pent-2-yn-1-yl)sulfide (II-4b)

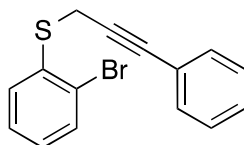


The product was prepared by the same procedure as **II-4a** from 2-bromobenzenethiol and 3-(ethyl)propargyl bromide (96% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.13-2.20 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, SCH₂), 7.06 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 12.5 (CH₃), 13.7 (CH₂), 22.1 (SCH₂), 73.9 (CH₂C≡C), 85.8 (CH₂C≡C), 123.5

(Cq), 127.0 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 133.2 (CH_{ar}), 137.2 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₁H₁₁BrS [M]⁺ 253.9763, found 253.9764.

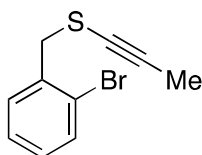
(2-Bromophenyl)(3-phenylprop-2-yn-1-yl)sulphide (II-4c)



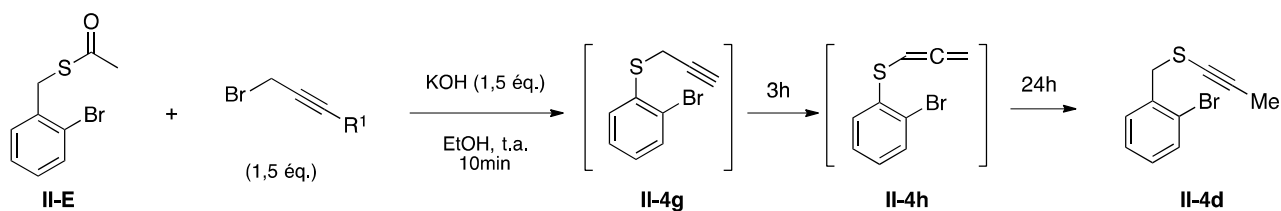
The product was prepared by the same procedure as **II-4a** from 2-bromobenzenethiol and 3-(phenyl)propargyl chloride (29% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 2H, SCH₂), 7.0 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.29 (m, 6H, H_{ar}), 7.43 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 22.8 (SCH₂), 84.0 (CH₂C≡C), 84.4 (CH₂C≡C), 122.9 (Cq), 124.3 (Cq), 127.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 136.8 (Cq). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₁BrS [M]⁺ 301.9764, found 301.9756.

(2-Bromobenzyl)(prop-1-yn-1-yl)sulfide (II-4d)



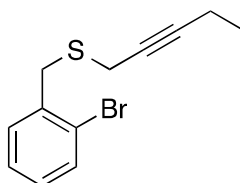
To a solution of S-(2-bromobenzyl)ethanethioate (980 mg, 4 mmol, 1 equiv) in ethanol (60 mL), KOH (448 mg, 8 mmol, 2 equiv) and propargyl bromide (1.2 g of 80% solution in toluene, 12.5 mmol, 1.5 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After filtration of the potassium bromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) to afford 835 mg of sulfide **II-4d** (87% yield). The S-propargyl and S-allenyl derivatives are intermediates in the transformation and can be isolated.¹⁴⁶



¹⁴⁶ a) L. K. McConachie, A. L. Schwan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5637. b) J. M. Motto, A. Castillo, A. Greer, L. K. Montemayer, E. E. Sheepwash, A. L. Schwan, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1002.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 2H, SCH₂), 7.15 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dt, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 5.0 (CH₃), 40.2 (SCH₂), 66.8 (SC≡), 91.8 (≡CMe), 124.5 (CBr), 127.3 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 136.3 (CH_{ar}) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₀H₉BrS [M]⁺ 239.9595, found 239.9608.

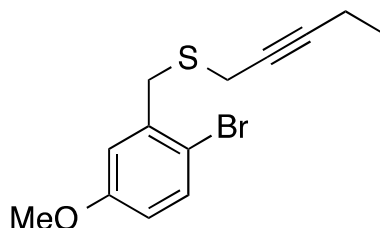
(2-Bromobenzyl)(pent-2-yn-1-yl)sulphide (II-4e)



To a solution of KOH (336 mg, 6 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (60 mL), S-(2-bromobenzyl)ethanethioate **II-E** (980 mg, 4 mmol, 1 equiv) and 3-(ethyl)propargyl bromide (882 mg, 6 mmol, 1.5 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water, and extraction with ether, the organic phases were separated, dried with MgSO₄, and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 9/1) to afford 1.06 g of sulfide **II-4e** (99% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.21-2.28 (m, 2H, CH₂), 3.15 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, SCH₂), 3.98 (s, 2H, SCH₂), 7.12 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.38 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 12.7 (CH₃), 14.2 (CH₂), 19.7 (SCH₂), 35.9 (SCH₂), 75.0 (C≡), 85.7 (≡C), 124.8 (Cq), 127.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 133.4 (CH_{ar}), 137.4 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₂H₁₃BrS [M]⁺ 267.9938, found 267.9921.

(2-Bromo-5-methoxybenzyl)(pent-2-yn-1-yl)sulfide (II-4f)



To a solution of KOH (336 mg, 6 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (60 mL), S-(2-bromo-5-methoxybenzyl)ethanethioate **II-F** (980 mg, 4 mmol, 1 equiv) and 3-(ethyl)propargyl bromide (882 mg, 6 mmol, 1.5 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water, and

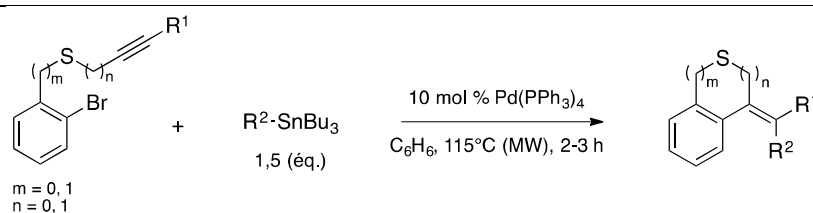
extraction with ether, the organic phases were separated, dried with MgSO_4 , and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O 9/1) to afford 1.05 g of sulfide **II-4f** (99% yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.25 (qt, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.17 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, SCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 2H, SCH_2), 6.68 (dd, $J = 3.1, 8.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 12.7 (CH_3), 14.2 (CH_2), 19.6 (CH_2), 35.9 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 74.9 (Cq), 85.8 (Cq), 114.5 (CH_{ar}), 115.1 (Cq), 116.5 (CH_{ar}), 133.9 (CH_{ar}), 138.2 (Cq), 158.9 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrOS}$ $[\text{M}]^+$ 298.0027, found 298.0022.

2.1.1.2. Synthesis of sulfur heterocycles

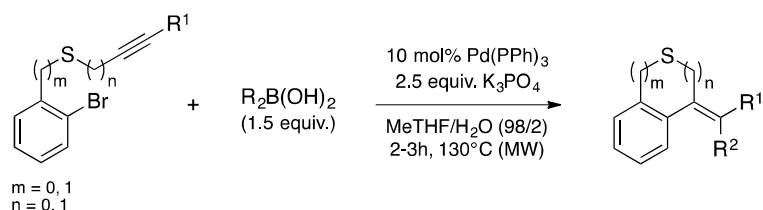
Cyclocarbopalladation/cross-coupling reactions general procedures

General procedure A (cyclocarbopalladation/ Stille cross-coupling)

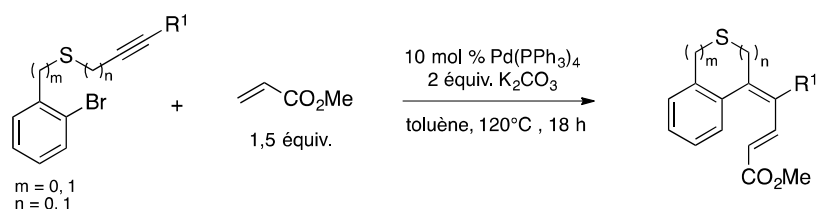


In a 2-5mL microwave vial were added a solution of sulfide precursor **II-4a to f** (0.4 mmol, 1 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 mmol, 0.1 equiv) in benzene (3 mL). The vial was sealed with a teflon cap and the tributylstannane derivative (0.6 mmol, 1.5 equiv) was added, then the mixture was irradiated in the microwave for 3 hours at 115 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: pentane or heptane 100%).

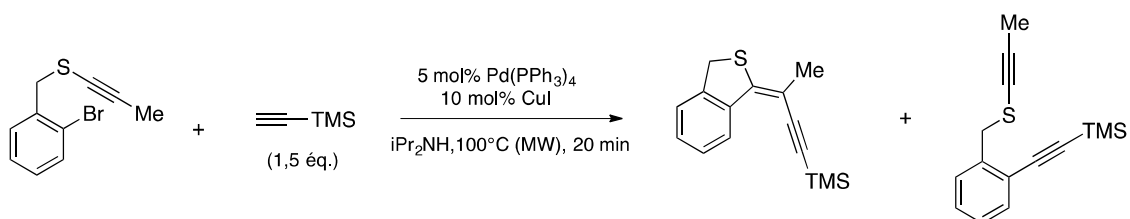
Note: By using 2-methyltetrahydrofuran instead benzene as solvent, the reaction between **II-4e** and 2-furyltributylstannane led to a mixture of products **II-5e/II-5e'** in a 9/1 ratio. Product **II-5e** was isolated in a 70% yield in this case.

General procedure B (cyclocarbopalladation/ Suzuki-Miyaura cross-coupling)


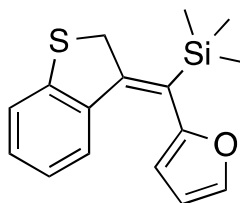
In a 10-20 mL microwave vial were added a solution of sulfide precursor **II-4a to f** (0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 0.1 equiv), K₃PO₄ (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and boronic acid (0.6 mmol, 1.5 equiv) in a mixture of 2-methyltetrahydrofuran (5 mL) and water (0.1 mL). The vial was sealed with a teflon cap and the mixture was irradiated in the microwave for 2 hours (or 3 hours when necessary) at 130 °C. The reaction mixture was then evaporated and heptane was added to dissolve the product. The liquid phase was filtered through silica gel (previously treated by triethylamine) to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The ratio *a/a'* was measured in the crude mixture by ¹H-NMR. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: heptane 100%, then heptane/diethyl ether 99/1).

General procedure C (cyclocarbopalladation/ Heck cross-coupling)


In a sealed tube (or a microwave vial) were added a solution of sulfide precursor **II-4b,d and e** (0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium carbonate (0.8 mmol, 2 equiv), and then methyl acrylate (69 mg, 0.8 mmol, 2 equiv) in toluene (3 mL). The vial was sealed with a teflon cap and the mixture was stirred at 130 °C for 18 h. The reaction mixture was then evaporated and heptane was added to dissolve the product. The liquid phase was filtered through a pad of celite to remove metal traces and then concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: heptane 100%, then heptane/diethyl ether 9/1).

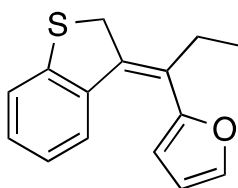
General procedure B (cyclocarbopalladation/ Sonogashira cross-coupling)


In a 2-5mL microwave vial were added compound **II-4d** (1 equiv, 0.17 mmol), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), copper iodide (0.1 equiv), and PPh₃ (0.1 equiv). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in distilled diisopropylamine (3 mL). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O₂ liberation proceeds when the temperature rises back to ambient. The operation was repeated two times. Then, the trimethylsilylacetylene (1.5 equiv) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave for 30 min at 120 °C. The reaction mixture is then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (eluent: heptane 100%).

Synthesis and characterization of products
(Z)-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene(furan-2-yl)methyl)trimethylsilane (II-5a)


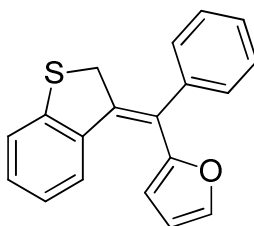
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4a** (119 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5a** was isolated as yellow oil (74 mg, 65% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 9H, SiMe₃), 4.20 (s, 2H, SCH₂), 5.94 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.43 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.78 (m, 1H, H_{ar}), 7.09 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.46 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.4 (SiMe₃), 37.9 (SCH₂), 105.6 (CH_{ar}), 111.4 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 127.3 (Cq), 129.7 (CH_{ar}), 136.5 (Cq), 141.0 (CH_{ar}), 146.0 (Cq), 154.1 (Cq), 155.6 (Cq) ppm. IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 1598, 1591, 1248, 1009, 938, 863, 836, 753, 724, 631, 594. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₈OSSi [M]⁺ 286.0854, found 286.0847.

(E)-2-(1-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene)propyl)furan (II-5b)

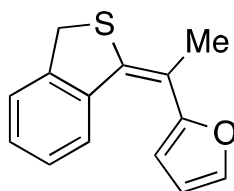
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4b** (102 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5b** was isolated as yellow oil (50 mg, 52% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 4.16 (s, 2H, SCH₂), 6.28 (dd, *J* = 3.3, 0.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.43 (m, 1H, H_{ar}), 6.46 (m, 1H, H_{ar}), 6.80 (m, 1H, H_{ar}), 7.05 (dt, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (m, 1H, H_{ar}), 7.43 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (CH₃), 29.2 (CH₂), 36.4 (SCH₂), 108.3 (CH_{ar}), 111.3 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 127.2 (Cq), 128.5 (CH_{ar}), 136.3 (Cq), 139.0 (Cq), 141.5 (CH_{ar}), 145.6 (Cq), 153.2 (Cq) ppm. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₄OS [M]⁺ 242.0765, found 242.0768.

(E)-2-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene(phenyl)methyl)furan (II-5c)

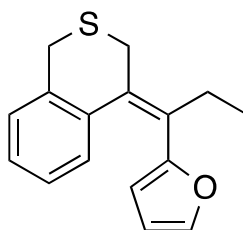
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4c** (121 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5c** was isolated as yellow oil (71 mg, 61% yield).

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 3.81 (s, 2H, SCH₂), 5.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.05-6.07 (m, 1H, H_{ar}), 6.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05-7.08 (m, 5H, H_{ar}), 7.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (C₆D₆, 100.6 MHz) δ 39.2 (CH₂), 110.4 (CH_{ar}), 111.2 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.5 (Cq), 127.5 (CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.1 (2CH_{ar}), 130.2 (Cq), 136.9 (Cq), 140.9 (Cq), 141.4 (CH_{ar}), 146.2 (Cq), 153.6 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 2922, 1142, 1183, 1047, 1014, 952, 812, 746, 697. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₉H₁₄OS [M]⁺ 290.0765, found 290.0767.

(E)-2-(1-(benzo[c]thiophen-1(3H)-ylidene)ethyl)furan (II-5d)

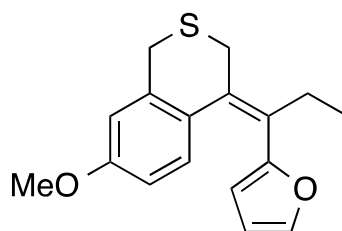
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4d** (96 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5d** was isolated as a yellow oil (53 mg, 59% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.93 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 2H, SCH₂), 6.03 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.21 (m, 1H, H_{ar}), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.80 (m, 1H, H_{ar}), 6.91 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21 (m, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 24.4 (CH₃), 36.5 (SCH₂), 107.7 (CH_{ar}), 111.4 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 140.9 (CH_{ar}), 128.6 (Cq), 137.8 (Cq), 142.2 (Cq), 143.4 (Cq), 154.2 (Cq) ppm. IR (neat) ν (cm⁻¹): 2919, 1619, 1485, 1469, 1153, 1004, 905, 759, 736, 595. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₂OS [M]⁺ 228.0628, found 228.068.

(E)-2-(1-(isothiochroman-4-ylidene)propyl)furan (II-5e)

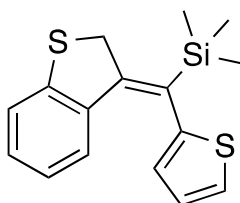
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5e** was isolated as yellow oil (82 mg, 81% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.59 (s, 2H, SCH₂), 3.67 (s, 2H, SCH₂), 5.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.19 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (m, 1H, H_{ar}), 7.20 (m, 3H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (CH₃), 24.9 (CH₂), 29.1 (SCH₂), 29.4 (SCH₂), 109.5 (CH_{ar}), 110.9 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.6 (Cq), 130.7 (Cq), 137.4 (Cq), 140.5 (Cq), 141.2 (CH_{ar}), 154.2 (Cq) ppm. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₆OS [M]⁺ 256.0917, found 256.0921.

(E)-2-(1-(7-methoxyisothiochroman-4-ylidene)propyl)furan (II-5f)

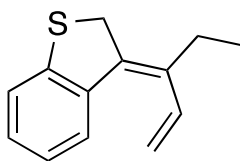
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4f** (114 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-furyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-5f** was isolated as yellow oil (80 mg, 70% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.59 (s, 2H, SCH₂), 3.64 (s, 2H, SCH₂), 3.80 (s, 3H, OMe), 5.8 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.20-6.21 (m, 1H, H_{ar}), 6.64 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{ar}). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (CH₃), 25.0 (CH₂), 29.5 (SCH₂), 29.7 (SCH₂), 55.4 (OCH₃), 109.3 (CH_{ar}), 110.9 (CH_{ar}), 111.5 (CH_{ar}), 112.7 (CH_{ar}), 129.1 (Cq), 130.0 (CH_{ar}), 130.2 (Cq), 132.6 (Cq), 138.5 (Cq), 141.1 (CH_{ar}), 154.5 (Cq), 158.9 (Cq). HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₇H₁₈O₂S [M]⁺ 286.1027, found 256.1028.

(Z)-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene(thiophen-2-yl)methyl)trimethylsilane (II-6a)

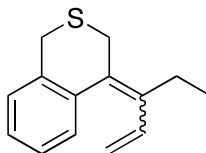
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4a** (119 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and 2-thienyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-6a** was isolated as yellow oil (93 mg, 77% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (s, 9H, SiMe₃), 4.21 (s, 2H, SCH₂), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.59 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.7 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.02-7.26 (m, 4H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.3 (SiMe₃), 37.9 (SCH₂), 123.0 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 131.6 (Cq), 136.6 (Cq), 144.6 (Cq), 146.1 (Cq), 152.8 (Cq) ppm. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₈S₂Si [M]⁺ 302.0608, found 302.0619.

(E)-3-(pent-1-en-3-ylidene)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene (II-6b)

The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4b** (102 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and vinyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-6b** was isolated as yellow oil (50 mg, 63% yield).

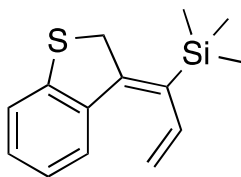
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 4.12 (s, 2H, SCH₂), 5.28 (dd, *J* = 11.1, 1.0 Hz, 1H, H^{cis}), 5.45 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H, H^{trans}), 6.97 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.05 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.25 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.51 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 12.9 (CH₃), 25.0 (CH₂), 37.0 (SCH₂), 115.3 (CH=CH₂), 123.0 (CH_{ar}), 123.9 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 134.7 (CH=CH₂), 136.1 (Cq), 137.0 (Cq), 137.1 (Cq), 145.5 (Cq) ppm. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₃H₁₄S [M]⁺ 202.0808, found 202.0816.

(E/Z)-4-(pent-1-en-3-ylidene)isothiochroman (II-6e)

The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and vinyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-6e** was isolated as a mixture of isomers *E/Z* in a 3/1 ratio, as yellow oil (52 mg, 61% yield).

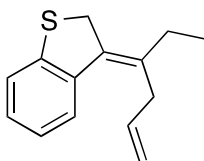
The same compound was obtained (*E/Z* in a 3/1 ratio, 64% yield) by the general procedure **B** using potassium vinyltrifluoroborate as the coupling reagent.

(E)-4-(pent-1-en-3-ylidene)isothiochroman E-II-6e : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.45 (s, 2H, SCH₂), 3.49 (s, 2H, SCH₂), 4.94 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H^{cis}), 5.23 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H^{trans}), 6.46 (dd, *J* = 17, 11 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.08-7.18 (m, 4H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 21.1 (CH₂), 29.0 (SCH₂), 29.2 (SCH₂), 113.9 (CH=CH₂), 126.5 (CH_{ar}), 126.6 (Cq), 127.6 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 132.3 (CH=CH₂), 135.9 (CH_{ar}), 136.8 (Cq), 138.2 (Cq), 138.9 (Cq) ppm. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₆S [M]⁺ 216.0975, found 216.0972.

(Z)-1-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene)allyl)trimethylsilane (II-7a)

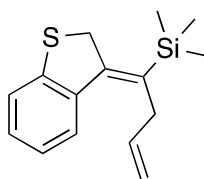
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4a** (119 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and vinyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-7a** was isolated as yellow oil (61 mg, 51% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.7 (s, 9H, SiMe₃), 4.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, SCH₂), 5.05 (dd, *J* = 18.0, 2.0 Hz, 1H, H^{trans}), 5.23 (dd, *J* = 11.3, 2.0 Hz, 1H, H^{cis}), 6.59-6.67 (ddt, *J* = 18.0, 11.3, 2.5 Hz, CH=CH₂), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.7 (SiMe₃), 38.3 (SCH₂), 115.7 (CH=CH₂), 123.1 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 137.1 (Cq), 137.8 (Cq), 139.1 (CH=CH₂), 145.5 (Cq), 147.9 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₈SSi [M]⁺ 246.0898, found 246.0896.

(E)-3-(hex-5-en-3-ylidene)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene (II-7b)

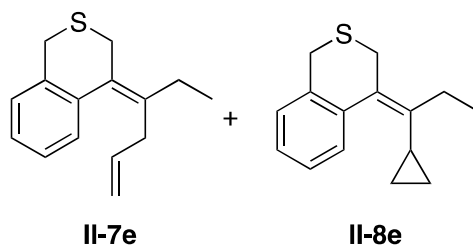
The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4b** (102 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and allyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-7b** was isolated as yellow oil (32 mg, 38% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃), 2.20 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (s, 2H, SCH₂), 5.12-5.17 (m, 2H, CH₂, CH=CH₂), 5.95 (m, 1H, CH, CH=CH₂), 7.01 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (CH₃), 28.8 (CH₃CH₂), 36.2 (SCH₂), 36.5 (CH₂), 116.4 (CH=CH₂), 122.9 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 134.7 (Cq), 135.2 (CH=CH₂), 136.3 (Cq), 137.1 (Cq), 144.9 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₆S [M]⁺ 216.0955, found 216.0972.

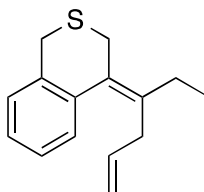
(Z)-1-(benzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene)but-3-en-1-yl)trimethylsilane (II-8a)

The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4a** (119 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and allyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-8a** was isolated as yellow oil (64 mg, 62% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.23 (s, 9H, SiMe₃), 3.20-3.21 (m, 2H, CH₂), 4.10 (s, 2H, SCH₂), 5.08-5.16 (m, 2H, CH=CH₂), 6.04 (m, 1H, CH=CH₂), 7.01 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15 (dt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (m, 1H, H_{ar}), 7.54 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.0 (SiMe₃), 36.1 (SCH₂), 39.4 (CH₂), 116.0 (CH=C_H), 123.4 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 134.6 (Cq), 136.8 (C=C_H), 137.0 (Cq), 144.9 (Cq), 149.8 (Cq) ppm. IR (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 2361, 1668, 1249, 908, 835, 756, 729. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₂₀SSi [M]⁺ 260.1070, found 260.1055.

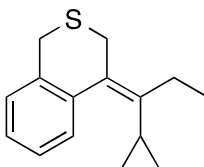
Mixture of (E)-4-(hex-5-en-3-ylidene)isothiochroman (II-7e) and (E)-4-(1-cyclopropylpropylidene)isothiochroman (II-8)

The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and allyltributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). The product was isolated as an inseparable mixture of compounds **II-7e/II-8e** in a 2/1 ratio as yellow oil. The **7e/8e** ratio was measured by ¹H NMR and by HPLC (**7e**: t_R = 11.08 min; **8e**: t_R = 11.62 min). The crude mixture contained also ≈10% of product **7e'** resulted from direct coupling. The titled compounds were inseparable by column chromatography and were identified by NMR from their mixture.

(E)-4-(hex-5-en-3-ylidene)isothiochroman (II-18e)

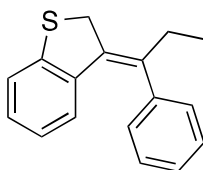
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and potassium allyltrifluoroborate (0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-18e** was isolated as colorless oil (67 mg, 73% yield).

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 0.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃), 2.06 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.31 (s, 2H, SCH₂), 3.35 (s, 2H, SCH₂), 4.91-4.96 (m, 2H, CH₂, CH=CH₂), 5.62-5.72 (m, 1H, CH=CH₂), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.36-7.40 (m, 2H, CH, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (C₆D₆, 100.6 MHz) δ 14.0 (CH₃), 25.0 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 116.2 (CH=CH₂), 127.7 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 130.1 (Cq), 137.3 (Cq), 137.7 (CH=CH₂), 138.8 (Cq), 140.6 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₈S [M]⁺ 230.1139, found 230.1129.

(E)-4-(1-cyclopropylpropylidene)isothiochroman (II-19e)

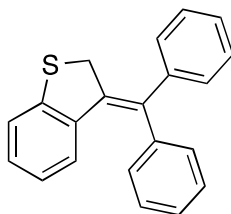
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and cyclopropylboronic acid (51.5 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The desired product **II-19e** was isolated as colorless oil (51 mg, 55% yield).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.29-0.33 (m, 4H, 2xCH₂), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.56 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.61-1.65 (m, 1H, CH), 3.34 (s, 2H, SCH₂), 3.40 (s, 2H, SCH₂), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 6.3 (2CH₂), 14.1 (CH), 14.9 (CH₃), 20.2 (CH₂), 29.03 (CH₂), 29.1 (CH₂), 126.5 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.6 (Cq), 129.4 (CH_{ar}), 138.1 (Cq), 139.4 (Cq), 140.2 (Cq) ppm. **IR** (cm⁻¹): 2963, 2925, 1479, 1452, 1188, 962, 757. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₈S [M]⁺ 230.1129, found 230.1143.

(E)-3-(1-phenylpropylidene)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene (II-8b)

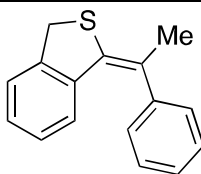
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4b** (102 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (73 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-8b** was isolated as yellow oil (66 mg, 66% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.46 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 4.21 (s, 2H, SCH₂), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13-7.18 (m, 3H, H_{ar}), 7.32-7.42 (m, 3H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (CH₃), 31.1 (CH₂), 35.8 (SCH₂), 122.7 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 134.1 (Cq), 136.8 (Cq), 139.2 (Cq), 142.1 (Cq), 145.1 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 2963, 2927, 1577, 1486, 1370, 1455, 1438, 1274, 1161, 1134, 1065, 750, 727, 702, 687. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₇H₁₆S [M]⁺ 252.0973, found 252.0984.

3-(diphenylmethylene)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene (II-6c)

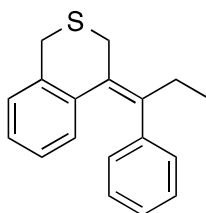
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4c** (120 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (210 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (122 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-6c** was isolated as yellow oil (94 mg, 79% yield).

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 3.91 (s, 2H, SCH₂), 6.50 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.7 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.00-7.09 (m, 11H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (C₆D₆, 100.6 MHz) δ 39.1 (CH₂), 122.9 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 128.1 (2CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 129.0 (2CH_{ar}), 129.9 (2CH_{ar}), 137.3 (Cq), 137.6 (Cq), 138.0 (Cq), 142.0 (Cq), 143.0 (Cq), 145.9 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 3056, 1445, 1264, 1012, 733, 697, 540.

(E)-1-(1-phenylethylidene)-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene (II-6d)

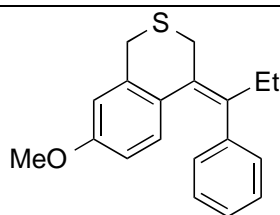
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4d** (96 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (73 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-6d** was isolated as yellow oil (29 mg, 30% yield).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 2.27 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 2H, SCH₂), 6.66 (dd, *J* = 6.6, 7.84 Hz, 1H, H_{ar}), 6.76-6.82 (m, 3H, H_{ar}), 7.06-7.15 (m, 5H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 27.3 (CH₃), 36.0 (SCH₂), 125.4 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 126.5 (Cq), 126.8 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 129.0 (2CH_{ar}), 129.6 (2CH_{ar}), 137.7 (Cq), 138.9 (Cq), 143.7 (Cq), 144.5 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 2922, 2850, 1688, 1593, 1489, 1471, 1454, 1440, 1264, 1026, 903, 757, 734, 698. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₄S [M]⁺ 238.0816, found 238.0824.

(E)-4-(1-phenylpropylidene)isothiochroman (II-9e)

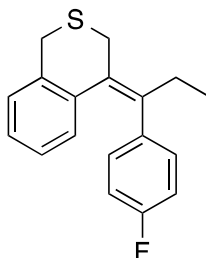
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (73 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-9e** was isolated as yellow oil (98 mg, 91% yield).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.52 (q, *J* = 7.50 Hz, 2H, CH₂), 3.50 (s, 2H, SCH₂), 3.59 (s, 2H, PhSCH₂), 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.86 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1.7 Hz, 2H, H_{ar}), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.98-7.01 (m, 4H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂) δ 13.0 (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.6 (SCH₂), 28.9 (SCH₂), 125.9 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 127.67 (2CH_{ar}), 129.3 (2CH_{ar}, Cq), 129.7 (CH_{ar}), 138.1 (Cq), 139.9 (Cq), 140.9 (Cq), 142.8 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 2963, 2928, 1478, 1451, 1441, 1372, 1192, 1054, 907, 754, 697. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₈H₁₈S [M]⁺ 266.1129, found 230.1124.

(E)-7-methoxy-4-(1-phenylpropylidene)isothiochroman (II-6f)

The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4f** (120 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (73 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-6f** was isolated as yellow oil (96 mg, 81% yield).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.97 (t, *J* = 7.51 Hz, 3H, CH₃), 2.4 (q, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH₂), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 2H, SCH₂), 3.51 (s, 2H, SCH₂), 6.31 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (m, 1H, H_{ar}), 6.99 (m, 4H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, C₆D₆) δ 13.6 (CH₃), 28.4 (CH₂), 29.5 (SCH₂), 29.8 (SCH₂), 54.9 (OCH₃), 112.4 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 130.1 (2CH_{ar}), 130.2 (Cq), 130.9 (CH_{ar}), 132.2 (Cq), 139.4 (Cq), 139.9 (Cq), 143.8 (Cq), 159.0 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹) : 2955, 1601, 1489, 1456, 1308, 1287, 1151, 1084, 1029, 822, 761, 694. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₉H₂₀OS [M]⁺ 296.1235, found 296.1309.

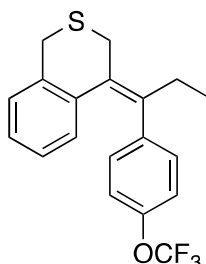
(E)-4-(1-(4-fluorophenyl)propylidene)isothiochroman (II-10e)

The general procedure **B** (reaction time : 3h) was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 4-fluorobenzeneboronic acid (84 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-10e** was obtained as colorless oil (69 mg, 61% yield, in mixture with 10% of **II-10e'**).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.51 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.49 (s, 2H, SCH₂), 3.58 (s, 2H, PhSCH₂), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.69-6.77 (m, 3H, H_{ar}), 6.80-6.85 (m, 2H, H_{ar}), 6.95 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.99-7.03 (m, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂) δ 12.9, 27.8, 28.6, 28.9, 114.5 (d, *J* = 22 Hz), 126.0 (d, *J* = 14 Hz), 126.5, 129.7, 130.0, 130.9, 131.0, 138.1, 138.7 (d, *J* = 4 Hz), 139.6, 139.7, 161.4 (d, *J* = 245 Hz) ppm. ¹⁹F {¹H} NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -116.81 (s) ppm. IR (cm⁻¹): 2965, 2929,

2871, 1599, 1505, 1479, 1452, 1218, 1155, 1101, 1056, 1014, 831, 756. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₈H₁₇FS [M]⁺ 284.1035, found 284.1019.

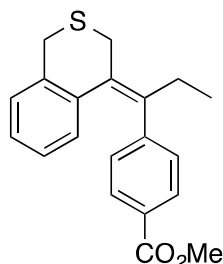
(E)-4-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propylidene)isothiochroman (II-11e)



The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 4-trifluoromethoxyphenylboronic acid (123 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-11e** was obtained as yellow oil (120 mg, 86% yield, in mixture with 10% of **II-11e'**).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.33 (s, 2H, SCH₂), 3.49 (s, 2H, PhSCH₂), 6.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.65-6.73 (m, 5H, H_{ar}), 6.78-6.86 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, C₆D₆) δ 13.5 (CH₃), 28.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 120.8 (2CH_{ar}), 121.4 (q, *J* = 256 Hz, Cq), 126.8 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 131.3 (2CH_{ar}), 131.7 (Cq), 138.2 (Cq), 139.2 (Cq), 139.9 (Cq), 142.1 (Cq), 148.3 (Cq) ppm. ¹⁹F {¹H} NMR (376 MHz, C₆D₆) δ -57.73 (s) ppm. IR (cm⁻¹): 2966, 1504, 1480, 1453, 1253, 1205, 1162, 1106, 851, 758. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₉H₁₇F₃OS [M]⁺ 350.0952, found 350.0948.

Methyl (E)-4-(1-(isothiochroman-4-ylidene)propyl)benzoate (II-15e)

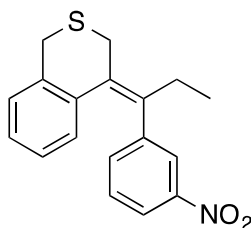


The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (108 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-15e** was isolated as yellow oil (90 mg, 69% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.63 (s, 2H, SCH₂), 3.74 (s, 2H, SCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.82 (dt,

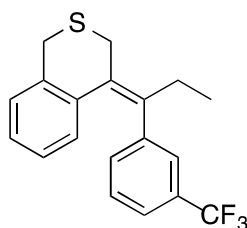
$J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.03-7.07 (m, 3H, H_{ar}), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.8 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 13.4 (CH), 27.7 (CH_2), 28.8 (SCH_2), 29.2 (SCH_2), 52.1 (OCH_3), 126.4 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 128.2 (Cq), 129.3 (2CH_{ar}), 129.5 (2CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 130.9 (Cq), 137.6 (Cq), 139.2 (Cq), 139.8 (Cq), 147.9 (Cq), 167.0 (Cq) ppm. **IR** (cm^{-1}): 2964, 1716, 1604, 1434, 12772, 117, 1103, 1018, 856, 776, 710. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 324.1184, found 324.1180.

(E)-4-(1-(3-nitrophenyl)propylidene)isothiochroman (II-12e)



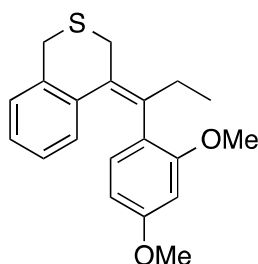
The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 3-nitrophenylboronic acid (100 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-12e** was isolated as yellow solid (107 mg, 86% yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 0.8 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.28 (s, 2H, SCH_2), 3.44 (s, 2H, SCH_2), 6.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.64 (dt, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.81 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.6 (dd, $J = 1.6, 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.86 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, C_6D_6) δ 12.8 (CH_3), 27.2 (CH_2), 28.4 (SCH_2), 28.6 (SCH_2), 121.2 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 132.2 (Cq), 135.2 (CH_{ar}), 137.6 (Cq), 137.8 (Cq), 138.7 (Cq), 144.1 (Cq), 148.1 (Cq) ppm. **IR** (cm^{-1}): 2966, 1524, 1479, 1452, 1348, 1099, 762. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 311.0980, found 311.0993.

(E)-4-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propylidene)isothiochromane (II-13e)

The general procedure **B** (reaction time: 3h) was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 3-trifluoromethylphenylboronic acid (114 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product **II-13e** was isolated as colorless oil (89 mg, 67% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.58 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.56 (s, 2H, SCH₂), 3.65 (s, 2H, SCH₂), 6.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.95-7.04 (m, 3H, H_{ar}), 7.12-7.25 (m, 2H, H_{ar}), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.2 (CH₃), 27.6 (CH₂), 28.7 (SCH₂), 29.0 (SCH₂), 123.2 (q, *J* = 3.3 Hz, CH_{ar}), 124.0 (q, *J* = 272.6 Hz, Cq), 126.0 (q, *J* = 3.3 Hz, Cq), 126.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 129.74 (CH_{ar}), 130.2 (q, *J* = 31.1 Hz, CH_{ar}), 131.2 (Cq), 132.8 (CH_{ar}), 137.7 (Cq), 138.9 (Cq), 139.1 (Cq), 143.4 (Cq) ppm. ¹⁹F {¹H} NMR (376 MHz, C₆D₆) δ -62.70 (s) ppm. IR (cm⁻¹): 2967, 1454, 1429, 1335, 1162, 1119, 1071, 899, 756, 701. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₉H₁₇F₃S [M]⁺ 334.1003, found 334.1009.

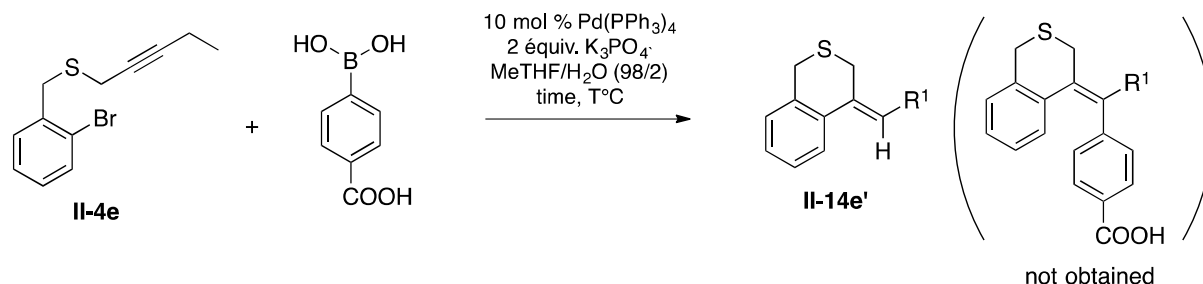
(E)-4-(1-(2,4-dimethoxyphenyl)propylidene)isothiochroman (II-16e)

The general procedure **B** (reaction time: 3h) was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 2,4-dimethoxybenzeneboronic acid (109 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The product was isolated as yellow oil (78 mg, 60% yield).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.51-2.57 (m, 2H, CH₂), 3.12 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 1H, SCH₂H), 3.59 (s, 3H, SCH₂H & SCH₂), 6.12 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.77-6.80 (m, 1H, H_{ar}), 6.83-6.85 (m, 2H, H_{ar}), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125.8 MHz, C₆D₆) δ 13.5 (CH₃), 27.7 (CH₂), 28.8 (SCH₂), 29.4 (SCH₂), 54.9 (OCH₃), 55.0 (OCH₃), 99.3

(CH_{ar}), 104.4 (CH_{ar}), 125.0 (Cq), 126.5 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 131.3 (Cq), 131.9 (CH_{ar}), 138.1 (Cq), 138.4 (Cq), 141.4 (Cq), 158.7 (Cq), 160.6 (Cq) ppm. IR (cm⁻¹): 2960, 2930, 1605, 1502, 1463, 1452, 1300, 1205, 1156, 1032, 756. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₂O₂S [M]⁺ 326.1341, found 326.1368.

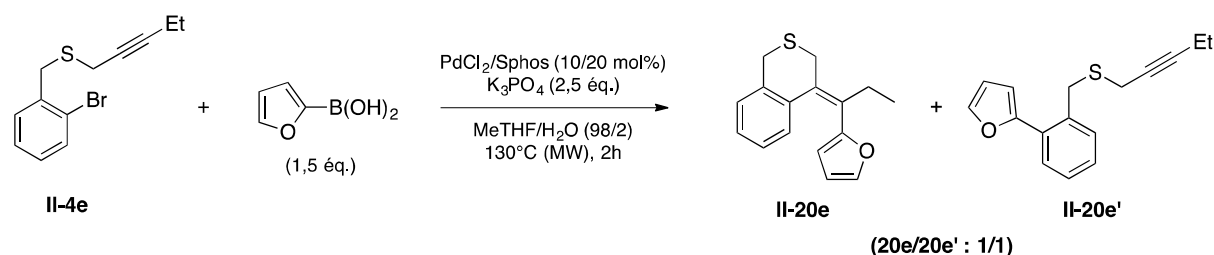
(Z)-4-propylideneisothiochromane (II-14e')



The general procedure **B** was followed using: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 4-carboxyphenylboronic acid (0.6 mmol, 1.5 equiv). The crude product **II-14e'** was analysed and identified by ¹H-NMR and the characteristic signals are given below.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.45 (s, 2H, SCH₂), 3.63 (s, 2H, SCH₂), 5.83 (m, 1H, H_{vinyl}), 6.97-7.55 (m, 4H, H_{ar}) ppm

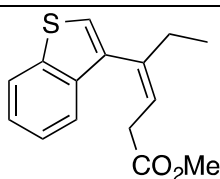
Mixture of (II-20e) and (II-20e')



The general procedure **B** was modified as following: sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv), PdCl₂ (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), SPHOS (32 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv), potassium phosphate (212 mg, 1 mmol, 2.5 equiv) and 2-furylboronic acid (67 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The conversion was 60%. Compounds **II-20e** and **II-20e'** were obtained as an inseparable mixture (**e/e'**: 1/1, ratio measured in the crude mixture by ¹H-NMR).

Characteristic signals in ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 2.97 (t, *J* = 2.2 Hz, SCH₂, **e'**), 3.33 (s, SCH₂, **e**), 4.07 (s, PhSCH₂, **e'**), 4.28 (s, PhSCH₂, **e**) ppm.

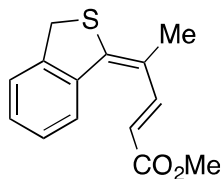
Methyl (Z)-4-(benzo[b]thiophen-3-yl)hex-3-enoate (II-9b)



The general procedure **C** was followed starting from sulfide **II-4b** (102 mg, 0.4 mmol, 1 equiv). The product **II-9b** was isolated as yellow oil (63 mg, 60% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (t, *J* = 8 Hz, 3H, CH₃), 2.51 (q, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 3.37 (d, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂, H_{vinyl}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.86 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H_{vinyl}), 7.36-7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.88-7.92 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 13.3, 25.2, 33.7, 52.1, 121.1, 122.4, 122.9, 123.3, 124.2, 124.4, 138.6, 139.1, 140.0, 140.5, 172.4 ppm. **IR** (cm⁻¹): 2965, 1735, 1455, 1169, 761, 735. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₆O₂S [M]⁺ 260.0871, found 260.0883.

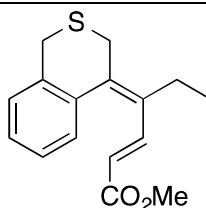
Methyl (2E)-4-(benzo[c]thiophen-1(3H)-ylidene)pent-2-enoate (II-7d)



The general procedure **C** was followed starting from sulfide **II-4d** (91 mg, 0.4 mmol, 1 equiv). The product **II-7d** was isolated as yellow oil (40 mg, 51% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (s, 2H, SCH₂), 5.90 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H_{vinyl}), 7.31-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H_{ar}), 8.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H_{vinyl}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 20.0, 36.9, 51.7, 115.2, 125.9, 126.5, 127.7, 128.4, 137.9, 142.0, 144.4, 146.5, 150.5, 168.7 ppm. **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2359, 2341, 1710, 1600, 1455, 1293, 1260, 1166, 759. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₄O₂S [M]⁺ 246.0715, found 246.0700.

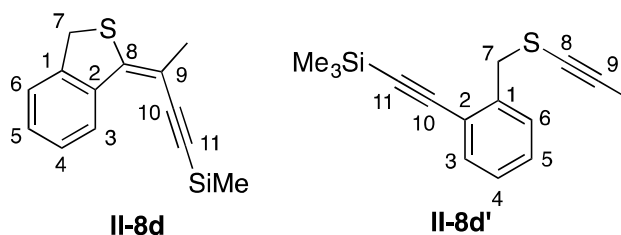
Methyl (E)-4-((E)-isothiochroman-4-ylidene)hex-2-enoate (II-21e)



The general procedure **C** was followed starting from sulfide **II-4e** (107 mg, 0.4 mmol, 1 equiv). The product **II-21e** was isolated as yellow oil (69 mg, 72% yield).

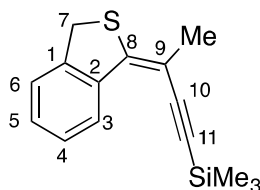
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 2.51 (q, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 3.60 (s, 2H, SCH_2), 3.62 (s, 2H, SCH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 6.01 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{vinylic}}$), 7.12 (m, 1H, H_{ar}), 7.21 (m, 1H, H_{ar}), 7.28-7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{vinylic}}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 21.9, 29.1, 29.4, 51.7, 117.8, 126.94, 126.98, 128.7, 130.4, 135.1, 137.8, 137.9, 140.6, 144.5, 168.1 ppm. **IR** (cm^{-1}): 2962, 1708, 1603, 1464, 1434, 1249, 1163, 1048, 815. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 274.1028, found 274.1038.

(E)-3-(Benzo[*c*]thiophen-1(3*H*)-ylidene)but-1-yn-1-yl)trimethylsilane (II-8d) and Trimethyl((2-((prop-1-yn-1-ylthio)methyl)phenyl)ethynyl)silane (II-8d')



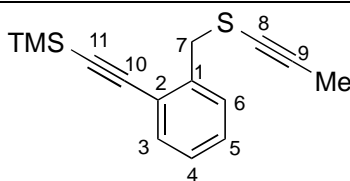
Method A: The general procedure **A** was followed using: sulfide **II-4d** (0.4 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and trimethylsilylalkynyl tributylstannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-8d** was obtained as a mixture of **d/d'**, as a yellow oil.

Method B: The general procedure **D** was followed using: sulfide **II-4d** (0.4 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv), and trimethylsilylacetylene (0.6 mmol, 1.5 equiv). Product **II-8d** was obtained as a mixture of **d/d'**, as a yellow oil.

(E)-(3-(Benzo[c]thiophen-1(3H)-ylidene)but-1-yn-1-yl)trimethylsilane (II-8d)

We were unable to isolate a pure sample of the titled compound, however, **II-8d** was characterized from its mixture with the starting compound **II-4d**.

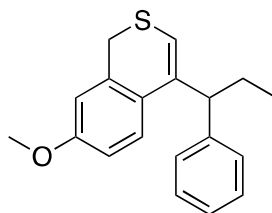
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.26 (s, 9H, SiMe₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 4.31 (s, 2H, SCH₂), 7.25-7.29 (m, 2H, H⁵, H⁴), 7.29 (dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1H, H⁶), 8.78 (dd, *J* = 4.4, 4.8 Hz, 1H, H³) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.2 (SiMe₃), 24.2 (CH₃), 36.5 (SCH₂), 99.9 (C¹¹), 103.7 (C⁹), 106.9 (C¹⁰), 124.8 (C³), 125.7 (C⁶), 126.8 (C⁴), 128.2 (C⁵), 138.2 (C²), 143.2 (C¹), 149.5 (C⁸) ppm.

Trimethyl((2-((prop-1-yn-1-ylthio)methyl)phenyl)ethynyl)silane (II-8d')

A small amount of the titled compound was isolated from the crude mixture (eluent: 100% heptane) and characterized by NMR spectroscopy.

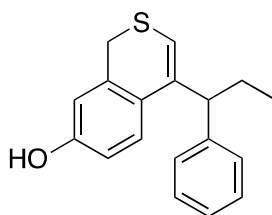
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.24 (s, 9H, SiMe₃), 1.89 (s, 3H, CH₃), 4.02 (s, 2H, SCH₂), 7.22 (dt, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 1H, H⁴), 7.27 (dt, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H, H⁵), 7.33 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H, H⁶), 7.47 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H, H³) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.1 (SiMe₃), 5.3 (CH₃), 39.0 (SCH₂), 67.5 (C⁸), 91.7 (C⁹), 100.3 (C¹¹), 102.8 (C¹⁰), 123.3 (C²), 127.5 (C⁴), 128.6 (C⁵), 129.4 (C⁶), 132.7 (C³), 139.6 (C¹) ppm.

2.1.1.3. Synthesis of the Tamoxifen sulfur heterocycle analogue

7-methoxy-4-(1-phenylpropyl)-1*H*-isothiochromene (**II-8f**)

To a solution of (*E*)-7-methoxy-4-(1-phenylpropylidene)isothiochroman **II-6f** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (1.7 mL) at -78 °C, was added boron tribromide (84 μ L, 0.08 mmol, 0.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 2h at -78°C and then saturated aqueous sodium hydrogenocarbonate was added. The product was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The 7-methoxy-4-(1-phenylpropyl)-1*H*-isothiochromene **II-8f** was not isolated from the crude mixture a 75% conversion was observed. It was analyzed in a mixture with the starting sulfur hétérocycle.

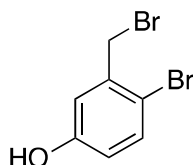
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.74-1.85 (m, 1H, CHH), 1.88-1.97 (m, 1H, CHH), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H, SCH₂), 3.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H, SCH₂), 3.88 (t, J = 7.3 Hz, H_{allylic}), 6.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H, SCH=C), 6.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.64 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H_{ar}), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 3H, H_{ar}) ppm.

4-(1-phenylpropyl)-1*H*-isothiochromen-7-ol (**II-9f**)

To a solution of (*E*)-7-methoxy-4-(1-phenylpropylidene)isothiochroman **II-6f** (23 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (0.7 ml) at -78°C, was added boron tribromide (310 μ L, 0.31 mmol, 4 equiv). The reaction mixture was stirred for 48h at room temperature and then saturated aqueous sodium hydrogenocarbonate was added. The product was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The 4-(1-phenylpropyl)-1*H*-isothiochromen-7-ol **II-9f** was not isolated from the crude mixture where 60% of **II-9f** and 40% of **II-6f** was observed.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.71-1.82 (m, 1H, CH₂), 1.85-1.96 (m, 1H, CH₂), 3.37 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, SCH₂), 3.42 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, SCH₂), 3.83 (dd, *J* = 6.4, 8.6 Hz, 1H, H_{allylic}), 3.97 (bs, 1H, OH), 6.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.27 (s, 1H, SCH=C), 6.39 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (tt, *J* = 1.4, 7.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18-7.24 (m, 5H, H_{ar}) ppm.

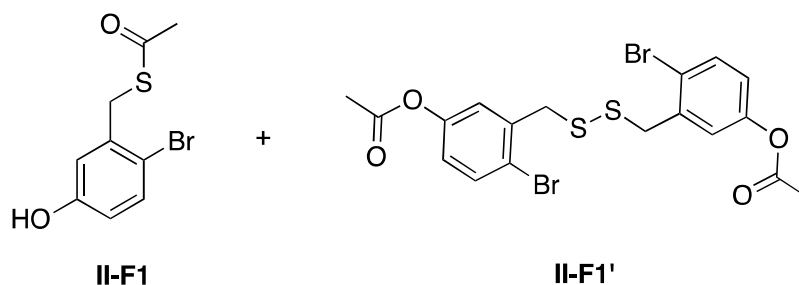
4-bromo-3-(bromomethyl)phenol (II-22)



To a solution of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-methoxybenzene (500 mg, 1.78 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (35.6 mL) at -78°C, was added boron tribromide (3.57 mL, 3.57 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then saturated aqueous sodium hydrogenocarbonate was added. The product was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The product **II-22** was isolated as colorless oil (454 mg, 96%).

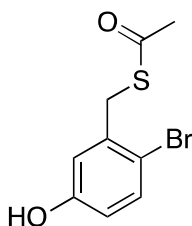
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.85 (bs, 1H, OH), 6.68 (dd, *J* = 3.0, 8.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

**S-(2-bromo-5-hydroxybenzyl) ethanethioate (II-F1) and
(disulfanediybis(methylene))bis(4-bromo-3,1-phenylene) diacetate (II-F1')**



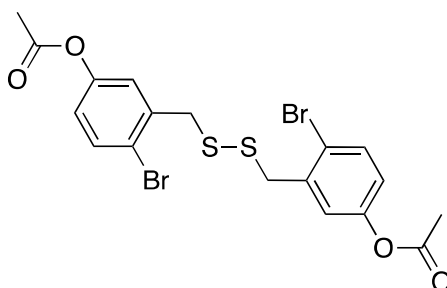
To a solution of 2-bromobenzyl bromide (454 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) in acetone, potassium thioacetate (234 mg, 2 mmol, 1.2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one night. After filtration of the potassium bromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure. Both products **II-F1/II-F1'** were obtained, isolated as a mixture with a 2/8 ratio.

S-(2-bromo-5-hydroxybenzyl) ethanethioate II-F1



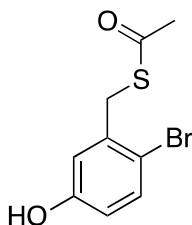
NMR ^1H is described after in the description of this product obtained following an other procedure

(disulfanediylbis(methylene))bis(4-bromo-3,1-phenylene)diacetate II-F1'



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 6H, CH_3), 4.16 (s, 4H, SCH_2), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.98 (s, 2H, H_{ar}), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

S-2-bromo-5-hydroxybenzyl ethanethioate (II-F1)

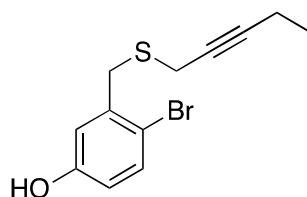


To a solution of S-(2-bromo-5-methoxybenzyl)ethanethioate **II-F** (500 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) in DCM (0.05M) a boron tribromide solution in DCM (1M) (3.6 ml, 3.6 mmol, 2 equiv) was added at 0°C . The reaction was stirred during 30 min at 0°C then overnight at rt. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous hydrogen carbonate solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, then dried with MgSO_4 and concentrated under *vacuum* to obtain quantitatively the product as white solid (474 mg, 100%). The product was used for the next step without purification.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.16 (s, 2H, SCH_2), 5.13 (brs, 1H, OH), 6.64 (dd, $J = 3.1, 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.97 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 30.5 (CH_3), 34.1 (SCH_2), 114.9 (Cq), 116.5 (CH_{ar}), 118.2 (CH_{ar}), 133.8 (CH_{ar}), 138.5 (Cq), 155.2 (Cq), 195.6 (C=O) ppm.

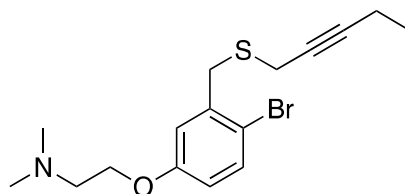
4-bromo-3-((pent-2-yn-1-ylthio)methyl)phenol (II-F2)



To a solution of KOH (263 mg, 4.7 mmol, 2.5 equiv) in ethanol (32 mL), compound **II-F1** (491 mg, 1.88 mmol, 1 equiv) and 3-(ethyl)propargyl bromide (276 mg, 1.88 mmol, 1 equiv) were added successively. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30min. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and the product was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, then dried with MgSO_4 and concentrated under *vacuum* to obtain quantitatively the product **II-F2** as white solid (536 mg, 100%). The product was used for the next step without purification.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.25 (tq, $J = 2.4, 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.18 (t, $J = 2.35$ Hz, 2H, SCH_2), 3.91 (s, 2H, SCH_2), 4.89 (brs, 1H, OH), 6.63 (dd, $J = 3.1, 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 12.6 (CH_3), 14.0 (CH_2), 19.5 (SCH_2), 35.6 (SCH_2), 74.7 ($\text{C}\equiv$), 85.7 ($\text{C}\equiv$), 115.0 (Cq), 115.9 (CH_{ar}), 117.6 (CH_{ar}), 133.9 (CH_{ar}), 138.4 (Cq), 154.8 (Cq) ppm.

2-(4-bromo-3-((pent-2-yn-1-ylthio)methyl)phenoxy)-N,N-dimethylethanamine (II-F3)

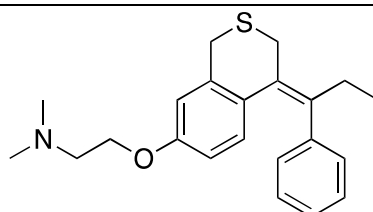


To a solution of 4-bromo-3-((pent-2-yn-1-ylthio)methyl)phenol **II-F2** (382 mg, 1.34 mmol, 1 equiv) in toluene (1 mL), 2-chloro-N,N-dimethylethylamine hydrochloride (193 mg, 1.34 mmol, 1 equiv) and comminuted NaOH (161 mg, 4.02 mmol, 3 equiv) was added. The reaction mixture was stirred 8h at 120°C . The reaction was poured into a solution of NaOH (1M) and the product was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with MgSO_4 , concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on basic alumine gel (eluent: ethyl acetate 100%, then ethyl acetate/methanol 9/1) to afford the desired product as a brown oil (229 mg, 48%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.16 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H, CH_3), 2.25 (tq, $J = 2.3, 7.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.34 (s, 6H, 2NCH_3), 2.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.16 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, SCH_2), 3.92 (s, 2H, SCH_2), 4.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, NCH_2), 6.7 (dd, $J = 3.1, 8.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 12.7

(CH₃), 14.2 (CH₂), 19.7 (CH₂), 36.0 (CH₂), 46.1 (2CH₃), 58.5 (CH₂), 66.5 (CH₂), 75.0 (C≡), 85.7 (≡C), 155.2 (CH_{ar}), 155.2 (Cq), 117.2 (CH_{ar}), 133.8 (CH_{ar}), 138.2 (Cq), 158.2 (Cq) ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₂₂BrNOS [M]⁺ 357.0585, found 357.0591.

(E)-N,N-dimethyl-2-((4-(1-phenylpropylidene)isothiochroman-7-yl)oxy)ethanamine (II-23)



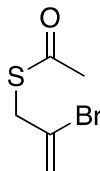
The general procedure **C** was followed using: sulfide **II-F3** (60 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), potassium phosphate (89 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv) and phenylboronic acid (31 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate 100%, then ethyl acetate/methanol 9/1) to afford the desired product as yellow oil (53 mg, 88% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.29 (s, 6H, 2NCH₃), 2.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.62 (s, 2H, SCH₂), 3.68 (s, 2H, SCH₂), 3.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCH₂), 6.4 (dd, *J* = 2.7, 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.95-6.97 (m, 2H, H_{ar}), 7.08-7.15 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.2 (CH₃), 27.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 45.9 (2CH₃), 53.3 (CH₂), 65.9 (CH₂), 112.0 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 127.7 (2CH_{ar}), 128.8 (Cq), 129.3 (2CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 131.9 (Cq), 138.5 (Cq), 139.9 (Cq), 142.8 (Cq), 157.2 (Cq) ppm. **IR** (cm⁻¹): 2930, 2769, 1604, 1493, 1456, 1296, 1248, 1167, 1034, 767, 698. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₂H₂₇NOS [M]⁺ 353.1820, found 353.1818.

2.1.2. Cyclocarbopalladation/cross-coupling/electrocyclization

2.1.2.1. Synthesis of starting sulfides

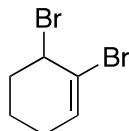
S-(2-bromoallyl) ethanethioate (II-A)



To a solution of 2,3-dibromopropene (5.99 g, 30 mmol, 1 equiv) in acetone (200 mL), potassium thioacetate (3.8 g, 33 mmol, 1.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one night. After filtration of the potassium bromide, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford 5.7 g of product **II-A** (97% yield).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H, SCH_2), 5.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.86-5.87 (m, 1H, $\text{C}=\text{C}\underline{\text{H}}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 30.6 (CH_3), 39.3 (CH_2), 119.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$), 128.2 ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}$), 194.0 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

1,6-dibromocyclohex-1-ene (II-B)

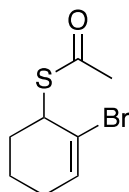


In a bottom flask containing tBuOK (14 g, 125 mmol, 1.1 equiv) and cyclopentène (10 mL, 113.6 mmol, 1 equiv) at 0°C , CHBr_3 (9.9 ml, 113.6 mmol, 1 equiv) was added slowly in order to keep the temperature under 5°C . After 30 min the mixture was stirred and going up to room temperature and let for 2h. The reaction was quenched with 10% HCl solution at 0°C and extracted twice with pentane. The organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under *vaccum*. The crude mixture was treated at 160°C for 40 min in order to convert the intermediary cyclopropane to the desired product. The black mixture was then purified first by bulb to bulb distillation (in order to remove the CHBr_3) and then by treatment with active charcoal. The mixture was then filtered over pad of celite to give after concentration the desired product **II-B** as a yellow liquid (755.7 mg, 28%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.72-1.78 (m, 1H, CH_2), 1.94-2.06 (m, 1H, CH_2), 2.15 (tt, $J = 3.5, 13.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.22-2.34 (m, 3H, CH_2), 4.78 (s, 1H, BrCH), 6.19 (dd, $J = 2.9, 5.2$ Hz,

^1H , $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 16.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 53.9 (CH_2), 122.4 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 133.8 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$) ppm.

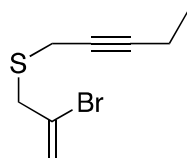
S-(2-bromocyclohex-2-en-1-yl) ethanethioate (II-B1)



To a solution of 1,6-dibromocyclohex-1-ene **II-B** (240 mg, 1 mmol, 1 equiv) in acetone (200 mL), potassium thioacetate (126 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one night. After filtration of the potassium bromide salts, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford **II-B1** (235 mg, 100% yield).

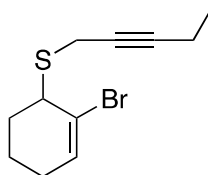
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56-1.68 (m, 1H, CH_2), 1.70-1.80 (m, 1H, CH_2), 1.93-2.00 (m, 1H, CH_2), 2.09-2.18 (m, 3H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.37 (bs, 1H, SCH), 6.19 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 18.0 (CH_3), 27.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 48.3 (CH), 128.0 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 134.0 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 194.8 ($\text{C}=\text{O}$).

(2-bromoallyl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane II-29a



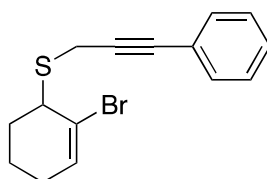
To a solution of KOH (1.08 g, 19.2 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (215 mL), S-(2-bromoallyl) ethanethioate **II-A** (2.5 g, 12.8 mmol, 1 equiv) and 3-(ethyl)propargyl bromide (2.07 g, 14.1 mmol, 1.1 equiv) were added successively. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water and extraction with ether, the organic layers were separated, dried with MgSO_4 , and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford (2-bromoallyl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane **II-29a** (1.65 g, 59% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.22 (tq, $J = 2.4, 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.23 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, SCH₂), 3.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, SCH₂), 5.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$), 5.83-5.84 (m, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 12.7 (CH_3), 14.2 (CH_2), 19.3 (SCH₂), 41.3 (SCH₂), 74.3 ($\text{C}\equiv$), 85.8 ($\equiv\text{C}$), 119.4 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 129.0 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$) ppm.

(2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane (II-29b)

To a solution of KOH (656.8 mg, 11.71 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (131 mL), S-(2-bromocyclohex-2-en-1-yl) ethanethioate **II-B** (1.83 g, 7.80 mmol, 1 equiv) and 3-(ethyl)propargyl bromide (1.26 g, 8.58 mmol, 1.1 equiv) were added successively. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water and extraction with ether, the organic layers were separated, dried with MgSO₄ and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane **II-29b** (1.12 g 55% yield).

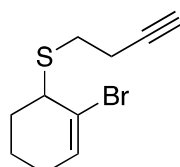
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.67-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.81-1.92 (m, 1H, CH₂), 2.04-2.17 (m, 4H, CH₂), 2.24 (tq, *J* = 2.3, 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.39 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, SCH₂), 3.70 (s, 1H, SCH), 6.16 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, C=CH) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.5 (CH₃), 14.0 (CH₃CH₂), 13.3 (SCH₂), 20.9 (CH₂), 20.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 49.4 (SCH), 74.9 (C≡), 85.4 (≡C), 122.4 (C=CH), 132.5 (C=C) ppm.

(2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(3-phenylprop-2-yn-1-yl)sulfane (II-29d)

To a solution of KOH (716 mg, 12.8 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (78 mL), S-(2-bromocyclohex-2-en-1-yl) ethanethioate **II-B** (2 g, 8.51 mmol, 1 equiv) and (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (1.28 g, 8.51 mmol, 1 equiv) were added successively. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water and extraction with ether, the organic phases were separated, dried with MgSO₄ and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(3-phenylprop-2-yn-1-yl)sulfane **II-29d** (1.95 g, 100% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62-1.70 (m, 1H, CH₂), 1.77-1.88 (m, 1H, CH₂), 1.94-2.17 (m, 4H, CH₂), 3.57 (s, 2H, SCH₂), 3.73 (bs, 1H, SCH), 6.11 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, C=CH), 7.21-7.26 (m, 3H, H_{ar}), 7.37-7.39 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.5 (SCH₂), 21.5 (CH₂), 27.74 (CH₂), 31.19 (CH₂), 49.90 (SCH), 83.70 (C≡), 85.54 (≡C), 122.37 (Cq), 123.1 (Cq), 128.4 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 131.9 (2CH_{ar}), 133.0 (C=CH) ppm.

(2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(but-3-yn-1-yl)sulfane (II-29c)



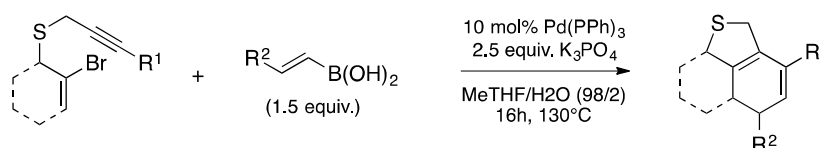
To a solution of KOH (358 mg, 6.38 mmol, 1.5 equiv) in ethanol (39 mL), S-(2-bromocyclohex-2-en-1-yl) ethanethioate **II-B** (1 g, 4.25 mmol, 1 equiv) and 4-bromobut-1-yne (566 mg, 4.25 mmol, 1 equiv) were added successively. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. After evaporation of the solvent, hydrolysis by water and an extraction with ether, the organic phases were separated, dried with MgSO₄ and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane) to afford (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(but-3-yn-1-yl)sulfane **II-29c** (415 mg 44% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.64-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.78-1.89 (m, 1H, CH₂), 2.03-2.12 (m, 5H, CH₂ and H≡), 2.49-2.56 (m, 2H, CH₂), 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, SCH₂), 3.47 (s, 1H, SCH), 6.12 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, C=CH) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.3 (CH₂), 20.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.6 (SCH₂), 50.1 (SCH), 69.5 (C≡), 82.6 (≡C), 122.6 (C=CH), 132.4 (C=CH) ppm.

2.1.2.2. Synthesis of sulfur heterocycles

Cyclocarbopalladation/cross-coupling/electrocyclization reactions general procedures

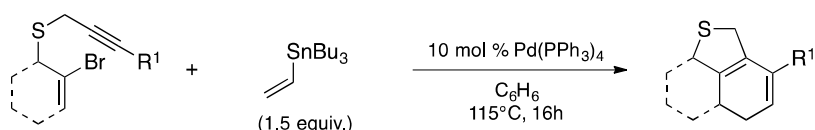
General procedure E (cyclocarbopalladation/ Suzuki-Miyaura cross-coupling/electrocyclization)



In a sealed tube, to a solution of sulfide **II-29a** or **b** (0.4 mmol, 1 equiv), in a mixture of 2-methyltetrahydrofuran (5 mL) and water (0.1 mL) were added Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 0.1

equiv), K_3PO_4 (1 mmol, 2.5 equiv) and boronic acid (0.6 mmol, 1.5 equiv). The tube was sealed and the mixture was heated for 16 hours at 130 °C in an oil bath. The reaction mixture was then evaporated and heptane was added to dissolve the product. The liquid phase was filtered through silica gel (previously treated by triethylamine) to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/toluen 90/10).

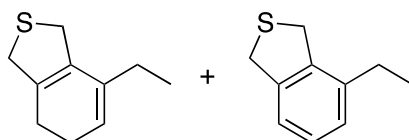
General procedure F (cyclocarbopalladation/ Stille cross-coupling/electrocyclization)



In a sealed tube to a solution of sulfide **II-29a** (0.4 mmol, 1 equiv) in benzene (3 mL) were added Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 0.1 equiv) and the tributylstannane derivative (0.6 mmol, 1.5 equiv). The tube was sealed and the mixture was heated for 16 hours at 115 °C. The reaction mixture was then filtered through silica gel (previously treated by triethylamine) to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexan/toluene 90/10).

Synthesis and characterization of products

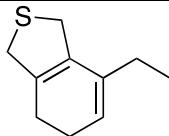
7-ethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*c*]thiophene (II-30a) and 4-ethyl-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene (II-30a')



Following the general procedure **E** using : sulfide **II-29a** (88 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) and potassium vinyltrifluoroborate (80 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The 7-ethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*c*]thiophene **II-30a** and 4-ethyl-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene **II-30a'** were obtained in a mixture with a 1/1 ratio as yellow oil.

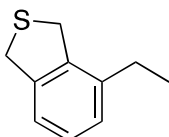
Following the general procedure **F** using : sulfide **II-29a** (88 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) and tributyl(vinyl)stannane (0.6 mmol, 1.5 equiv). The 7-ethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*c*]thiophene **II-30a** and 4-ethyl-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene **II-30a'** were obtained in a mixture with a 9/1 ratio as yellow oil.

7-ethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]thiophene (II-30a)



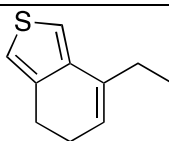
$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.75-1.84 (m, 4H, CH_2), 1.95-2.01 (m, 2H, CH_2), 2.56-3.58 (m, 2H, SCH_2), 3.66-3.70 (m, 2H, SCH_2), 5.29 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100.6 MHz) 13.5 (CH_3), 24.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 38.8 (SCH_2), 42.0 (SCH_2), 118.8 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.9 ($\text{C}=\text{C}$), 134.5 ($\text{C}=\text{C}$), 137.6 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$).

4-ethyl-1,3-dihydrobenzo[c]thiophene (II-30a')



$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.21 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.92-3.93 (m, 2H, SCH_2), 4.01 (bs, 2H, SCH_2), 6.77 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.0 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100.6 MHz) 14.1 (CH_3), 27.4 (CH_2), 37.1 (SCH_2), 38.6 (SCH_2), 122.8 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 139.5 (Cq), 140.6 (Cq), 141.3 (Cq).

7-ethyl-4,5-dihydrobenzo[c]thiophene (II-31a)

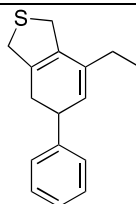


Following the general procedure **E** using: sulfide **II-29a** (88 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) and potassium vinyltrifluoroborate (80 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). After 16h of reaction the sealed tube was open and DDQ (136 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv) was added. The tube was sealed and the mixture was stirred 3h at 100°C. The 7-ethyl-4,5-dihydrobenzo[c]thiophene **II-31a** was obtained as a colorless oil (10 mg, 15%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.28-2.32 (m, 2H, CH_2), 2.41 (qq, $J = 1.8, 7.4$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.73 (td, $J = 1.0, 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 5.69 (tt, $J = 1.5, 4.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 6.86-6.87 (m, 1H, H_{ar}), 6.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6

MHz) δ 12.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 24.7 (CH₂), 30.5 (CH₃C_H2), 116.7 (CH_{ar}), 118.3 (CH_{ar}), 121.7 (C=C_H), 136.4 (C=C_H), 138.2 (C_q), 138.6 (C_q) ppm.

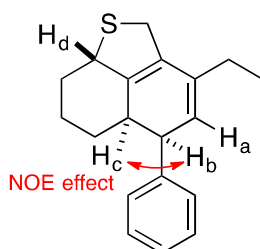
7-ethyl-5-phenyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*c*]thiophene (II-32a)



The general procedure **E** was followed using : sulfide **II-29a** (88 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) and (*E*)-styrylboronic acid (89 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The 7-ethyl-5-phenyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*c*]thiophene **II-32a** was obtained as yellow oil (53 mg, 55%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.20 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.34 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂), 2.50 (dd, *J* = 9.7, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 3.67-3.74 (m, 2H, SCH₂), 3.84-3.89 (m, 1H, CH), 3.90-3.97 (m, 2H, SCH₂), 5.50 (s, 1H, C=C_H), 7.23-7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.27-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.32-7.35 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.2 (CH₃), 26.2 (CH₂), 33.9 (CH₃CH₂), 38.4 (SCH₂), 41.7 (CH), 41.8 (SCH₂), 123.2 (CH_{ar}), 126.6 (C=C_H), 127.7 (2CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 132.8 (C_q), 133.4 (C_q), 137.2 (C=C_H), 145.8 (C_q) ppm.

3-ethyl-5-phenyl-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]thiophene (II-30b)



NOE correlation between :

H_c	H_b
----------------------	----------------------

The general procedure **E** was followed using : sulfide **II-29b** (104 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) and (*E*)-styrylboronic acid (89 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv). The 3-ethyl-5-phenyl-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]thiophene **II-30b** was isolated as a yellow oil (69 mg, 61%). **II-30b** was obtained as a mixture of two diastereoisomers. We were not able to isolate each diastereoisomers. The major diastereoisomer was characterized by NMR using NOESY experiment (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.44-1.49 (m, 1H, CH₂), 1.59-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.78 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.07 (m, 1H, CH₂), 2.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.97-3.05 (m, 1H, H_c), 3.37 (dd, *J* = 5.9, 9.1 Hz, 1H, H_b), 3.81 (ddd, *J* = 3.4, 5.7,

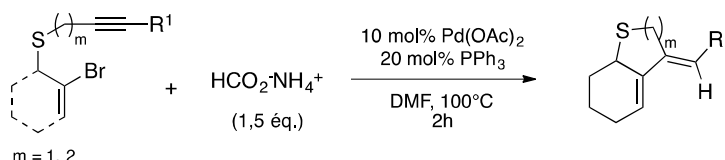
13.7 Hz, 1H, SCHH), 3.97 (dt, $J = 4.9, 13.6$ Hz, 1H, SCHH), 4.10-4.16 (m, 1H, H_d), 5.65 (dt, $J = 1.0, 5.8$ Hz, 1H, H_a), 7.06-7.09 (m, 1H, H_{ar}), 7.18-7.24 (m, 3H, H_{ar}), 7.23-7.31 (m, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.4 (CH₃), 20.7 (CH₂), 21.5 (CH₂), 26.3 (CH₂CH₃), 29.3 (CH₂), 29.9 (CH₃), 38.0 (SCH₂), 39.0 (CH_c), 44.4 (CH_b), 51.1 (CH_d), 124.5 (CH_{ar}), 126.9 (CH_a), 128.3 (2CH_{ar}), 129.1 (2CH_{ar}), 130.3 (C_q), 137.2 (C_q), 139.1 (C_q), 140.3 (C_q) ppm. HRMS (FI+(eiFi)) calculated for C₁₉H₂₂S 282.1442, found 282.1236.

2.1.3. Cyclocarbopalladation/cross-coupling then Diels-Alder reaction

2.1.3.1 Cyclocarbopalladation/protonation

General procedure

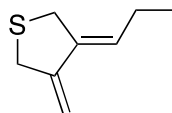
General procedure G (cyclocarbopalladation/protonation)



To a solution of sulfide **II-29a to d** (1 equiv) in DMF, were successively added ammonium formate (1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (0,1 equiv) and PPh₃ (0,2 equiv). After 2 h at 100°C, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water. After extraction with ethyl acetate, the combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (cyclohexane/toluene 95/5) to give the desired diene.

Characterization of dienes

(Z)-3-methylene-4-propylidenetetrahydrothiophene (**II-37a**)

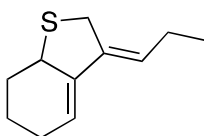


Following the general procedure **G**, the (2-bromoallyl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane **II-29a** (428 mg, 1.95 mmol 1 equiv) was used with ammonium formate (185 mg, 2.93 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (44 mg, 0,19 mmol, 0.1 equiv) and PPh₃ (102 mg, 0.39 mmol, 0.2 equiv.) to afford (Z)-3-methylene-4-propylidenetetrahydrothiophene **II-37a** as colorless oil (32 mg, 12%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 2.08-2.15 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.55 (s, 4H, 2SCH₂), 4.86 (s, 1H, C=CHH), 5.28 (s, 1H, C=CHH), 5.88 (tt, $J = 2.1, 7.4$ Hz, 1H,

C=CH) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 13.8 (CH_3), 23.3 (CH_2CH_3), 32.9 (SCH_2), 36.8 (SCH_2), 103.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 124.9 ($\text{C}=\text{CH}$), 136.7 ($\text{C}=\text{CH}$), 146.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$) ppm.

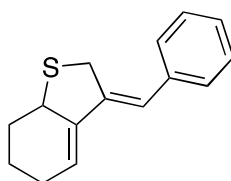
(Z)-3-propylidene-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[b]thiophene (II-37b)



Following the general procedure **G**, the (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(pent-2-yn-1-yl)sulfane **II-29b** (456 mg, 1.76 mmol, 1 equiv) was used with ammonium formate (166 mg, 2.64 mmol, 1.5 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39 mg, 0.18 mmol, 0.1 equiv) and PPh_3 (92 mg, 0.35 mmol, 0.2 equiv) to afford (Z)-3-propylidene-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[b]thiophene **II-37b** as colorless oil (217 mg, 68%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.33-1.42 (m, 1H, CH_2), 1.46-1.55 (m, 1H, CH_2), 1.88-1.93 (m, 1H, CH_2), 2.05-2.11 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.13-2.22 (m, 3H, CH_2), 3.49 (s, 2H, SCH_2), 3.72-3.75 (m, 1H, SCH), 5.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.89 (bs, 1H, 1H, $\text{C}=\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 14.0 (CH_3), 22.4 (CH_2CH_3), 22.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 31.7 (SCH_2), 46.4 (SCH), 117.6 ($\text{C}=\text{CH}$), 122.5 ($\text{C}=\text{CH}$), 137.7 ($\text{C}=\text{CH}$), 140.8 ($\text{C}=\text{CH}$) ppm.

(Z)-3-benzylidene-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[b]thiophene (II-37d)

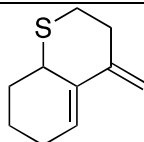


Following the general procedure **G**, the (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(3-phenylprop-2-yn-1-yl)sulfane **II-29d** (0.5 mg, 1.63 mmol, 1 equiv) was used with ammonium formate (154 mg, 2.44 mmol, 1.5 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv) and PPh_3 (85 mg, 0.32 mmol, 0.2 equiv) to afford (Z)-3-benzylidene-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[b]thiophene **II-37d** as colorless oil (223 mg, 60%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39-1.49 (m, 1H, CH_2), 1.58-1.63 (m, 1H, CH_2), 1.93-1.98 (m, 1H, CH_2), 2.24-2.27 (m, 3H, CH_2), 3.77-3.83 (m, 1H, SCH), 3.84 (s, 2H, SCH_2), 6.13 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.77 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.31-7.35 (m, 4H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR

(CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.5 (CH₂), 21.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 31.2 (SCH₂), 49.9 (SCH), 122.4 (C=C_H), 123.2 (C=C_H), 128.4 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.6 (C=C_H), 129.0 (Cq), 131.9 (2CH_{ar}), 133.0 (C=C_H) ppm.

4-methylene-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-2H-thiochromene (II-37c)

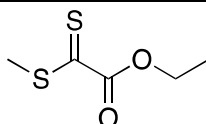


Following the general procedure **G**, the (2-bromocyclohex-2-en-1-yl)(but-3-yn-1-yl)sulfane **II-29c** (0.1 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) was used with ammonium formate (39 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.041 mmol, 0.1 equiv) and PPh₃ (21 mg, 0.082 mmol, 0.2 equiv) to afford 4-methylene-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-2H-thiochromene **II-37c** as colorless oil (22 mg, 32%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.5 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH₂), 1.62-1.64 (m, 2H, CH₂), 2.04-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.48-2.55 (m, 2H, CH₂), 2.64-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.86 (m, 1H CH₂), 3.46-3.51 (m, 1H, SCH), 4.66 (s, 1H, C=C_HH), 4.86 (s, 1H, C=C_HH), 5.78 (s, 1H, C=C_H) ppm.

2.1.3.2 Synthesis and characterization of sulfur dienophile

ethyl 2-(methylthio)-2-thioacetate¹⁴⁷



To a stirred solution of sulphur flowers (12.5 g, 48.96 mmol, 3 equiv) and triethylamine (6.8 ml, 48.96 mmol, 3 equiv) in acetonitrile (15 mL) was added commercial ethyl chloroacetate (2 g, 16.3 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 2.30 h and methyl iodide (3 ml, 48.9 mmol, 3 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 15 h, diluted in water, extracted with methylene chloride and washed with a saturated solution of NaHCO₃ in water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) to afford ethyl 2-(methylthio)-2-thioacetate **5** as pink liquid (1.43 g, 53%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.4 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.68 (s, 3H, SMe), 4.39 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 14.0 (CH₃), 19.6 (SMe), 63.5 (CH₂), 160.5 (C=O), 217.5 (C=S) ppm.

¹⁴⁷ (a) Thiel, W. ; Viola, H. ; Mayer, R.Z. ; *Chem.* **1977**, 366. (b) Dentel, H. ; Chataigner, I. ; Le Cavelier, F. ; Gulea, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6014.

2.1.3.3. Diels-Alder reaction

General procedure

General procedure H (Diels-Alder reaction)

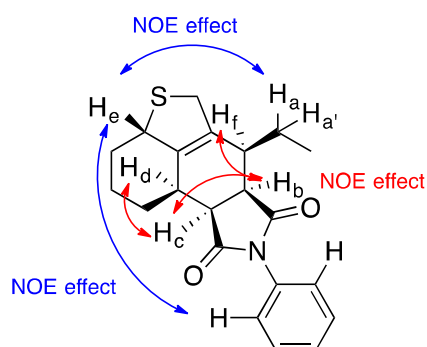


To a solution of a diene **II-37b to d** (1 to 1.1 equiv) in DCM (0.5-1M), was added the dienophile (1 to 5 equiv). The reaction was stirred until complete consumption of the starting materials controlled by TLC. Then NMR analysis of the crude mixture was made to define the ratio of the possible two diastereoisomers and the crude mixture was purified by flash chromatography to give the desired cycloadduct.

Synthesis and characterization of the cycloaddition products

We were not able to isolate each stereoisomer obtained in mixture in the Diels-Alder reactions. Only the isolated products were characterized and their structures unambiguously assigned by NMR spectroscopy.

6-ethyl-8-phenyl-2,3,3a,5,6,6a,9a,9b-octahydrothieno[4',3',2':4,5]naphtho[1,2-c]pyrrole-7,9(1H,8H)-dione (**II-38b**)



NOE correlations between :

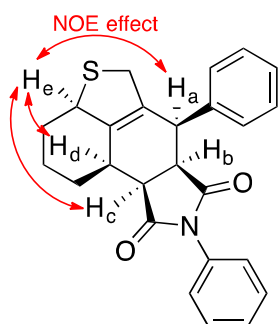
He	Ha
He	Har
Hc	Hb
Hc	Hd
Hb	Hf

The general procedure **H** was followed using: diene **II-37b** (43 mg, 0.24 mmol, 1.1 equiv) and N-phenylmaleimide (35 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred 2h at 40°C in DMC. The product **II-38b** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as white solid (65 mg, 100%). **II-38b** was obtained as single diastereoisomer.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.58-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.96 (m, 3H, CH₂), 1.98-2.03 (m, 1H, H_a), 2.15-2.22 (m, 1H, CH₂), 2.24-2.31 (m, 1H, H_{a'}), 2.38-2.49 (m, 2H, 2CH, H_d and H_f), 3.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_b or H_c), 3.42 (dd, *J* = 4.6, 8.1 Hz, 1H, H_b or H_c), 3.80-3.90 (m, 2H, SCH₂), 4.27 (bs, 1H, H_e), 7.12-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.40 (m,

1H, H_{ar}), 7.42-7.46 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.1 (CH₃), 21.3 (CH₂CH₃), 21.9 (CH₂), 22.5 (CH₂), 30.5 (CH), 36.5 (CH₂), 39.2 (SCH₂), 40.4 (CH), 44.2 (CH), 44.7 (CH), 49.8 (SCH), 126.8 (2CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 129.3 (2CH_{ar}), 132.0 (C_q), 135.8 (C=C), 139.9 (C=C), 176.1 (C=O), 176.7 (C=O) ppm. HRMS ESI calculated for C₂₁H₂₃NO₂S [M+H⁺] 354.1522, found 354.1530.

6,8-diphenyl-2,3,3a,5,6,6a,9a,9b-octahydrothieno[4',3',2':4,5]naphtho[1,2-c]pyrrole-7,9(1H,8H)-dione (II-38d)



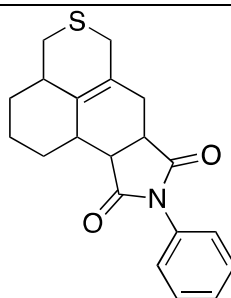
NOE correlations between :

He	Ha
He	Hd
He	Hc

The general procedure **H** was followed using : diene **II-37d** (30 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv) and N-phenylmaleimide (15 mg, 0.09 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred 2h at 40°C in DMC. The product **II-38d** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as white solid (37 mg, 100%). **II-38d** was obtained as single diastereoisomer.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.11-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.66 (bs, 1H, H_d), 3.36-3.42 (m, 2H, H_c and SCH₂), 3.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_b), 3.87-3.92 (m, 2H, H_a and SCH₂), 4.41 (bs, 1H, H_e), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.28-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 35.3 (CH_d), 40.6 (SCH₂), 44.7 (CH_a), 44.8 (CH_c), 47.7 (CH_b), 50.2 (CH_a), 126.4 (2CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 130.4 (2CH_{ar}), 131.8 (C_q), 133.2 (C=C), 137.7 (C_q), 141.7 (C=C), 175.7 (C=O), 175.9 (C=O) ppm. HRMS ESI calculated for C₂₅H₂₃NO₂S [M+H⁺] 402.1522, found 402.1529.

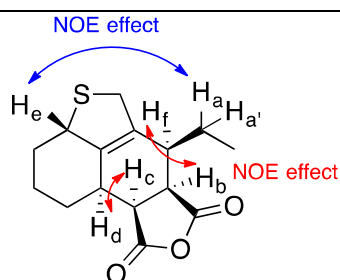
9-phenyl-2,3,3a,6,7,7a,10a,10b-octahydro-1*H*-isothiochromeno[5,4-*ef*]isoindole-8,10(4*H*,9*H*)-dione (II-38c)



The general procedure **H** was followed using : diene **II-37c** (22 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv) and N-phenylmaleimide (19 mg, 0.11 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred 2h at 40°C in DMC. The product **II-38c** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as white solid (6.1 mg, 16%). The NMR ^1H proved that **II-38c** was obtained as a single diastereoisomer but the characterization has not been done yet. The product is under analysis.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48-1.54 (2H, CH_2), 1.80-2.06 (m, 3H, CH_2), 2.17-2.24 (m, 1H, CH_2), 2.28-2.39 (m, 2H, CH_2), 2.47-2.53 (m, 2H, CH_2), 2.58-2.70 (m, 3H, CH_2 and CH), 3.19 (dd, $J = 5.0, 9.2$ Hz, 1H, CH), 3.26-3.30 (m, 1H, CH), 3.56 (bs, 1H, SCH), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{ar}).

6-ethyl-1,2,3,3a,6,6a,9a,9b-octahydro-5*H*-thieno[4',3',2':4,5]naphtho[1,2-*c*]furan-7,9-dione (II-39b)



NOE correlations between :

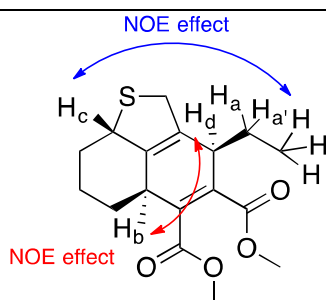
He	Ha
Hd	Hc
Hb	Hf

The general procedure **H** was followed using : diene **II-37b** (50 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv) and maleic anhydride (27 mg, 0.25 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred 2h at 40°C in DMC. The product **II-39b** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as white solid (63 mg, 100%). **II-39b** was isolated as a mixture of two diastereoisomers with a 8/2 ratio.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.51-1.72 (m, 3H, CH_2), 1.74-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.84-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.98-2.01 (m, 1H, H_a), 2.10-2.16 (m, 1H, CH_2), 2.17-2.22 (m, 1H, $H_{a'}$), 2.33-2.42 (m, 2H, 2CH, H_d and H_f), 3.43 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH, H_b or H_c), 3.54 (dd, $J = 4.8, 9.2$ Hz, 1H, CH, H_b or H_c), 3.77-3.90 (m, 2H, SCH_2), 4.26 (bs, 1H, SCH, H_e)

ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 12.7 (CH_3), 20.9 (CH_2CH_3), 21.5 (CH_2), 22.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 35.5 (CH), 39.1 (CH_2), 39.6 (CH), 44.7 (CH), 45.0 (CH), 49.7 (CH), 136.1 ($\text{C}=\text{C}$), 140.2 ($\text{C}=\text{C}$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$), 171.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. HRMS ESI calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 279.1049, found 279.1057.

dimethyl 3-ethyl-3,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2H-naphtho[1,8-bc]thiophene-4,5-dicarboxylate (II-40b)



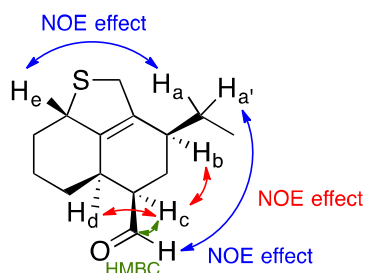
NOE correlations between :

Hc	$\text{CH}_3(\text{Et})$
Hb	Hd

The general procedure **H** was followed using : diene **II-37b** (50 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and dimethyl acetylenedicarboxylate (98 mg, 0.69 mmol, 2.5 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at 80°C in toluene (3 mL). The desired product **II-40b** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as colorless oil (57 mg, 65%). **II-40b** was isolated as a mixture of two diastereoisomers with a 8/2 ratio.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.35-1.43 (m, 1H, CH_2), 1.52-1.60 (m, 2H, CH_2 , H and H_a), 1.63-1.73 (m, 2H, CH_2 , H and H_a), 1.78-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.96-2.02 (m, 1H, CH_2), 3.14-3.22 (m, 1H, CH, H_b), 3.34-3.38 (m, 1H, SCHH), 3.54 (m, 1H, CH, H_d), 3.74 (s, 6H, 2OCH_3), 3.76-3.81 (m, 1H, SCHH), 4.16-4.19 (m, 1H, SCH, H_c) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 8.6 (CH_3), 21.0 (CH_2), 23.2 (CH_2CH_3), 23.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 36.3 (CH), 38.8 (SCH_2), 39.2 (CH), 49.8 (SCH), 52.1 (2OCH_3), 129.7 ($\text{C}=\text{C}$), 135.1 ($\text{C}=\text{C}$), 138.6 ($\text{C}=\text{C}$), 139.5 ($\text{C}=\text{C}$), 167.8 ($\text{C}=\text{O}$), 168.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

3-ethyl-3,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-2H-naphtho[1,8-bc]thiophene-4-carbaldehyde (II-41b)



NOE correlations between :

He	Ha
CHO	Ha
Hd	Hc
Hc	Hb

HMBC correlation between :

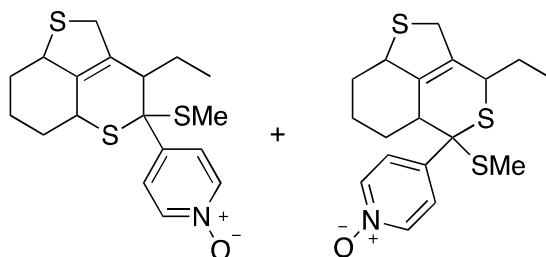
C=O	Hc
-----	----

The general procedure **H** was followed: Acrolein (78 mg, 1.4 mmol, 5 equiv) and boron trifluoride diethyl etherate (0.02 mL, 0.15 mmol, 0.55 equiv) were mixed together in DCM.

After 5min at 40°C, diene **II-37b** (50 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) was added. Then the reaction mixture was stirred 2h at 40°C in DCM. The mixture was washed with a saturated solution of NaHCO₃ and the product was extracted with DCM. The organic layers were then dried with MgSO₄ and evaporated under vacuum. The desired product **II-41b** was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as colorless oil (45 mg, 69%). **II-41b** was isolated as a mixture of two diastereoisomers in a 7/3 ratio.

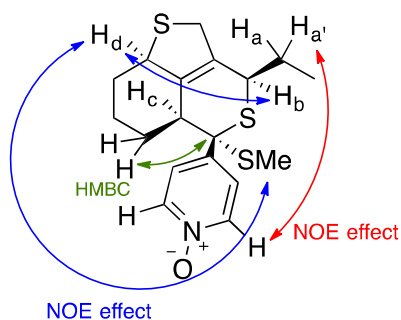
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.97-1.05 (m, 1H, CH₂), 1.52-1.54 (m, 1H, CH₂, H_a), 1.58-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.74 (m, 1H, CH₂, H_a), 1.78-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.14 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.21 (m, 1H, CH, H_d), 2.24 (bs 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 2H, 2CH, H_b and H_c), 3.38 (dt, *J* = 3.5, 13.4 Hz, 1H, SCHH), 3.96 (dt, *J* = 4.0, 13.4 Hz, 1H, SCHH), 4.30-4.36 (m, 1H, SCH, H_e), 9.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CHO) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.8 (CH₃), 21.0 (CH₂), 21.9 (CH₂CH₃), 27.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.1 (CH_b), 37.4 (CH_d), 40.2 (SCH₂), 49.4 (CH_c), 50.6 (SCH), 135.4 (C=C), 138.7 (C=C), 205.4 (CHO) ppm.

4-(3-ethyl-4-(methylthio)-2,3,4,5a,6,7,8,8a-octahydrothieno[4,3,2-de]thiochromen-4-yl)pyridine 1-oxide (II-42b) and 4-(3-ethyl-5-(methylthio)-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2H,3H-thieno[4,3,2-de]isothiochromen-5-yl)pyridine 1-oxide (II-43b)



The general procedure **H** was followed using: diene **II-37b** (50 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and 3-(methylsulfanyl)carbothiopyridin-1-ium-1-olate (51 mg, 0.28 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at 40°C in DCM. Both regioisomers were then separated by flash chromatography (ethyl acetate/methanol 1/0 to 95/5). **II-42b/II-43b** regioisomers ratio = **6/4**.

4-(3-ethyl-5-(methylthio)-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2*H*,3*H*-thieno[4,3,2-*de*]isothiochromen-5-yl)pyridine 1-oxide (II-42b)



NOE correlations between :

SMe	Hd
Hd	Hb
Ha	Har

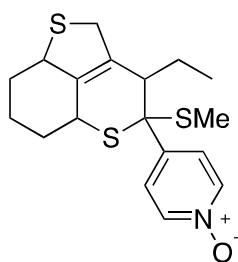
HMBC correlation between :

CH ₂	Cq(SMe)
-----------------	---------

The 4-(3-ethyl-5-(methylthio)-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2*H*,3*H*-thieno[4,3,2-*de*]isothiochromen-5-yl)pyridine 1-oxide **II-42b** was obtained as orange oil (51 mg, 50%) and as single stereoisomer.

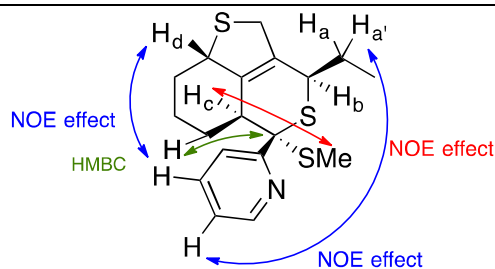
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.01-1.07 (m, 1H, CH₂), 1.09-1.20 (m, 1H, CH₂, H_a), 1.32-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.54-1.58 (m, 1H, CH₂), 1.59-1.62 (m, 1H, CH₂, H_{a'}), 1.73-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.97 (s, 3H, SMe), 2.68 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH, H_d), 3.38-3.44 (m, 2H, SCHH et H_b), 3.66-4.72 (m, 2H, SCHH et H_c), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.6 (CH₃), 13.8 (SMe), 20.8 (CH₂), 21.0 (CH₂), 26.5 (CH₂CH₃), 30.0 (CH₂), 39.3 (SCH₂), 45.6 (CH_b), 46.0 (SCH_d), 51.2 (CH_c), 63.7 (Cq), 127.0 (2CH_{ar}), 134.7 (C=C), 138.1 (2CH_{ar}), 138.9 (C=C), 141.5 (Cq) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₈H₂₃NOS₃ [M+Na⁺] 388.0855, found 388.0836.

4-(3-ethyl-4-(methylthio)-2,3,4,5a,6,7,8,8a-octahydrothieno[4,3,2-*de*]thiochromen-4-yl)pyridine 1-oxide



The 4-(3-ethyl-4-(methylthio)-2,3,4,5a,6,7,8,8a-octahydrothieno[4,3,2-*de*]thiochromen-4-yl)pyridine 1-oxide was obtained as orange oil (32 mg, 32%). This regioisomer is not yet characterized. It is under analysis

2-(3-ethyl-5-(methylthio)-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-2H,3H-thieno[4,3,2-de]isothiochromen-5-yl)pyridine (II-44b)



NOE correlations between :

Hd	Har
Har	Ha
Hc	SMe

HMBC correlation between :

CH ₂	Cq(SMe)
-----------------	---------

Following the general procedure **H**: 2-(methylsulfanyl)carbothiopyridine (47 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and boron trifluoride diethyl etherate (0.035 mL, 0.28 mmol, 1 equiv) were mixed together in DCM (0.6 mL). After 5 min at 40°C, diene **II-37b** (50 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) was added. Then the reaction mixture was stirred 1 h at 40°C in DCM. The mixture was washed with a saturated solution of NaHCO₃ and the product was extracted with DCM. The organic layers were then dried with MgSO₄ and evaporated under *vacuum*. The desired product was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) and obtained as orange oil (70 mg, 72%) in a mixture of two diastereoisomers with a 8/2 ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.00-1.05 (m, 1H, CH₂), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.41 (m, 1H, CH₂), 1.44-1.49 (m, 1H, CH₂), 1.52-1.58 (m, 1H, CH₂), 1.68-1.72 (m, 1H, CH₂), 1.80 (s, 3H, SMe), 1.83-1.86 (m, 1H, CH₂, H_a), 1.97-1.02 (m, 1H, CH₂, H_{a'}), 2.08-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH, H_d), 3.66-3.72 (m, 2H, SCH₂H and H_{c or b}), 3.97-4.02 (m, 2H, SCH₂H and H_{c or b}), 7.15-7.19 (m, 1H, H_{ar}), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{ar}), 8.54-8.57 (m, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 (CH₃), 13.1 (SMe), 24.5 (CH₂CH₃), 26.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 39.1 (SCH₂), 40.9 (CH₂), 41.9 (CH_b), 50.8 (CH_d), 56.8 (CH_c), 68.8 (Cq), 122.3 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 127.9 (C=C), 136.7 (CH_{ar}), 141.0 (C=C), 148.3 (CH_{ar}), 161.1 (CH_{ar}) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₈H₂₃NOS₃ [M+H⁺] 302.1033, found 302.1038.

2.2. Copper- mediated reactions

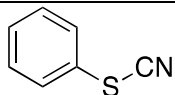
2.2.1. Synthesis of thiocyanate

General procedure of thiocyanate synthesis

To a solution of TMEDA (0.3 ml, 2 mmol) in acetonitrile (3 ml) was added CuCN (179 mg, 2 mmol) and then the disulfide (0.5 mmol) or the thiophenol (1 mmol). The reaction was stirred overnight, at room temperature, under air. The reaction mixture was then filtered through celite pad. The filtrate was evaporated and the crude product was directly purified on silica

gel column, or was washed with water and the product extracted with diethyl ether. The product was purified by flash chromatography (heptane/ ethyl acetate).

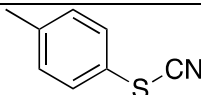
Phenyl thiocyanate (III-19a) : ref *Synlett* 2013, 24, 1443-1447.



The general procedure was followed starting from diphenyl disulfide **III-18a** (109 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product **III-19a** as yellow oil (88%, 119 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.50-7.54 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 110.7 (CN), 124.6 (Cq), 129.7 (CH_{ar}), 130.2 (2CH_{ar}), 130.4 (2CH_{ar}) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 2363, 2156, 1581, 1477, 14442, 1022, 738, 685.

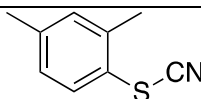
(4-Methyl)phenyl thiocyanate (III-19b) : ref *Synlett* 2013, 24, 1443-1447.



The general procedure was followed starting from p-toluenethiol **III-17b** (124 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product **III-19b** as yellow oil (74%, 111 mg).

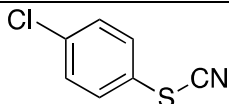
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H, CH_3), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.41-7.43 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (CH_3), 111.2 (CN), 120.7 (Cq), 130.9 (2CH_{ar}), 131.1 (2CH_{ar}), 140.4 (Cq) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 2362, 2156, 1492, 1400, 1015, 802, 513.

(2,4-Dimethyl)phenyl thiocyanate (III-19c) : ref *Synth. Commun.* 2012, 42, 1184–1191.



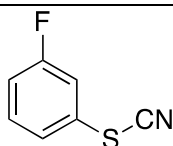
The general procedure was followed starting from 2,4-dimethylthiophenol **III-17c** (138 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product **III-19c** as yellow oil (71%, 116 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (s, 1H, H_{ar}), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (CH_3), 21.2 (CH_3), 111.0 (CN), 119.9 (Cq), 128.6 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 139.9 (Cq), 141.1 (Cq) ppm.

(4-Chloro)phenyl thiocyanate (III-19d) : ref Synlett 2013, 24, 1443-1447.

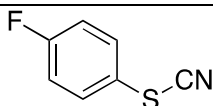
The general procedure was followed starting from diphenyl disulfide **III-18d** (144 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product **III-18d** as yellow oil (74%, 126 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.49 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 110.2 (CN), 122.9 (Cq), 130.7 (2 CH_{ar}), 131.7 (2 CH_{ar}), 136.4 (Cq) ppm.

(3-Fluoro)phenyl thiocyanate (III-19e)

The general procedure was followed starting from 1-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)disulfanyl]benzene **III-18e** (127 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product **III-19e** as yellow oil (95%, 145 mg).

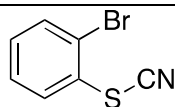
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dt, $J = 2.5, 8.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24-7.31 (m, 2H, H_{ar}), 7.39-7.44 (m, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 109.7 (CN), 116.9 (d, $J = 10.2$ Hz, CH_{ar}), 117.1 (d, $J = 13.4$ Hz, CH_{ar}), 125.5 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{ar}), 126.5 (d, $J = 8.2$ Hz, Cq), 131.8 (d, $J = 8.3$ Hz, CH_{ar}), 163.2 (d, $J = 250.2$ Hz, Cq) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 2159, 1589, 1267, 1221, 873, 776, 672. **MS** (EI) calculated for $\text{C}_7\text{H}_4\text{FNS}$ 153.0048, 152.86 (M^+ , 100%), 132.87 (30%), 125.84 (39%), 108.93 (29%), 94.95 (33%), 82.95 (25%), 74.95 (36%), 68.91 (17%), 62.93 (10%), 56.93 (15%).

(4-Fluoro)phenyl thiocyanate (III-19f) : ref Synlett 2013, 24, 1443-1447.

The general procedure was followed starting from 1-fluoro-4-[(4-fluorophenyl)disulfanyl]benzene **III-18f** (127 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product **III-19f** as yellow oil (77%, 120 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.53-7.59 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 110.7 (CN), 117.8 (d, $J = 22.9$ Hz, 2CH_{ar}), 119.5 (d, $J = 3.0$ Hz, CH_{ar}), 133.5 (d, $J = 8.7$ Hz, 2CH_{ar}), 165.9 (d, $J = 250$ Hz, Cq) ppm.

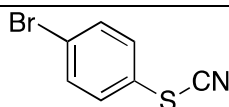
(2-Bromo)phenyl thiocyanate (III-19g) : ref *Synlett* **2013**, *24*, 1443-1447.



The general procedure was followed starting from 2-bromothiophenol **III-17g** (189 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product as an orange oil (37%, 79 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.44 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.61 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.72 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 109.8 (CN), 122.0 (Cq), 127.4 (Cq), 129.3 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 133.8 (CH_{ar}) ppm.

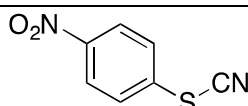
(4-Bromo)phenyl thiocyanate (III-19h) : ref *Synlett* **2013**, *24*, 1443-1447.



The general procedure was followed starting from bis(4-chlorophenyl)disulfide **III-18h** (143 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product **III-19h** as orange oil (51%, 109 mg).

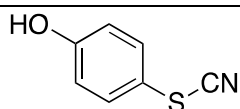
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.49 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 110.2 (CN), 122.9 (Cq), 130.7 (2CH_{ar}), 131.7 (2CH_{ar}), 136.4 (Cq) ppm.

(4-Nitro)phenyl thiocyanate (III-19i) *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2012**, *187*, 1226–1235.



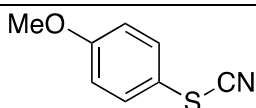
The general procedure (except that the reaction was performed at 80 °C) was followed starting from 4-nitrothiophenol (155 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product as a yellow solid (13%, 24 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 8.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 111.0 (CN), 118.5 (Cq), 124.5 (2CH_{ar}), 133.6 (2CH_{ar}), 147.3 (Cq) ppm.

(4-Hydroxy)phenyl thiocyanate (III-19j)

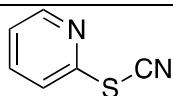
The general procedure was followed starting from 4-mercaptophenol **III-17j** (126 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 80/20) afforded the product **III-19j** as orange solid (29%, 43 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (bs, 1H, OH), 6.86-6.90 (m, 2H, H_{ar}), 7.42-7.46 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 112.3 (CN), 113.3 (Cq), 117.6 (2CH_{ar}), 134.3 (2CH_{ar}), 158.1 (Cq) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 3362, 2152, 1596, 1579, 1493, 1425, 1282, 1206, 829, 602. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_7\text{H}_6\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}^+]^+$ 152.0170, found 152.0163.

(4-Methoxy)phenyl thiocyanate (III-19k) : ref *Synlett* 2013, 24, 1443-1447.

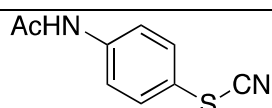
The general procedure was followed starting from methoxy-4-[(4-methoxyphenyl)disulfanyl]benzene **III-18k** (139 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product as yellow oil (63%, 104 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H, CH_3O), 6.93-6.97 (m, 2H, CH_{ar}), 7.48-7.52 (m, 2H, CH_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 55.8 (CH_3O), 111.8 (CN), 114.0 (Cq), 116.1 (2CH_{ar}), 134.0 (2CH_{ar}), 161.5 (Cq) ppm.

2-Pyridyl thiocyanate (III-19l)

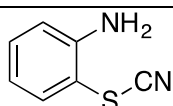
The general procedure was followed starting from 2,2'-dithiodipyridine disulfide **III-18l** (110 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product **III-19l** as brown oil (77%, 104 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.54 (m, 1H, H_{ar}), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.77 (dt, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 109.0 (CN), 122.1 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 138.5 (CH_{ar}), 150.1 (Cq), 150.6 (CH_{ar}) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 2922, 2161, 1573, 1448, 1419, 1117, 1081, 987, 759. **MS** (EI) calculated for $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$ 136.0095, found (m/z) 135.87 (M^+ , 61%), 77.90 (100%), 50.95 (18%)

N-(4-Thiocyanatophenyl)acetamide (III-19m)

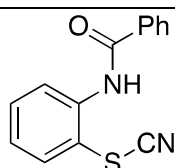
The general procedure was followed starting from 4-acetamidothiophenol **III-17m** (167 mg, 1 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 60/40) afforded the product **III-19m** as white solid (61%, 117 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H, CH_3), 7.34 (bs, 1H, NH), 7.50 (dt, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (CH_3), 111.1 (CN), 118.3 (Cq), 121.2 (2CH_{ar}), 132.3 (2CH_{ar}), 139.9 (Cq), 154.7 (Cq). **IR** ν (cm^{-1}) 2922, 2852, 2150, 1667, 1583, 1530, 1475, 1365, 1314, 1261, 828, 763 ppm. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ 193.0436, found 193.0431.

(2-Amino)phenyl thiocyanate (III-19n)

The general procedure was followed starting from 2-[(2-aminophenyl)disulfanyl]aniline **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 80/20) afforded the product as orange solid (37%, 56 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95-6.99 (m, 2H, H_{ar}), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.99 (bs, 2H, NH_2) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 104.3 (CN), 112.0 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 133.9 (Cq), 157.6 (Cq) ppm. **IR** ν (cm^{-1}) 3240, 2922, 2182, 1626, 1574, 1473, 1342, 1232, 1168, 1124, 1030, 827, 737. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ [M] $^+$ 150.0252, found 150.02517.

N-(2-thiocyanatophenyl)benzamide (III-19p)

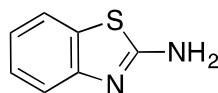
The general procedure was followed starting from N-{2-[(2-benzamidophenyl)disulfanyl]phenyl}benzamide **III-18p** (228 mg, 0.5 mmol). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 70/30) afforded the product as brown solid (31%, 78 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.56 (m, 3H, H_{ar}), 7.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 10.77 (bs, 1H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 103.5 (CN), 115.7 (Cq), 115.8 (Cq), 121.1 (Cq), 121.7 (CH_{ar}),

124.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 127.9 (2CH_{ar}), 129.3 (2CH_{ar}), 132.1 (CH_{ar}), 133.4 (CH_{ar}), 165.6 (Cq). IR ν (cm⁻¹) 2922, 2360, 2232, 1667, 1599, 1531, 1438, 1297, 1278, 1114, 1026, 915, 747, 687. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₀N₂OS [M]⁺ 254.0514, found 254.0520.

2.2.2. Synthesis and characterization of 2-aminobenzothiazoles

Benzo[d]thiazol-2-amine (III-20n)¹⁴⁸



To a solution of TMEDA (0.3 ml, 2 mmol, 2 equiv) in acetonitrile (3 mL) was added CuCN (179 mg, 2 mmol, 2 equiv) portionwise and the disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol, 0.5 equiv). The reaction was stirred 1 hour at 60°C. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and filtered through neutral alumina pad. Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 7/3) afforded the product as brown solid (68 mg, 57%).

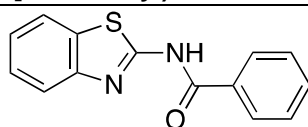
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.66 (bs, 2H, NH₂) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (Cq), 152.2 (Cq), 131.8 (Cq), 126.2 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}) ppm.

CAS Registry Number 136-95-8.

General procedure for the three-component reaction

To a solution of TMEDA (0.3 ml, 2 mmol, 2 equiv) in acetonitrile (3 mL) were added successively CuCN (179 mg, 2 mmol, 2 equiv) portionwise, the disulfide (0.5 equiv) or 2-aminothiophenol (1 equiv) and the electrophile (1.1 equiv). The reaction was stirred 3 hours at 60°C. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and filtered through neutral alumina pad. The product was then purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate).

¹⁴⁸ C.W. Cheung, D.S. Surry, S.L. Buchwald *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3734.

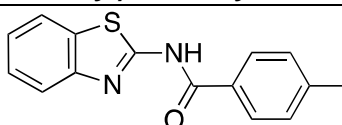
Synthesis and characterization of compounds***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)benzamide (III-34n)¹⁴⁹**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using benzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.128 mL). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as white solid (185 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.01 (bs, 1H, NH), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.1 (Cq), 159.8 (Cq), 148.1 (Cq), 133.3 (CH_{Ar}), 132.3 (Cq), 132.2 (Cq), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 121.6 (CHH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}) ppm.

HRMS ESI calculated for C₁₄H₁₀N₂OS [M+H⁺] 255.0587, found 255.0585.

CAS Registry Number 5005-14-1.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-4-methylbenzamide (III-35n)¹⁵⁰**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using 4-methylbenzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.147 mL). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as pale yellow solid (221 mg, 82%).

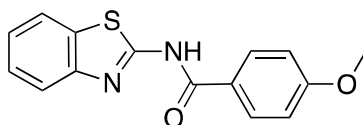
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (bs, 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.86-7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.39 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (Cq), 159.7 (Cq), 148.2 (Cq), 144.1 (Cq), 132.3 (Cq), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.4 (Cq), 128.1 (2CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 21.8 (CH₃) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₅H₁₂N₂OS [M+H⁺] 269.0743, found 269.0745.

CAS Registry Number 91506-66-0.

¹⁴⁹ D. Fajkusova, P. Pazdera, *Synthesis* **2008**, 8, 1297.

¹⁵⁰ J. Wang, F. Peng, J. Jiang, Z. Lu, L. Wang, J. Bai, Y. Pan *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 467.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamide (III-36n)³**

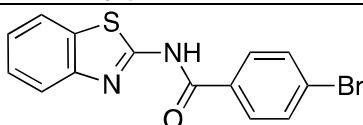


The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using 4-methoxybenzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.149 mL). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 8/2) afforded the product as white solid (204 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (bs, 1H, NH), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (dd, *J* = 2.2, 6.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (Cq), 163.7 (Cq), 159.8 (Cq), 148.3 (Cq), 132.3 (Cq), 130.1 (2CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 124.3 (Cq), 124.1 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 114.5 (2CH_{Ar}), 55.8 (OCH₃) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₅H₁₂N₂O₂S [M+H⁺] 285.0692, found 285.0697.

CAS Registry Number 35353-19-6.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-4-bromobenzamide (III-37n)¹⁵¹**



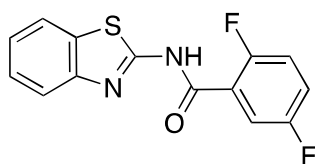
The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (0.5 mmol) using 4-bromobenzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 241 mg). Purification by flash chromatography as a solid deposit (heptane/ethyl acetate 90/10) afforded the product as brown solid (204 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.99 (bs, 1H, NH), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.61 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, DMSO) δ 131.6 (2CH_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₄H₉BrN₂OS [M+H⁺] 332.9691, found 332.9689.

CAS Registry Number 121189-75-1.

¹⁵¹ P. Subramanian, S. Indu, and K. P. Kaliappan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6212.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2,5-difluorobenzamide (III-38n)**



The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using 2,5-difluorobenzoyl chloride as electrophile (241 mg, 1.1 mmol). Purification by flash chromatography as a solid deposit (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as yellow solid (232 mg, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (bs, 1H, NH), 7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20 (dt, *J* = 3.9, 10.1 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (Cq), 159.1 (d, *J* = 232.8, Cq), 157.3 (Cq), 156.6 (d, *J* = 232.8 Hz, Cq), 148.5 (Cq), 132.4 (Cq), 126.4 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 121.9 (dd, *J* = 10.2, 23.5 Hz, CH_{Ar}), 121.4 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 120.4 (dd, *J* = 7.2, 13.3 Hz, Cq), 118.4 (d, *J* = 27.7 Hz, CH_{Ar}), 118.1 (dd, *J* = 7.7, 27.7 Hz, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F {¹H} NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -115.6 (d, *J* = 19.1 Hz), -117.5 (d, *J* = 19.1 Hz) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₄H₈F₂N₂OS [M+H⁺] 291.0412, found 291.0402. **IR** ν 1671, 1601, 1547, 1453, 1253, 1159, 830, 754, 627 cm⁻¹. **Mp** = 188°C.

X-ray structures :

Single crystals of the compound **4f** were obtained in chloroform at 20°C.

CCDC 1469719 for **4f** contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

The crystal data were collected at 173 K on a Bruker APEX-II CCD diffractometer using Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å). Details of data collection parameters and refinements results are listed in the following table.

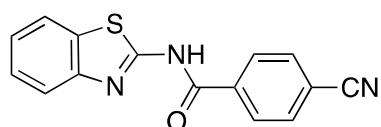
Formula	C ₁₄ H ₈ F ₂ N ₂ OS	
Formula weight	290.28	
Crystal system	triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 5.7370(5) Å	alpha □□88.575(2)°
	b = 7.6865(7) Å	beta □□86.523(2)°
	c = 13.5874(12) Å	gamma □ 88.004(2)°
Unit cell volume	597.55(9) Å ³	
Z	2	
Temperature	173(2) K	
Theta limits for data collection	2.652–29.024 °	
Color	Colourless	
Density (calculated)	1.613 g.cm ⁻³	

F000	296
Crystal dimension	0.40 x 0.30 x 0.15 mm ³
μ	0.292 mm ⁻¹
Wavelength	0.71073 Å
Reflections collected	3143
Reflections with $I > 2\sigma(I)$	2668
Goodness-of-fit on F^2	1.071
Final R indices ($I > 2\sigma(I)$)	R = 0.0443, wR = 0.1068
R indices (all data)	R = 0.0563, wR = 0.1143

Crystallographic data for the structural analysis of compounds **23a**, **30**, **32**, and **33** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center. Summary of Data **CCDC 1486722** (product **32**), Formula: C₂₁H₁₆N₂O₃S₂, Unit Cell Parameters: a 8.1931(4) b 17.0832(7) c 13.8481(6) P21/c; Summary of Data **CCDC 1486723** (product **30**), Formula: C₄₀H₂₄F₄N₂O₄S₂, Unit Cell Parameters: a 10.6893(10) b 11.2057(10) c 15.9469(15) P-1; Summary of Data **CCDC 1486724** (product **23a**), Formula: C₁₁H₁₂N₂O₁S₁, Unit Cell Parameters: a 22.535(3) b 8.1096(11) c 24.573(3) Pbc_a; Summary of Data **CCDC 1486725** (product **33**), Formula: C₂₁H₁₈N₂O₄S₃, Unit Cell Parameters: a 7.8455(4) b 8.0210(4) c 33.0465(15) P21/c.

Copies of the information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK (Fax: + 44-1223-336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk)

***N*-(benzo[d]thiazol-2-yl)-4-cyanobenzamide (III-39n)**¹⁵²

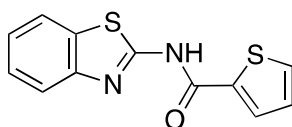


The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using 4-cyanobenzoyl chloride as electrophile (182 mg, 1.1 mmol). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as beige solid (104 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.06-8.01 (m, 3H, H_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO) δ 132.6 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 118.1 (CH_{Ar}), 114.8 (CN) ppm. HRMS ESI calculated for C₁₅H₉N₃OS [M+H⁺] 280.0539, found 280.0539.

CAS Registry Number 200726-44-9.

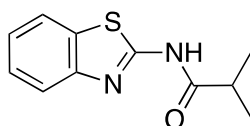
¹⁵² S. G. Kim, S. L. Jung, G. H. Lee, Y. D. Gong, ACS Comb. Sci. **2013**, *15*, 29.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)thiophene-2-carboxamide (III-40n)⁶**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using 2-thiopenecarbonyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.118 mL). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as beige solid (116 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (bs, 1H, NH), 7.86-7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42-7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.00 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (Cq), 160.1 (Cq), 147.7 (Cq), 136.7 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.2 (Cq), 131.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}) ppm.

CAS Registry Number 312748-26-8.

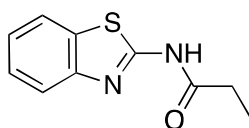
***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)isobutyramide (III-41n)¹⁵³**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using isobutyryl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.115 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as white solid (170 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.47 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.66 (hept., *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2CH₃) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (Cq), 159.8 (Cq), 147.9 (Cq), 132.1 (Cq), 126.3 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 35.6 (CH), 19.3 (2CH₃) ppm. HRMS ESI calculated for C₁₁H₁₂N₂OS [M+H⁺] 221.0743, found 221.0740.

CAS Registry Number 3028-04-4.

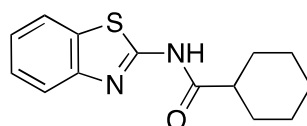
¹⁵³ R. A. Glennon, J. J. Gaines, M. E. Rogers, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 766.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)propionamide (III-42n)¹⁵⁴**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the propanoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.096 ml). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as white solid (156 mg, 76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.67 (bs, 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.52 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (Cq), 160.1 (Cq), 148.0 (Cq), 132.1 (Cq), 126.6 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 29.9 (CH₂), 9.2 (CH₃) ppm.

CAS Registry Number 3004-59-9.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)cyclohexanecarboxamide (III-43n)¹⁵⁵**

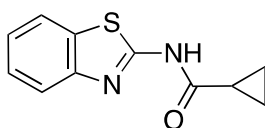
The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the cyclohexanecarbonyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.148 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as beige solid (156 mg, 60%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.36 (tt, *J* = 3.4, 11.7 Hz, 1H, CH), 1.87 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH₂), 1.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, CH₂), 1.62-1.49 (m, 3H, CH₂), 1.70-1.02 (m, 3H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (Cq), 159.8 (Cq), 148.1 (Cq), 132.3 (Cq), 126.5 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 45.3 (CH), 29.4 (2CH₂), 25.8 (CH₂), 25.5 (2CH₂) ppm.

CAS Registry Number 77414-60-9.

¹⁵⁴ D. Cressier, C. Prouillac, P. Hernandez, C. Amourette, M. Diserbo, C. Lion, G. Rima; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5275.

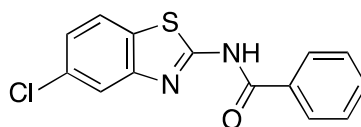
¹⁵⁵ Nguyen-Hai Nam, Phan Thi Phuong Dung, Doan Thanh Hieu, Le Hoang, Tran Thi Hien, Tran The Cuong and Phan Dinh Chau, *Med. Chem.* **2010**, *7*, 727.

***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide (III-44n)¹⁵⁶**

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the cyclopropanecarboxylic acid chloride (1.1 mmol, 0.1 mL). Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 80/20) afforded the product as white solid (133 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.53 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (td, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (t, *J* = 7.25 Hz, 1H, H_{Ar}), 1.74 (hept., *J* = 3.9 Hz, 1H, CH) 1.28-1.24 (m, 2H, CH₂), 0.99-0.94 (m, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (Cq), 159.6 (Cq), 148.2 (Cq), 132.3 (Cq), 126.5 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 15.4 (CH), 9.7 (2CH₂) ppm.

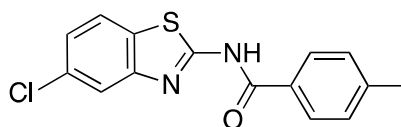
CAS Registry Number 32904-04-4.

***N*-(5-chlorobenzo[*d*]thiazol-2-yl)benzamide (III-34r)**

The general procedure was followed starting from the 2-[(2-amino-4-chlorophenyl)disulfanyl]-5-chloroaniline **III-18r** (0.5 mmol) using benzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0,128 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 9/1) afforded the product as beige solid (200 mg, 69%).

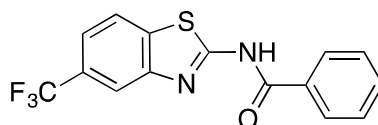
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (s, 1H, NH), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, H_{Ar}), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, DMSO) δ 166.0 (Cq), 160.69 (Cq), 149.7 (Cq), 133.0 (CH_{Ar}), 131.6 (Cq), 130.8 (CH_{Ar}), 130.4 (Cq), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}) 123.6 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 119.8 (Cq). **HRMS ESI** calculated for [M+H⁺] C₁₄H₈ClN₂OS 289.0197, found 289.0208. **IR** ν 2923, 1676, 1539, 1434, 1285, 1238, 1060, 931, 875, 791, 693 cm⁻¹. **Mp** = 219°C.

¹⁵⁶ S. G. Kim, S. L. Jung, G. H. Lee, Y. D. Gong, ACS Comb. Sci. **2013**, *15*, 29.

***N*-(5-chlorobenzo[*d*]thiazol-2-yl)-4-methylbenzamide (III-36r)**

The general procedure was followed starting from the 2-[(2-amino-4-chlorophenyl)disulfanyl]-5-chloroaniline **III-18r** (0.5 mmol) using 4-methylbenzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.15 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 9/1) afforded the product as brown solid (260 mg, 86%).

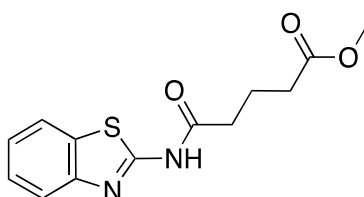
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (bs, 1H, NH), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (Cq), 160.5 (Cq), 145.2 (Cq), 144.4 (Cq), 132.1 (Cq), 130.0 (Cq), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (Cq), 127.7 (2CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 21.7 (CH₃) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₅H₁₁ClN₂OS [M+H⁺] 303.0353, found 303.0346. **IR** ν 2924, 1688, 1626, 1598, 1542, 1439, 1332, 1267, 1159, 988, 743, 696 cm⁻¹. **Mp** = 234 °C

***N*-(5-(trifluoromethyl)benzo[*d*]thiazol-2-yl)benzamide (III-34s)**

The general procedure was followed starting from the 2-amino-4-(trifluoromethyl)thiophenol hydrochloride **III-18s** (1 mmol) with 3 equiv of TMEDA using benzoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 0,128 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 9/1) afforded the product as brown solid (298 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (bs, 1H, NH), 8.0 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (bs, 1H, H_{Ar}) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (Cq), 161.1 (Cq), 147.8 (Cq), 135.6 (Cq), 133.5 (CH_{Ar}), 131.7 (Cq), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.8 (q, *J* = 32.3 Hz, Cq), 127.9 (2CH_{Ar}), 124.1 q, *J* = 271.2 Hz, Cq), 122.0 (CH_{Ar}), 120.5 (q, *J* = 3.5 Hz, CH_{Ar}), 117.8 (q, *J* = 3.5 Hz, CH_{Ar}). **¹⁹F {¹H} NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -61.72 (s) ppm **HRMS ESI** calculated for C₁₅H₉F₃N₂OS [M+H⁺] 323.0476 found 323.0468. **IR** ν 2922, 1677, 1542, 1427, 1291, 1239, 1114, 931, 883, 812, 702 cm⁻¹. **Mp** = 226°C.

methyl 5-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-5-oxopentanoate (III-45n)¹⁵⁷

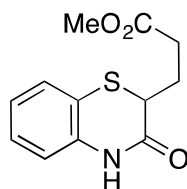


The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the glutaric acid monomethyl ester chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.152 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 6/4) afforded the product as yellow solid (134 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.05 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (Cq), 171.2 (Cq), 159.7 (Cq), 147.9 (Cq), 132.1 (Cq), 126.7 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 51.8 (OCH₃), 35.4 (CH₂), 33.0 (CH₂), 20.2 (CH₂) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₃H₁₄N₂O₃S [M+H⁺] 279.0798, found 279.0793.

CAS Registry Number 359010-87-0.

methyl 3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)propanoate (III-46n)



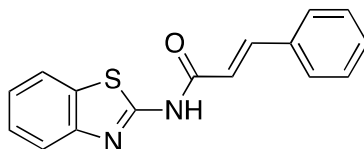
The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the glutaric acid monomethyl ester chloride as electrophile (1.1 mmol, 0.152 mL). Purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 6/4) afforded the product as yellow solid (80 mg, 32%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (bs, NH, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 2.64-2.48 (m, 2H, CH₂), 2.29-2.21 (m, 1H, CH₂), 1.99-1.89 (m, 1H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (Cq), 168.1 (Cq), 135.9 (Cq), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 118.0 (Cq), 117.2 (CH_{Ar}), 51.8 (CH₃), 41.7 (CH), 31.0 (CH₂), 25.0 (CH₂) ppm. **HRMS ESI** calculated for C₁₂H₁₃NO₃S [M+H⁺] 252.0688, found

¹⁵⁷ M. Schlitzer, L. Rodriguez, P. F. Kador *J. Pharm. Pharm.* **2001**, *53*, 831.

252.0685. IR ν 2924, 1710, 1677, 1543, 1435, 1288, 1238, 1142, 1052, 931, 792, 748, 706 cm^{-1} . Mp = 95°C.

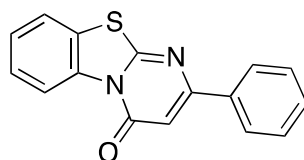
***N*-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)cinnamamide (III-47n)**



The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the cinnamoyl chloride as electrophile (183 mg 1.1 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (heptane/Ethyl acetate 9/1) afforded the product as white solid (168 mg, 59%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.81 (bs, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41-7.37 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 6.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.3 (Cq), 160.4 (Cq), 148.1 (Cq), 145.6 ($\text{CH}=\text{CPh}$), 134.1 (Cq), 132.5 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 118.4 ($\text{CH}=\text{CHPh}$) ppm. **HRMS ESI** calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 281.0743, found 281.0735. IR ν 2924, 1688, 1598, 1543, 1439, 1332, 1267, 1159, 988, 743, 696 cm^{-1} . Mp = 210°C

2-phenyl-4*H*-benzo[4,5]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-one (III-48n)



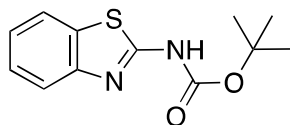
The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the cinnamoyl chloride as electrophile (183 mg, 1.1 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as brown solid (58 mg, 21%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.06-8.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54-7.49 (m, 5H, H_{Ar}), 6.84 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.0 (Cq), 161.9 (Cq), 160.2 (Cq), 136.3 (Cq), 136.1 (Cq), 131.0 (CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 127.5 (2 CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 124.6 (Cq), 122.0 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 104.0 ($\text{C}=\text{CH}$) ppm. **HRMS ESI** calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 279.0586, found

279.0580. IR ν 2924, 1688, 1598, 1543, 1440, 1332, 1267, 1159, 988, 840, 743, 696 cm^{-1} .

Mp = 179°C

***tert*-butyl benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate (III-49n)¹⁵⁸**

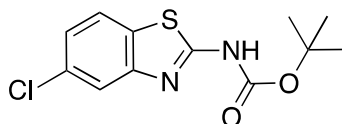


The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the Di-*tert*-butyl dicarbonate as electrophile (1.1 mmol, 0.235 mL) and DMAP (20 mol %). The crude mixture was first washed with an aqueous solution of NH_4OH to remove the copper. Then, purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 8/2) afforded the product as white solid (178 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.70 (bs, 1H, NH), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 1.60 (s, 9H, 3 CH_3) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (Cq), 153.1 (Cq), 148.9 (Cq), 131.7 (Cq), 125.9 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 83.4 (Cq), 28.6 (3 CH_3) ppm. HRMS ESI calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 251.0849 found 251.0858.

CAS Registry Number 179626-68-7.

***tert*-butyl (5-chlorobenzo[d]thiazol-2-yl)carbamate (III-36r)**



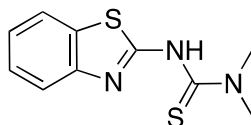
The general procedure was followed starting from the 2-[(2-amino-4-chlorophenyl)disulfanyl]-5-chloroaniline **III-18r** (0.5 mmol) using the Di-*tert*-butyl dicarbonate as electrophile (1.1 mmol, 0.235 mL) and DMAP (20 mol %). The crude mixture was first washed with an aqueous solution of NH_4OH to remove the copper. Then, purification by flash chromatography as solid deposit (heptane/ethyl acetate 95/5) afforded the product as white solid (174 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.60 (bs, 1H, NH), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.7 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 1.62 (s, 9H, 3 CH_3) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (Cq), 152.9 (Cq), 149.7 (Cq), 132.0 (Cq), 130.1 (Cq), 124.0 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 84.0 (Cq), 28.5 (3 CH_3) ppm. HRMS ESI calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

¹⁵⁸ F. Jahani, M. Tajbakhsh, H. Golchoubian, S. Khaksar, *Tet. Lett.*, **2011**, 52, 1260.

[M+H⁺] 285.0466, found 285.0460. IR ν 2925, 1709, 1678, 1543, 1436, 1288, 1238, 1142, 1073, 1053, 865, 792, 706, 691 cm⁻¹. Mp = 249°C.

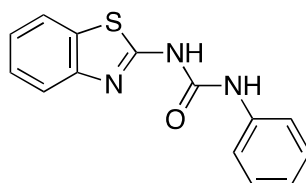
3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1,1-dimethylthiourea (III-50n)



The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (124 mg, 0.5 mmol) using the dimethylthiocarbamoyl chloride as electrophile (1.1 mmol, 136 mg). The crude mixture was first washed with an aqueous solution of NH₄OH to remove the copper. Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 7/3) afforded the product as yellow solid (88 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.27 (td, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.08 (s, 6H, 2NCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (Cq), 156.74 (Cq), 152.1 (Cq), 131.7 (Cq), 125.3 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 119.2 (CH_{Ar}), 37.2 (2NCH₃). HRMS ESI calculated for C₁₀H₁₂N₃S₂ [M+H⁺] 238.0473, found 238.0466.

1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-phenylurea (III-51n)¹⁵⁹

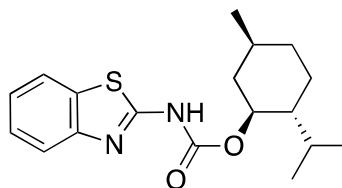


The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-18n** (0.5 mmol) using the phenyl isocyanate as electrophile (1.1 mmol, 0,12 mL). Purification by flash chromatography on silica gel without filtration over neutral alumine (heptane/ethyl acetate 7/3) afforded the product as white solid (145 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (bs, 1H, NH), 9.17 (s, 1H, NH), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (Cq), 128.9 (2CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 118.8 (2CH_{Ar}) ppm. HRMS ESI calculated for C₁₄H₁₁N₃OS [M+H⁺] 270.0695, found 270.0695.

¹⁵⁹ J. P. Dalvadi, P. K. Patel, K. H. Chikhalia, Tetrahedron **2014**, 70, 9394.

CAS Registry Number 26135-12-6.

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate (III-52n)

The general procedure was followed starting from the 2,2'-aminophenyl disulfide **III-38n** (124 mg, 0.5 mmol) using (1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl chloroformate as electrophile (1.1 mmol, 0.24 mL). The crude mixture was first washed with an aqueous solution of NH_4OH to remove the copper. Then, purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 95/15) afforded the product as white solid (166 mg, 50%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.38 (bs, 1H, NH), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.3 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.87 (dt, $J = 4.3, 10.9$ Hz, 1H, CH), 2.24 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.96-1.90 (m, 1H, CH_2), 1.76-1.72 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.19 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH), 1.15-1.07 (m, 1H, CH), 0.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.94-0.89 (m, 1H, CH), 0.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (Cq), 154.0 (Cq), 148.8 (Cq), 131.7 (Cq), 125.8 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 77.4 (CH), 47.3 (CH), 41.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 31.7 (CH), 26.2 (CH), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_3), 20.8 (CH_3), 16.4 (CH_3) ppm. **HRMS ESI** calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 333.1631, found 333.1640. **IR** ν 2924, 1677, 1544, 1428, 1288, 1238, 1142, 1052, 931, 792, 748, 706 cm^{-1} . **Mp** = 127°C.

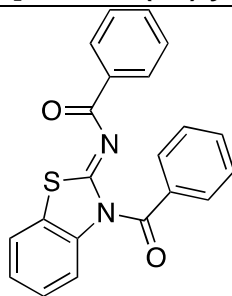
Synthesis of III-34n from *N,N*-dibenzoyl 2,2-diaminodiphenyl disulfide III-18p

To a solution of TMEDA (0.3 ml, 2 mmol, 2 equiv) in acetonitrile (3 mL) was added CuCN (179 mg, 2 mmol, 2 equiv) portionwise, the disulfide **13** (0.5 equiv). The reaction was stirred 3 hours at 60°C. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and filtered through neutral alumina pad. Purification by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 85/15) afforded the product as white solid (208 mg, 80%).

See spectral data for **III-34n** page 49.

2.2.3. Synthesis and characterization of iminobenzothiazole derivatives

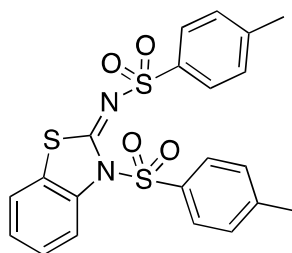
(Z)-N-(3-benzoylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)benzamide III-21p



To a solution of TMEDA (0.6 ml, 4 mmol, 4 equiv) in acetonitrile (6 mL) was added CuCN (358.3 mg, 4 mmol, 4 equiv) and then N-{2-[(2-benzamidophenyl)disulfanyl]phenyl}benzamide **III-18p** (457 mg, 1 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred 1h, at room temperature, under air. The reaction mixture was then filtered through celite pad. The filtrate was evaporated and the product was purified by flash chromatography (heptane/ ethyl acetate 7/3). The product was obtained as white powder in a mixture with 2-aminobenzothiazole in an equimolar ratio.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (dt, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25-7.32 (m, 5H, H_{ar}), 7.42 (tt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.67 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.80-7.82 (m, 4H, H_{ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 128.48 (2 CH_{ar}), 128.7 (5 CH_{ar}), 129.3 (4 CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 132.6 (2Cq), 134.4 (CH_{ar}), 138.0 (2 CH_{ar}), 165.4 (Cq), 173.3 (2CO).

(E)-4-methyl-N-(3-tosylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)benzenesulfonamide III-21q

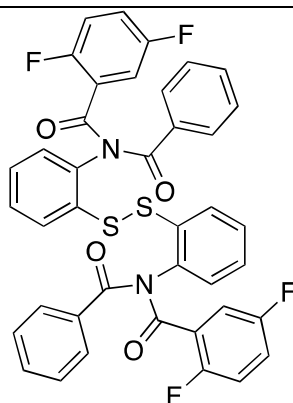


To a solution of TMEDA (0.17 ml, 1.13 mmol, 2 equiv) in acetonitrile (1.7 mL) was added CuCN (101 mg, 1.13 mmol, 2 equiv) and then 4-methyl-N-[2-[(4-methylphenyl)sulfonamido]phenyl]disulfanyl]phenyl]benzene-1-sulfonamide **III-18q** (157 mg, 0.28 mmol, 0.5 equiv). The reaction was stirred 2h, at room temperature, under air. The reaction mixture was then filtered through celite pad. The filtrate was evaporated and the product was purified by flash chromatography (heptane/ ethyl acetate 9/1 to 7/3). The (E)-4-methyl-N-(3-tosylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)benzenesulfonamide was obtained as a white powder (146 mg, 32%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (td, *J* = 0.7, 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.40-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{ar}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 21.78 (CH₃), 22.0 (CH₃), 116.7 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 123.7 (Cq), 125.8 (CH_{ar}), 127.1 (2CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 129.6 (4CH_{ar}), 129.7 (2CH_{ar}), 134.0 (Cq), 135.0 (Cq), 139.0 (Cq), 143.7 (Cq), 146.6 (Cq), 163.6 (Cq). **HRMS ESI** calculated for C₂₁H₁₈N₂O₄S₃ [M+H⁺] 459.0527, found 459.0523. **CCDC 1486725** (product **III-21q**), Formula: C₂₁H₁₈N₂O₄S₃, Unit Cell Parameters: a 7.8455(4) b 8.0210(4) c 33.0465(15) P21/c.

Copies of the information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK (Fax: + 44-1223-336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk).

N,N*-(disulfanediylbis(2,1-phenylene))bis(*N*-benzoyl-2,5-difluorobenzamide) **III-34p*

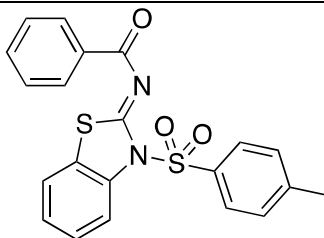


To a solution of TMEDA (0.31 ml, 2 mmol, 2 equiv) in acetonitrile (3 mL) were added CuCN (179 mg, 2 mmol, 2 equiv), *N*-{2-[(2-benzamidophenyl)disulfanyl]phenyl}benzamide **III-18q** (228 mg, 0.5 mmol, 0.5 equiv) and 2,5-difluorobenzoyl chloride (0.25 ml, 2 mmol, 2 equiv). The reaction was stirred 1h, at room temperature, under air. The reaction mixture was then filtered through celite pad. The filtrate was evaporated and the product was purified by flash chromatography (heptane/ ethyl acetate 7/3). The *N,N*-(disulfanediylbis(2,1-phenylene))bis(*N*-benzoyl-2,5-difluorobenzamide) was isolated as yellow powder (589 mg, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{ar}), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 4H, H_{ar}), 7.33-7.48 (m, 4H, H_{ar}), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 23.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 11.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.69-7.74 (m, H_{ar}, 4H) ppm. **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 117.4 (dd, *J* = 3.4, 29.7 Hz, CH_{ar}), 117.5 (dd, *J* = 12.7, 20.4 Hz, CH_{ar}), 120.3 (dd, *J* = 16.7, 17.1 Hz, CH_{ar}), 125.2 (Cq), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.9 (Cq), 129.1 (Cq), 129.6 (2CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 134.4 (dd, *J* = 15.8, 107.3 Hz, Cq), 137.1 (CH_{ar}), 155.2 (d, *J* = 247.3 Hz, Cq), 158.7 (d, *J* = 246.4 Hz, Cq), 167.4 (C=O), 172.4 (C=O) ppm. **¹⁹F {¹H} NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -115.3 (d, *J* = 19.1 Hz), -117.2 (d, *J* = 19.1

Hz) ppm **HRMS ESI** calculated for $C_{40}H_{24}F_4N_2O_4S_2$ $[M+Na^+]$ 759.0977, found 759.0981. Summary of Data of **CCDC 1486723** (product **III-34p**), Formula: $C_{40}H_{24}F_4N_2O_4S_2$, Unit Cell Parameters: a 10.6893(10) b 11.2057(10) c 15.9469(15) P-1. Copies of the information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK (Fax: + 44-1223-336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk).

(Z)-N-(3-tosylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)benzamide III-34q



To a solution of TMEDA (0.30 mL, 2 mmol, 4 équiv.) in CH_3CN (3 mL), were added successively 4-methyl-N-[2-({2-[(4-methylphenyl)sulfonamido]phenyl}disulfanyl)phenyl]benzene-1-sulfonamide **III-18q** (278 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) and benzoyl chloride (281 mg, 2 mmol, 4 equiv). The reaction was stirred 1h, at 60°C, under air. The reaction mixture was then filtered through celite pad. The filtrate was evaporated and the product was purified by flash chromatography (heptane/ ethyl acetate 7/3). The product was isolated as white solid (102 mg, 25%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.35 (s, 3H, CH_3), 7.22 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.38 (td, $J = 0.8, 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.48-7.53 (m, 3H, H_{ar}), 7.57-7.61 (m, 2H, H_{ar}), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 8.32-8.34 (m, 2H, H_{ar}), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 21.8 ($CH_3(Ts)$), 116.5 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 125.9 (Cq), 127.8 (CH_{ar}), 128.5 ($3CH_{ar}$), 128.8 ($2CH_{ar}$), 130.2 ($2CH_{ar}$), 133.0 (CH_{ar}), 134.2 (Cq), 135.2 (Cq), 135.8 (Cq), 146.3 (Cq), 166.6 (Cq), 175.4 (Cq) ppm. **HRMS ESI** calculated for $C_{21}H_{16}N_2O_3S_2$ $[M+H^+]$ 409.0674, found 409.0691. Summary of Data **CCDC 1486722** (product **III-34q**), Formula: $C_{21}H_{16}N_2O_3S_2$, Unit Cell Parameters: a 8.1931(4) b 17.0832(7) c 13.8481(6) P21/c. Copies of the information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK (Fax: + 44-1223-336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk).

2.2.4. Mechanism investigation

Crossover experiment

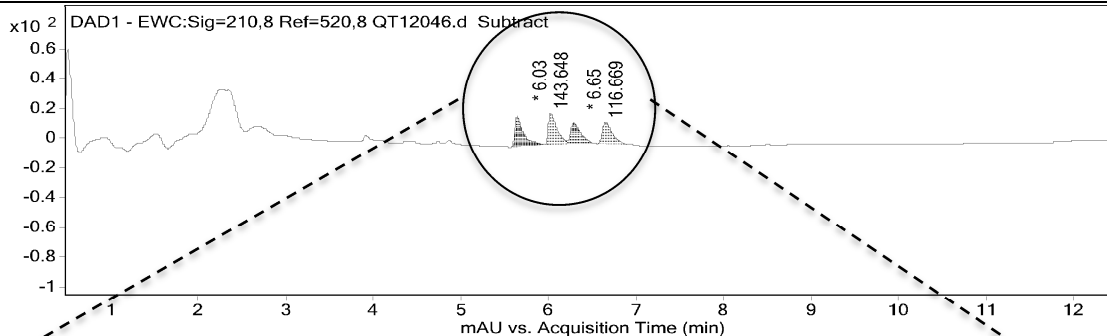
To a solution of TMEDA (0.61 mL, 4 equiv) in acetonitrile (6 mL) was added successively CuCN (358 mg, 4 equiv) portionwise. Then the N-{2-[(2-benzamidophenyl)disulfanyl]phenyl}benzamide **III-18p** (0.5 mmol, 228 mg, 0.5 equiv) and the N-[5-chloro-2-({4-chloro-2-[(4-methylphenyl)amido]phenyl}disulfanyl)phenyl]-4-methylbenzamide **III-18t** (0.5 mmol, 277 mg, 0.5 equiv), were mixed together and added. The reaction was stirred 3 hours at 60 °C. The acetonitrile was then evaporated under *vaccum* and ethyl acetate was added to create a suspension. The mixture was then washed with NH₄OH to remove the copper. The products were extracted with ethyl acetate (3x30mL). The organic phases were then washed with NaCl, dried with MgSO₄ and evaporated under *vaccum*. The crude mixture of products was analyzed by NMR ¹H and LC/MS. Products **III-34n**, **III-35n**, **III-34r** and **III-35r** have been identified.

UV spectrum of the LC/MS analysis

Qualitative Analysis Report

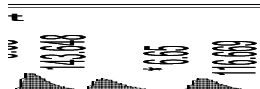
Data Filename	QT12046.d	Sample Name	TC419
Inj. Vol.	0.1	Position	P1-A2
Instrument Name	SCA Illkirch QTcF	User Name	PW
Acq Method	C18-2,1x5x1,8 MSMSExd.m	Acquired Time	3/11/2016 11:54:15 AM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	C18-2,1x5x1,8.m
Comment			
Sample Group	Info.		

User Chromatograms



Analysis Report

TC419
P1-A2
3/11/2016 11:54:15 AM
C18-2,1x5x1,8.m



Publications et communications

Publications :

T.Castanheiro, M.Donnard, M.Gulea, J.Suffert : Cyclocarbopalladation/Cross-coupling Cascade Reactions in Sulfide Series: Access to Sulfur Heterocycles *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3060-3063

T.Castanheiro, M.Gulea, M.Donnard, J.Suffert : Practical Access to Aromatic Thiocyanate by CuCN-Mediated Direct Aerobic Oxidative Cyanation of Thiophenols and Diaryl Disulfides *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7814-781

T.Castanheiro, J.Suffert, M.Donnard, M.Gulea : A recent advances in the chemistry of organic thiocyanates, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 494-505

T.Castanheiro, J.Suffert, M.Gulea, M.Donnard : Aerobic Copper-Mediated Domino Three-Component Approach to 2-Aminobenzothiazole Derivatives *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2588–2591

T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea : Synthesis of Sulfur Heterocycles via Domino Metal-mediated Reactions, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* special issue 27th International SympoSlum on Organic Chemistry of Sulfur, July 24–29, 2016 Jena/Germany (soumis)

T. Castanheiro, A. Schoenfelder, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea : Comparative study on the reactivity of propargyl and alkynyl sulfides in Palladium-catalyzed domino reaction, *Comptes Rendus de Chimie*, special issue in memory of Jean Normant, 11th International Symposium on Carbanion Chemistry 17-21 July 2016 - Rouen, France (soumis)

Communication Orales et Posters :Communications orales :

Synthèses métallo-induites de nouveaux hétérocycles soufrés, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, **Journées des Doctorants EDSC**, Strasbourg (France), 13th November **2015**

Metal-mediated domino reactions to access sulfur heterocycles, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, **Journées Campus Illkirch**, Illkirch (France), 21-22 April, **2016**

Thiocyanates : from synthesis to application, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, **35th REGIO Symposium**, Mittelwihr (France), 29-31 August, **2016**.

Communications Posters :

Palladium-catalyzed Cascade Cyclizations: An Original Access to Sulfur Heterocycles, T. Castanheiro, M. Donnard, M. Gulea, J. Suffert, Interdisciplinary Seminar for Innovative Organic Chemistry, Strasbourg, 1-3 December, 2014.

Direct Nitrogen and Sulfur Cyanation by CuCN: A Practical Access to Cyanamides and Thiocyanates, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, Green Chemistry Makes a Difference: Innovations Leading to a More Sustainable Pharmaceutical Industry, Roche, Basel (Switzerland), April 16, 2015.

Direct Nitrogen and Sulfur Cyanation by CuCN: A Practical Access to Cyanamides and Thiocyanates, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, Journée Campus Illkirch, 13-14 April, 2015.

Palladium-catalyzed cascade cyclizations: an original access to sulfur and silicon heterocycles, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-XI), Caen (France), 14-19 June 2015.

Direct Nitrogen and Sulfur Cyanation by CuCN: A Practical Access to Cyanamides and Thiocyanates, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Gulea, M. Donnard, International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-XI), Caen (France), 14-19 June 2015.

Thiocyanates : from synthesis to application, T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea, 35th REGIO Symposium, Mittelwihr (France), 29-31 August, 2016.



Thomas CASTANHEIRO

Synthèse d'hétérocycles soufrés par réactions domino métallo-induites

EDSC
École Doctorale des
Sciences Chimiques

L'objectif a été de développer de nouvelles stratégies d'accès à des hétérocycles soufrés originaux, impliquant des processus domino métallo-induits.

Une première étude a consisté en la synthèse de nouveaux hétérocycles soufrés par des réactions domino pallado-catalysées impliquant une réaction de cyclocarbopalladation 5 ou 6-*exo-dig* suivie d'un couplage croisé C-C. A partir de substrats soufrés pré-organisés comportant une triple liaison C-C, nous avons synthétisé des molécules comportant un hétérocycle soufré fusionné à un cycle benzénique, présentant une double liaison exocyclique tétrasubstituée stéréodéfinie.

Ensuite, nous avons développé une méthode de synthèse d'aryle thiocyanates à partir de thiols ou de disulfures, en utilisant pour la première fois le CuCN comme agent de S-cyanation. Cette transformation a été intégrée dans une réaction domino tricomposante. A partir d'un 2-aminobenzène disulfure, du CuCN et d'un électrophile, des 2-aminobenzothiazoles ont été synthétisés.

Mots clés : Hétérocycles soufrés, réactions domino, Palladium, Cuivre

The objective was to develop new accesses to original sulfur heterocycles involving metal-mediated processes.

The first study allowed the development of new palladium-mediated syntheses of original sulfur heterocycles involving a 5 or 6-*exo-dig* cyclocarbopalladation reaction followed by a C-C cross coupling. Starting from pre-organized sulfur substrates containing a C-C triple bond, we have synthesized original benzene-fused sulfur rings bearing an exocyclic, stereodefined, all-substituted double bond.

In a second study, we have developed a new synthesis of aryl thiocyanates starting from thiols or disulfides using for the first time CuCN as S-cyanation agent. Then, this method taking place through a copper-mediated oxidative coupling, under mild conditions, was integrated in a three-component domino reaction involving a 2-aminobenzene disulfide, copper cyanide and an electrophile allowing the synthesis of polyfunctionalized 2-aminobenzothiazoles in good yields.

Keywords : Sulfur heterocycles, domino reactions, palladium, copper