HAL
open science

Développement de nouvelles réactions domino initiées par une cyclisation d'iso-Nazarov pour la synthèse de composés polycycliques

Anne-Sophie Marques

To cite this version:

Anne-Sophie Marques. Développement de nouvelles réactions domino initiées par une cyclisation d'iso-Nazarov pour la synthèse de composés polycycliques. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLV075 . tel-02077444

HAL Id: tel-02077444

https://theses.hal.science/tel-02077444v1

Submitted on 22 Mar 2019

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.

université PARIS-SACLAY

NNT : 2018SACLV075

Thèse de doctorat

Développement de nouvelles réactions domino initiées par une cyclisation d'iso-Nazarov pour la synthèse de composés polycycliques

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines

École doctorale n°571 Sciences Chimiques : Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 20 Décembre 2018, par

Anne-Sophie Marques

Composition du Jury :

Gaëlle Blond Chargée de recherche (HDR), Université de Strasbourg (Laboratoire d'Innovation Thérapeutique)	Rapporteur
Jean-François Poisson Professeur, Université Grenoble Alpes (Département de chimie moléculaire)	Rapporteur
Jean-Marc Campagne Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (Institut Charles Gerhardt)	Examinateur
Christine Greck Professeure, UVSQ (Institut Lavoisier de Versailles)	Présidente
Isabelle Chataigner Professeure, Université de Rouen (Laboratoire COBRA)	Examinateur
Guillaume Vincent Chargé de recherche (HDR), Université Paris Sud (Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay)	Examinateur
Vincent Coeffard Chargé de recherche (HDR), Université de Nantes (Laboratoire CEISAM)	Examinateur
Xavier Moreau Maitre de conférences (HDR), UVSQ (Institut Lavoisier de Versailles)	Directeur de thèse

A mes parents,

ma famille,

mes amis.

A François Couty.

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Merci au Dr. Gaëlle Blond de l'Université de Strasbourg et au Pr. Jean-François Poisson de l'Université Grenoble Alpes d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Merci également aux examinateurs, le Pr. Jean-Marc Campagne de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier et le Pr. Christine Greck de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

J'aimerais également remercier très chaleureusement le LabEx CHARM$_3$AT de m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de l'Institut Lavoisier de Versailles en m'attribuant ce financement de thèse.

La liste des personnes que je souhaiterais remercier est longue alors je tâcherai de n'oublier personne.

Je débute cette liste en remerciant bien évidemment mon directeur de thèse, le Dr. Xavier Moreau. Je pourrais écrire des dizaines de lignes tant j'aimerais lui dire merci mais je vais essayer de faire simple. Je le remercie très sincèrement d'avoir mis tout en œuvre pour que je puisse travailler avec lui après mon stage de fin d'Etudes et de m'avoir ainsi accordé sa confiance sur ce projet de recherche. De façon plus générale, j'aimerais le remercier pour sa disponibilité, sa patience, son aide précieuse et ses innombrables conseils qui ont fait de cette thèse une expérience formidable. Ces trois années auront été rythmées par des discussions toutes plus intéressantes les unes que les autres (scientifiques ou non !), des idées de projet en pagaille (que j'aurais voulu tester avant de partir !) et bien entendu, de nombreux fous rires (pour me remonter le moral !). Notre duo va vraiment me manquer mais je n'oublierai pas cet excellent chercheur qui m'a fait adorer la chimie organique lorsque j'étais en Licence. Je lui souhaite tout le meilleur dans sa vie professionnelle et personnelle.

Je souhaite également remercier le Pr. Christine Greck pour son accueil au sein du laboratoire et pour son soutien et ses conseils pendant toutes ces années. Je la remercie aussi d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Mes remerciements s'adressent également au Dr. Vincent Coeffard, au Pr. Isabelle Chataigner et au Dr. Guillaume Vincent pour leur collaboration que je qualifierais de « très précieuse » durant ces trois années. Je souhaite les remercier pour leur aide, leur soutien et leurs idées. Leurs regards avisés ont permis de faire avancer la chimie et d'aller toujours plus loin dans ce projet. Merci aussi de m'avoir fait confiance pour mener à bien ces recherches.

Je voudrais maintenant remercier les membres de l'Institut Lavoisier de Versailles avec qui j'ai travaillé, que ce soit de près ou de loin.

Je débute en remerciant très sincèrement le Pr. François Couty pour tous ses conseils et ses encouragements tout au long de ma thèse. A l'heure où j'écris ces lignes, il m'est difficile de contenir mon émotion et ma tristesse... François est un grand chimiste et je suis heureuse et fière d'avoir assisté à ses excellents cours et d'avoir pu le côtoyer durant toutes ces années. Si la chimie organique s'est avérée être une évidence pour moi en fin de Licence, c'est aussi en partie grâce à lui. Alors je ne peux que lui dire merci... Je me souviendrai toujours de sa réaction plus qu'élogieuse après lui avoir annoncé que je venais de décrocher un post-doctorat au « Northern Institute for Cancer Research »...
Pour lui et pour tous les autres, je poursuivrai ce combat !

Je souhaite maintenant remercier tous les membres de l'équipe du Fluor : Le Dr. Emmanuel Magnier, le Dr. Elsa Anselmi, le Dr. Bruce Pégot, le Dr. Guillaume Dagousset et le Dr. Patrick Diter pour leur bonne humeur et leur aide tout au long de ma thèse. Que ce soit à propos de la chimie ou de sujets totalement différents, je garderai un très bon souvenir de nos discussions et des moments passés ensemble. Merci aussi à eux de m'avoir « adoptée » dans leur équipe, en particulier pour les apéros du vendredi ☺.

Mes remerciements s'adressent également au Dr. Anne Gaucher et au Pr. Damien Prim pour leur bienveillance et leurs conseils durant ces 3 années. Même si nous n'avons pas travaillé ensemble, j'ai beaucoup apprécié les échanges scientifiques que nous avons pu avoir. Merci aussi pour tous ces moments que nous avons partagés lors de repas ou d'apéros divers. Les pizzas d'avant Noël vont clairement me manquer !

J'aimerais aussi remercier le Dr. Christine Thomassigny pour sa bonne humeur et sa gentillesse. J'ai beaucoup aimé nos nombreuses conversations de chimistes mais pas

seulement. Je la remercie aussi d'avoir été là pour moi et de m'avoir conseillé sur les post-doctorats et sur la suite.

Je remercie très chaleureusement les ingénieurs Masse et RMN : Estelle Galmiche Loire, Aurélie Damond et Flavien Bourdreux pour leur aide fantastique sur ce projet de thèse. Entre les nouvelles molécules aux structures introuvables et les composés qui se dégradent, heureusement qu'ils étaient là !

Je grimpe maintenant d'un étage et je poursuis ma liste en remerciant le Dr. Olivier David pour son soutien et ses conseils. Je lui souhaite de toujours garder sa bonne humeur et son sourire et je lui souhaite que tout aille pour le mieux dans sa vie.

Merci également au Dr. Karen Wright, au Dr. Bruno Drouillat et au Dr. Laurence Menguy pour leur gentillesse et leur aide.

Je grimpe maintenant de deux étages pour remercier le Dr. Michel Frigoli, le Dr. Hélène Fensterbank, le Dr. Emmanuel Allard et le Dr. Krystyna Bazcko.

J'aimerais également remercier: Le Dr. Marc Lepeltier, le Pr. Pierre Mialane, le Dr. Eddy Dumas, le Dr. Clémence Sicard, le Dr. Anne Vallée, le Dr. Isabelle Gérard, le Pr. Corinne Simonet et le Pr. Sébastien Floquet. Merci aussi au Dr. Jérôme Marrot d'avoir élucidé de nombreuses structures RX sur ce projet !

Et merci à tous les autres membres de l'ILV que je n'ai pas cités ici.

Au-delà des frontières de l'ILV, je souhaiterais remercier très sincèrement le Dr. Xavier Guinchard pour sa disponibilité et ses encouragements tout au long de ma thèse. Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse et d'avoir été de si bons conseils !

Je poursuis en remerciant cette fois-ci tous les doctorants, post-doctorants et stagiaires que j'ai côtoyés toutes ces années.

Je débute cette nouvelle liste en remerciant ma très chère Anne-Laure, ma jumelle, mon double ou encore ma Dolly :D Tu n'as pas idée à quel point j'ai adoré passé ces deux années avec toi ! Merci pour tout ce que tu m'as apporté, merci pour ton soutien, ton rire et tous tes conseils. Ma thèse n'aurait clairement pas été la même sans toi ! Peu importe où nous serons dans le monde, je sais que nous serons toujours là l'une pour l'autre.

Un grand merci aussi à mon pilote adoré, ce très cher Benjamin ! Merci pour ta bonne humeur en toute circonstance et merci pour ton soutien pendant ces deux années. Ce fut une expérience riche en émotions (enfin aussi en bières et en thé) de partager ce bureau avec toi ! Merci aussi d'avoir été mon sauveur en cette soirée de Décembre ou j'ai bien cru que j'allais passer mes vacances à la fac :D Tu es un ami formidable et je te remercie pour ça. Bien entendu, je compte sur toi et sur Anne-Laure pour qu'on poursuive nos traditionnels « weekends à droite à gauche » !

Thibaut, mon stagiaire devenu grand ;), un grand merci à toi aussi ! J'ai vraiment adoré bosser avec toi. Tu as été d'une grande aide sur mon dernier projet et tu as grave assuré. Je te souhaite tout le meilleur pour ta thèse au Fluor. Je t'attends en Angleterre avec les loustics !

Je remercie aussi les « anciens » : Loïc et Maxime qui m'ont accompagnée au labo une bonne partie de ma thèse. Même si la guerre des pissettes arrivait souvent (n'est-ce pas Loïc !), je vous remercie pour tous les bons moments qu'on a vécus ensemble au labo ou ailleurs. Je me souviendrai longtemps de notre hymne et de notre superbe mascotte l'écureuil (il n'a pas bougé du labo depuis que vous êtes partis) !

Un grand merci à tous les doctorants que j'ai rencontrés et avec qui j'ai partagé de très bons moments :

- Ma petite Amandine au sourire communicatif, merci à toi de m'avoir remonté le moral bien des fois ! Je te souhaite tout le meilleur en Suisse.
- Tanguy. Merci pour toutes les longues discussions qu'on a pu avoir, de chimie ou autre, notamment en fin de soirées.
- Pierre et notre fameuse balade nocturne à Cabourg avec Anne-Laure qui restera gravée dans ma mémoire ☺ Merci pour ton soutien toutes ces années.

- Mon cher Hamza, merci pour tout. On a ri, on a pleuré mais heureusement que tu étais là. Tu m'as manqué pendant ma dernière année... Je te souhaite de belles choses dans ta vie car tu le mérites vraiment !
- Marie, ma super coloc' de congrès. Merci à toi, tu as été une superbe rencontre de thèse et je suis très heureuse de te compter parmi mes amis maintenant ! On a intérêt à s'organiser des weekends entre Newcastle et Vienne :D
- Sébastien, Nghi, Cédric, Marion, Alexis, Vincent (que tout aille pour le mieux pour toi à Lyon !), William, Serge, Marina, Yohan, Melvin, Jad, Somia, Fay, Kevin, Grégoire, Aly, Arcadie, Romain, Safa, Fatma (merci pour ta bonne humeur et ton rire en toute circonstance ! ☺) et Quentin (vive la SECO !).
Merci aussi à ma stagiaire Sonia pour son aide et merci aux autres stagiaires : Sophia, François, Léa et Aragorn.

Merci à Olivier de m'avoir cédé sa place dans ce bureau des doctorants ;) Et merci pour tous ces bons souvenirs que je ne suis pas prête d'oublier !

Je souhaite maintenant remercier ma famille et mes amis pour leur soutien sans faille depuis toutes ces années.
Merci à mes parents d'avoir toujours été là pour moi et de continuer à être toujours aussi fantastiques avec moi! Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à eux.
Merci à tous les membres de ma famille (et mes grands-parents de cœur) pour leurs encouragements et leur bienveillance, je sais que j'ai de la chance de vous avoir dans ma vie !

Enfin, je remercie du fond du cœur tous mes amis, d'enfance, du lycée, de l'université et au-delà. Je ne sais pas ce que je ferai sans vous : Pierrot, Benich, Marion, Vince, Ben, Jay, Maria, Mariane, Cassandre, Arthur, ptit Louis, Marion, Anaïs, Jamila, Florian, Alex.

Sommaire

Liste des abréviations 6

Introduction générale 8

Chapitre 1 : Introduction sur les réactions de polycyclisation domino 10

I. S'approcher de synthèses idéales 12

1. Réactions domino : définitions 12
2. Le principe de synthèse idéale 13

II. Des réactions domino pour la synthèse de polycycles d'intérêt 14

1. Polycyclisations domino mettant en jeu des réactions péricycliques 16
2. Polycyclisations cationiques 17
3. Polycyclisations catalysées par des métaux de transition 19
4. Polycyclisations organocatalysées 21

III. Cyclisation de Nazarov 24

1. Principe général 24
   a- Historique et mécanisme 24
   b- Evolution des conditions réactionnelles 26
2. Cyclisation de Nazarov dans des processus domino 29
   a- Utilisation de nucléophiles carbonés 30
   b- Utilisation d'hétéronucléophiles 33
   c- Utilisation de liaisons multiples dans des réactions de cycloaddition 35
3. Cyclisation d'iso-Nazarov 37
   a- Historique et principe 37
   b- Cyclisation d'iso-Nazarov dans des processus domino 41

IV. Objectif du projet de recherche 44

1. Précédents travaux de l'équipe 44
2. Vers de nouvelles séquences réactionnelles à partir de diénals 47

Chapitre 2 : Désaromatisation d'indoles électrophiles par cycloaddition (3+2) avec des cations oxyallyliques 50

I. Réactivités de l'indole 52

1. Généralités : propriétés et réactivité classique 52
2. Désaromatisation par cycloaddition (3+2) 54
a- A partir de cycles à 3 chainons 55
b- A partir de carbènes ou d'ylures 58
c- A partir de cations oxyallyliques 59
3. Réactivité umpolung 62
a- Précédents travaux de la littérature 62
b- Umpolung de *N*-acétyl indoles activés par le chlorure de fer (III) 65
4. Description du projet 68
II. Mise au point de la séquence domino : synthèse de composés tétracycliques 69
1. Résultats préliminaires 69
a- Synthèse des substrats 69
b- Premiers essais 71
2. Optimisation 73
3. Etude du champ d'application de la réaction 76
a- Variation des substituants portés par l'indole 76
b- Variation des substituants portés par le diénal 79
4. Analyses RMN 80
a- Expériences NOESY 80
b- Prédiction des spectres par DFT 82
5. Conclusion 84

Chapitre 3 : Synthèse de spirooxindoles par cycloaddition [4+2] entre des alkylidènes oxindoles et des cyclopentadiénols 86
I. Des motifs intéressants 88
1. Les spirooxindoles 88
2. Projet initial et résultats inattendus 91
a- Objectif du projet 91
b- Substituts de cyclopentadiénols 94
II. Développement de la séquence cycloisomérisation – cycloaddition [4+2] 98
1. Optimisation des conditions réactionnelles 98
2. Etude du champ d'application des deux réactions 105

a- Etude du champ d'application de la réaction à température ambiante 105
b- Etude du champ d'application de la réaction à 45°C 107
3. Aspects mécanistiques 109
a- Formation du cyclopentadiénol 109
b- Explication de la diastéréosélectivité de la cycloaddition [4+2]:modèle de Cieplak. 112
c- Formation du deuxième spirooxindole 114
4. Conclusion 116

Chapitre 4 : Une nouvelle séquence domino pour la synthèse de composés hexacycliques fusionnés 120
I. Vers une nouvelle séquence domino 122
1. Le choix du substrat 122
2. Etat de l'art 123
a- Exemples à partir de cétones et d'imines α,β insaturées dérivées de benzofuran-3-ones 123
b- Exemples à partir de cétones et d'imines α,β insaturées dérivées d'indolin-3-ones .. 126
c- Exemples à partir de cétones α,β insaturées dérivées de benzothiophèn-3-ones..... 127
d- A partir d'imines dérivées d'indanones 129
3. Premiers essais 130
II. Synthèse de composés hexacycliques à partir d'azadiènes 132
1. Optimisation de la séquence réactionnelle 132
2. Etude du champ d'application de la réaction 134
a- Synthèse des substrats 134
b- Etude du champ d'application de la réaction 135
3. Extension de la méthodologie à différentes imines α,β insaturées 138
a- Imines dérivées d'oxindoles 138
b- Imines α,β insaturées dérivées de benzothiophénones 139
c- Synthèse de composés hexacycliques à partir d'azadiènes dérivés d'indanones 141
III. Aspects mécanistiques 146
IV. Conclusion 151

Conclusion générale 154

Partie expérimentale 158

Partie expérimentale du Chapitre 2..... 161

Partie expérimentale du Chapitre 3..... 187

Partie expérimentale du Chapitre 4..... 222

Liste des abréviations

Ac :	acétyle
ACN :	acétonitrile
AQN :	anthraquinone
Ar :	aryle
Bn :	benzyle
Boc :	*tert*-butoxycarbonyle
Bu :	butyle
Cat :	catalyseur
δ :	déplacement chimique
d :	doublet
DCE :	1,2-dichloroéthane
DCM :	dichlorométhane
DEF :	diéthylformamide
DHQD :	dihydroquinidine
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
dd :	doublet de doublet
E :	électrophile
EDDA :	acide diacétique *N-N'*-éthylènediamine
e.e. :	excès énantiomérique
éq :	équivalent
Et :	éthyle
GP :	groupement protecteur
HFIP :	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol
HPLC :	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS :	spectre de masse ultra-haute résolution
i-Bu :	isobutyle
i-Pr :	isopropyle
IR :	infrarouge
J :	constante de couplage (exprimée en Hz)
L :	ligand
% mol :	pourcentage molaire
m :	multiplet
M :	$mol.L^{-1}$
Me :	méthyle
MOTPP :	tris(4-méthoxyphényl phosphine)
Ns :	nosyle
Nu :	nucléophile
Ph :	phényle
ppm :	partie par million
q :	quadruplet
RMN/NMR :	résonance magnétique nucléaire
r.d. :	rapport diastéréomérique
rdt :	rendement
r.r. :	rapport régioisomérique
s :	singulet
t :	triplet
t.a. :	température ambiante
TBS :	*tert*-butyldiméthylsilyle
TFA :	acide trifluoroacétique
TFE :	trifluoroéthanol
THF :	tétrahydrofurane
TMS:	triméthylsilyle
Ts :	tosyle

Introduction générale

L'objectif des chimistes organiciens de synthèse est de construire n'importe quelle molécule, qu'elle soit naturelle ou non naturelle, grâce aux outils synthétiques qui sont à leur disposition. Ces molécules sont de nature, taille et structure différentes et trouvent leur application dans de multiples secteurs comme la pharmacie, l'agrochimie ou les cosmétiques.

Une petite molécule peut déjà représenter un défi synthétique puisque l'assemblage de quelques atomes nécessite la maitrise de la chimio-, régio- et stéréosélectivité. Pendant de nombreuses années, les techniques de synthèse se sont focalisées sur la formation d'une liaison chimique à la fois. Dans le cadre de la synthèse de molécules complexes, cette stratégie conduit cependant à de longues séquences réactionnelles, chères et générant beaucoup de déchets.

Afin de s'inscrire dans une chimie plus efficace et plus respectueuse de notre environnement, il convient donc de développer des réactions pouvant générer de la complexité moléculaire en un nombre limité d'étapes à partir de substrats simples et facilement accessibles. Ces méthodes sont particulièrement efficaces pour obtenir des molécules polycycliques dont le potentiel thérapeutique en fait des composés de choix pour la découverte de nouveaux principes actifs.

Pour répondre à ces enjeux, les travaux présentés dans cette thèse visent à mettre au point de nouvelles séquences domino pour la formation d'architectures polycycliques à partir d'un précurseur simple de type aldéhyde polyinsaturé.

CHAPITRE 1

Introduction sur les réactions de polycyclisation domino

Chap. 1 : Introduction sur les réactions de polycyclisation domino

I. S'approcher de synthèses idéales

1. Réactions domino : définitions

Le concept de réactions domino a été introduit en 1996 par le chercheur allemand Lutz Tietze.[1] Il définit ce concept de la façon suivante : les réactions domino impliquent la création de deux ou plusieurs liaisons au sein d'une même transformation, dans les mêmes conditions réactionnelles et sans ajout supplémentaire de réactifs, de catalyseurs ou d'additifs. Chaque nouvelle liaison formée ou rompue est une conséquence des fonctions chimiques obtenues à l'étape précédente.

Les séquences domino sont de nature différente en fonction du nombre de composants qu'elles impliquent.[2] Elles peuvent impliquer un seul composant, deux composants ou même plusieurs composants. Leur qualité est corrélée au nombre de liaisons générées au cours du processus et à l'augmentation de la complexité moléculaire. Le but est notamment d'imiter la nature dans ses transformations les plus sélectives.

La première réaction domino a été décrite en 1917 par Robinson pour la synthèse de la tropinone. Il s'agit d'une réaction domino multi-composants (schéma 1).[3]

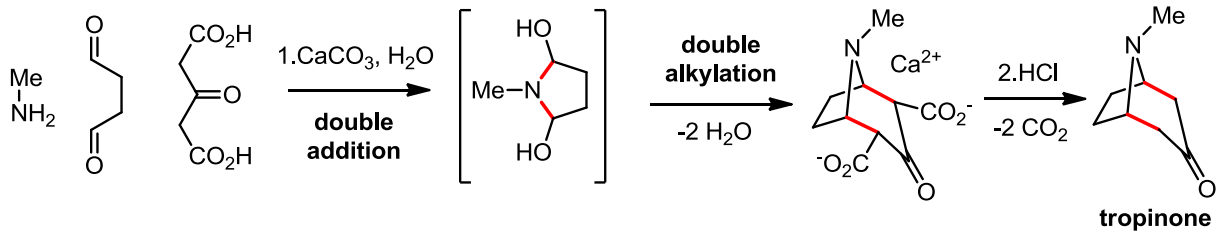


Schéma 1 : Première réaction domino décrite par Robinson

[1] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115 ; L. F. Tietze, Domino Reactions : Concepts for Efficient Organic Synthesis, **2014**, Wiley-VCH
[2] H. Pellisier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442
[3] R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *111*, 762

2. Le principe de synthèse idéale

Avec la formation de plusieurs liaisons à la fois et l'augmentation de la complexité moléculaire, le développement de réactions domino permet de s'éloigner des synthèses traditionnelles pour se rapprocher de synthèses idéales (figure 1).[4]

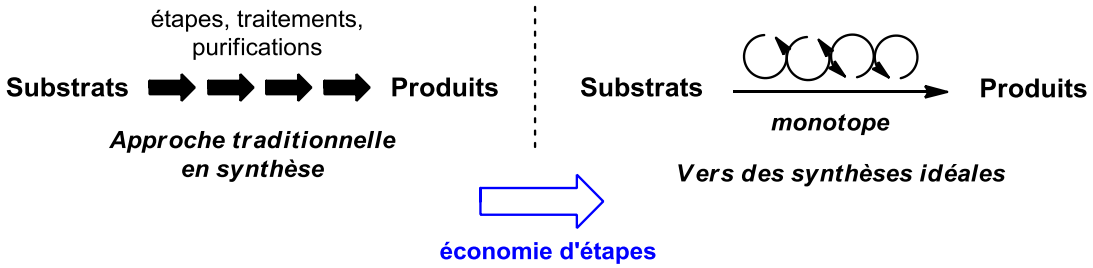


Figure 1 : Différence entre synthèse traditionnelle et synthèse idéale

Une synthèse idéale permettrait de convertir des réactifs simples en produits complexes en un minimum d'étapes avec 100% de rendement et sans produit secondaire. Elle devrait également être facile à mettre en œuvre, sûre, économiquement acceptable et sans danger pour l'environnement.

Le groupe de Wender a résumé dans un graphique la relation entre la complexité d'une molécule cible et le nombre d'étapes à réaliser pour l'atteindre (figure 2).[5] Une synthèse idéale permet d'atteindre une molécule très complexe en très peu d'étapes (droite verte). Les réactions qui génèrent de la complexité structurale à chaque étape rendent les synthèses moins longues et réalisables (droite violette). En revanche, les synthèses de produits naturels très complexes requièrent souvent trop d'étapes et sont souvent inenvisageables (droite bleue). Pour les produits naturels qui possèdent des propriétés intéressantes, il est aussi possible de cibler des produits similaires plus simples et dont la synthèse serait plus abordable (droite bleue en pointillés).

[4] N. J. Green, M. S. Ashburn, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 267
[5] P.A Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197

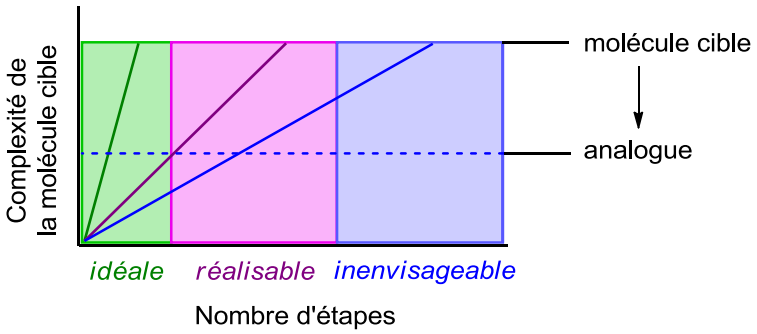


Figure 2 : Vers des synthèses idéales

Les réactions domino permettent d'augmenter la complexité moléculaire tout en réduisant les déchets, le temps et le coût de production. Elles répondent donc en partie aux critères d'une synthèse idéale et sont également très utiles pour développer des molécules structuralement diverses à partir d'un intermédiaire commun. Elles peuvent donc parfaitement s'inscrire dans le thème des synthèses orientées vers la diversité dont le but est de développer des librairies de molécules à partir d'un même substrat. Comme nous le verrons par la suite, les travaux décrits dans cette thèse entrent parfaitement dans la catégorie des synthèses orientées vers la diversité.

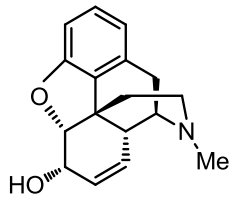
II. Des réactions domino pour la synthèse de polycycles d'intérêt

L'intérêt de la communauté scientifique pour le développement de molécules polycycliques n'a cessé de croitre. Ces molécules constituent une part importante des produits naturels et représentent souvent le point de départ vers la découverte de nouveaux principes actifs. On les retrouve dans les alcaloïdes, les terpènes, les stéroïdes mais également dans des produits non-naturels. Leur complexité représente un défi synthétique qui incite continuellement les chimistes à inventer des méthodes de synthèse originales et efficaces.

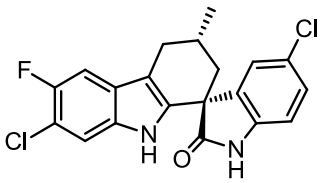
Parmi les nombreuses propriétés thérapeutiques qui les rendent attractives auprès des entreprises pharmaceutiques, on peut notamment relever leur activité anticancéreuse, antibactérienne, antiparkinsonienne, anti-HIV, anti-malaria ou anti-douleur (figure 3).[6]

[6] C. J. Van der Schyf, W. J. Geldenhuys, *Neurotherapeutics* **2009**, *6*, 175 ; D. J. St. Jean, Jr., C. Fotsch, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002 ; E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.,* **2014**, *57*, 10257 ; T. P. Stockdale, C. M. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737 ;

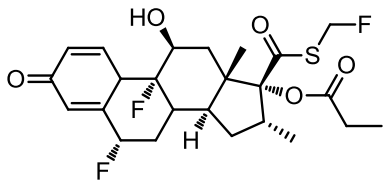
En 2016, 30% des nouveaux principes actifs acceptés sur le marché possèdent une structure polycyclique.[7]



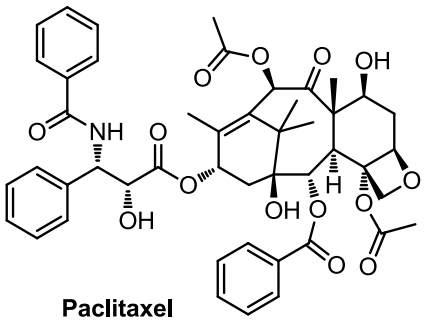
Morphine
alcaloïde
anti-douleur



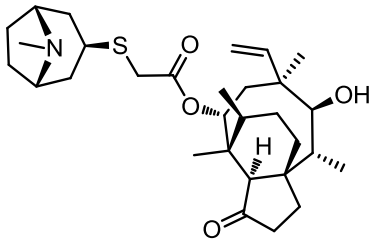
Cipargamine
(Novartis)
Candidat contre la malaria
(Phase II)



Propionate de Fluticasone
(Advair® GSK)
antiasthmatique



Paclitaxel
(Taxol®)
anticancéreux



Retapamulin
(Altabax® GSK)
activité antibactérienne

Figure 3 : Quelques exemples de principes actifs polycycliques

Pour les synthétiser, il apparait donc pertinent de mettre au point des séquences domino pour les avantages qui ont été précédemment décrits:

- Augmentation rapide de la complexité moléculaire
- Economie d'étapes
- Réduction des coûts et des déchets

L'importance des réactions domino pour la synthèse de composés polycycliques va être mise en évidence dans la suite de ce manuscrit.[2,4,8] Des exemples en méthodologie de synthèse et en synthèse totale seront discutés dans chaque rubrique.

[7] L. M. Jarvis, *C&EN* **2017**, *95*, 28
[8] C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757 ; J. Poulin, C. M. Grisé-Bard, L. Barriault, Chem. Soc. Rev. **2009**, *38*, 3092 ; R. Ardkhean, D. F. J. Caputo, S. M. Morrow, H. Shi, Y. Xiong, E. A. Anderson, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1557

1. Polycyclisations domino mettant en jeu des réactions péricycliques

L'avantage de combiner plusieurs réactions péricycliques au sein d'une même séquence est d'accéder à des structures très variées tout en contrôlant la stéréochimie et la régiosélectivité.

En 2013, le groupe de Trauner reporte la synthèse biomimétique d'un précurseur du (-)-PF-1018, un insecticide naturel (schéma 2).[9] Leur stratégie est basée sur une suite de deux réactions péricycliques pour atteindre la structure tricyclique retrouvée dans le PF-1018. Après un couplage de Stille, le tétraène obtenu subit une réaction d'électrocyclisation thermique 8π conrotatoire pour conduire à un cycle à 8 chainons. Une cycloaddition [4+2] intramoléculaire permet ensuite de former le tricycle ponté. Le produit est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère avec 32% de rendement.

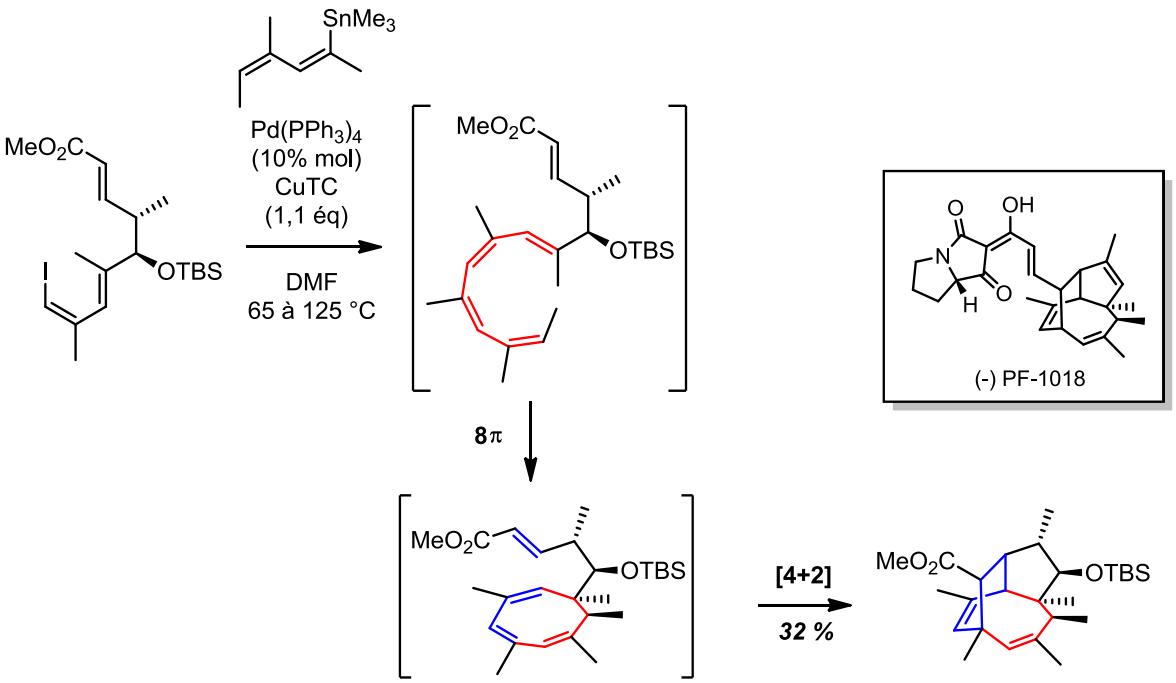


Schéma 2 : Synthèse d'un précurseur du PF-1018 par une suite de deux réactions péricycliques

Quelques années plus tard, le groupe de Chalifoux développe une méthodologie basée sur une réaction de cycloaddition suivie d'une éléctrocyclisation (schéma 3).[10] Des cétones substituées par deux groupements propargyliques réagissent avec des diènes selon une

[9] R. Webster, B. Gaspar, P. Mayer, D. Trauner, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1866
[10] R. A. Carmichael, W. A. Chalifoux, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8781

réaction de Diels-Alder. Les cétones divinyliques intermédiaires subissent ensuite une cyclisation de Nazarov pour conduire à des cétones tricycliques avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. Le motif tricyclique formé est contenu dans plusieurs produits naturels.

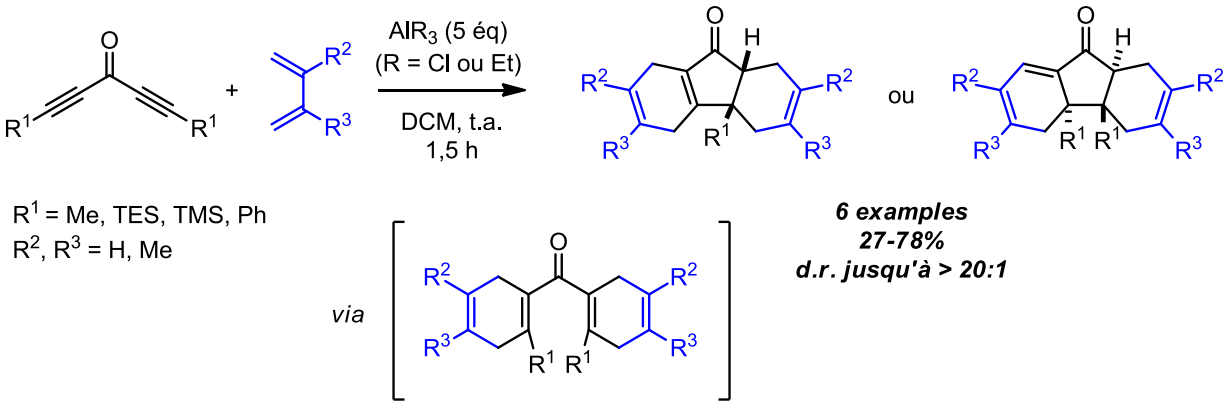


Schéma 3 : Synthèse de cétones tricycliques par une séquence cycloaddition/cyclisation de Nazarov

2. Polycyclisations cationiques

Le développement de cyclisations cationiques, notamment de polyènes, est une méthode très efficace pour former plusieurs liaisons C-C à la fois. Ce type de processus est bien connu dans la nature mais le contrôle de la régio- et stéréochimie est parfois difficile et représente un défi.

L'équipe de Snyder a mis au point plusieurs cyclisations cationiques domino pour la synthèse de produits naturels. Dans leur synthèse de l'acide peyssonoïque A à partir d'un polyène, l'étape clé repose sur la formation *in-situ* d'un pont bromonium qui subit ensuite une attaque nucléophile par une double liaison adjacente (schéma 4).[11] Le carbocation résultant est attaqué par une seconde double liaison adjacente puis l'alcool déprotégé *in situ* attaque le nouveau carbocation formé pour terminer la séquence. Le produit tétracyclique est obtenu avec 31% de rendement. Trois étapes sont ensuite nécessaires pour conduire à l'acide peyssonoïque A, une molécule issue d'une plante marine.

[11] S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303

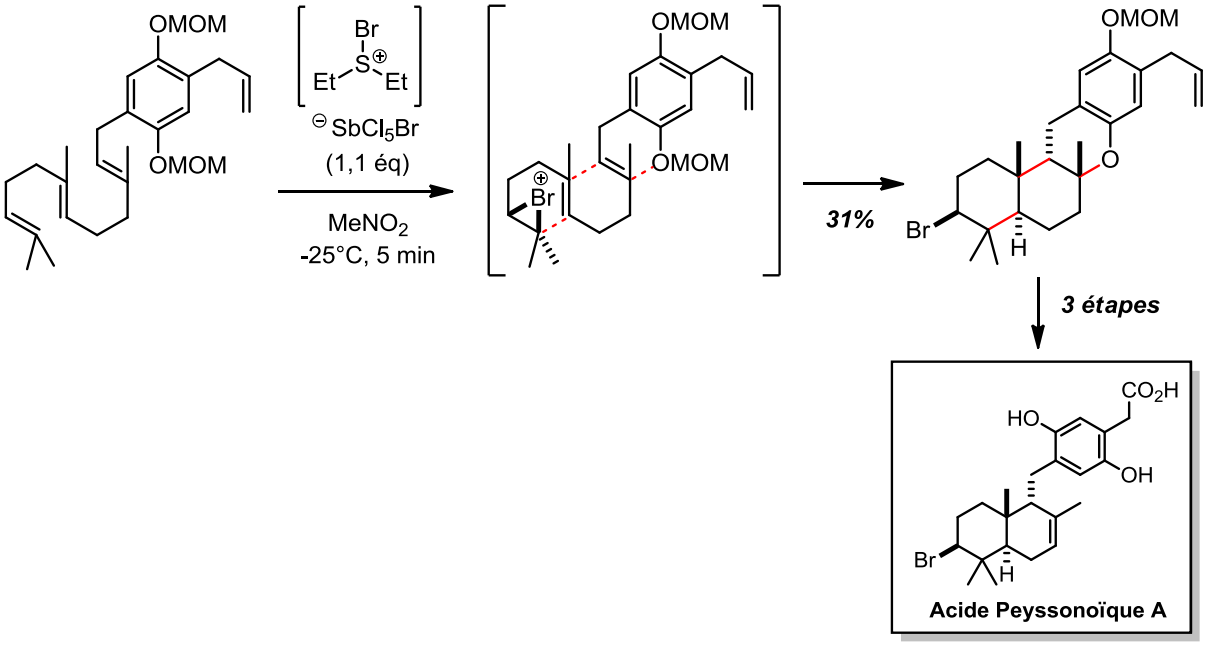


Schéma 4 : Synthèse d'un précurseur de l'acide peyssonoïque A par polycyclisation cationique

Même si les polyènes sont de bons candidats pour ce genre de cyclisation, d'autres substrats peuvent aussi être employés. En 2014, le groupe d'Evano reporte la synthèse de polycycles azotés à partir d'ynamides (schéma 5).[12] La réaction est activée par l'acide triflique ou le bistriflimide et passe par un intermédiaire cétène imminium. Les produits tétracycliques sont isolés avec de très bons rendements et sous la forme d'un seul diastéréomère dans la plupart des cas. Des composés heptacycliques ont également pu être obtenus à partir de bisynamides (schéma 6).

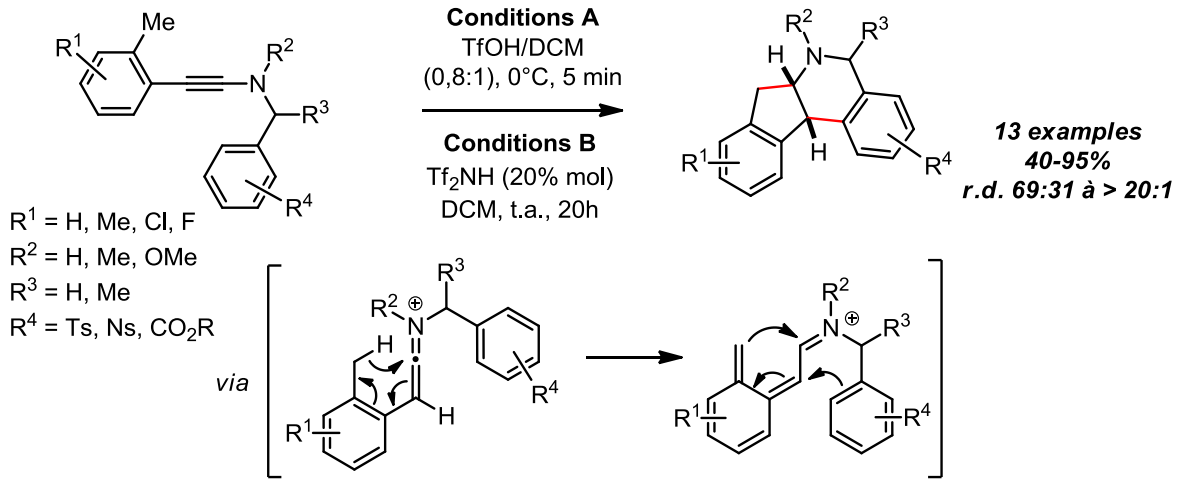


Schéma 5 : Synthèse de tétracycles azotés par polycyclisation cationique

[12] C. Theunissien, B. Métayer, N. Henry, G. Compain, J. Marrot, A. Martin-Mingot, S. Thibaudeau, G. Evano, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12528

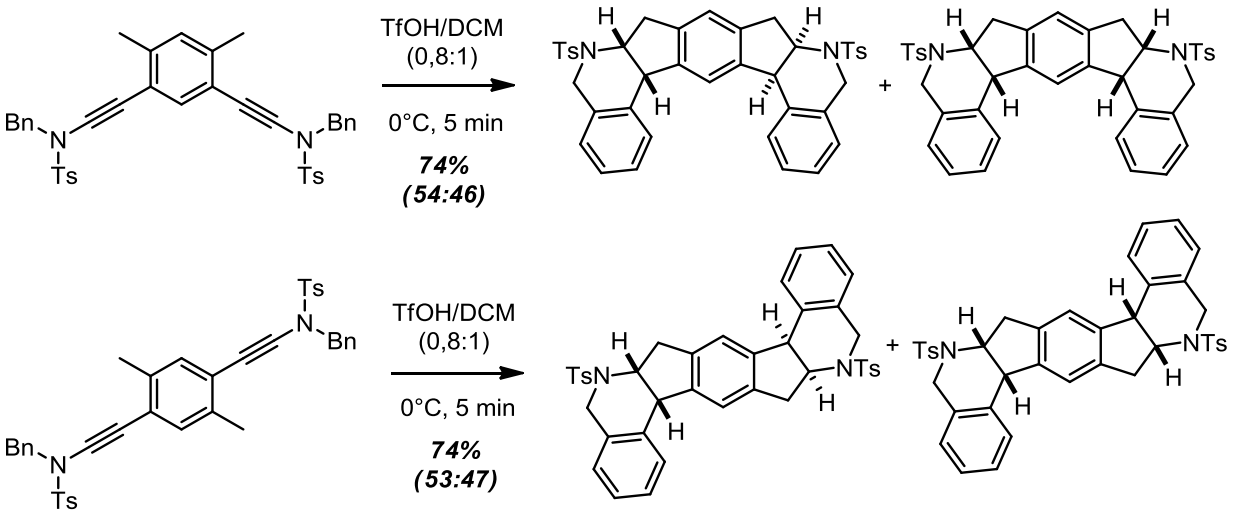


Schéma 6 : Synthèse d'heptacycles azotés par polycyclisation cationique

3. Polycyclisations catalysées par des métaux de transition

Les réactions catalysées par les métaux de transition sont également très utiles pour concevoir des processus domino notamment pour leur tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels ainsi que leur grande sélectivité. Les réactions de cycloisomérisation ont largement été utilisées pour la synthèse de produits naturels complexes.[13]

En 2011, l'équipe de Chen reporte la synthèse formelle de deux terpènes naturels, les échinopines A et B.[14] Leur stratégie repose une cycloisomérisation catalysée au palladium suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (schéma 7). Il est supposé que le mécanisme débute par la formation d'un complexe de [Pd^{II}]-H qui s'additionne sur la triple liaison *via* une hydropalladation. Après insertion de l'alcène adjacent, une élimination d'hydrure en position β permet de conduire au produit 1,3-diène. Finalement, une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire conduit au produit tricyclique précurseur des échinopines A et B avec 75% de rendement.

[13] Y. Hu, M. Bai, Y. Yang, Q. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2256
[14] P. A. Peixoto, R. Severin, C.-C. Tseng, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3013

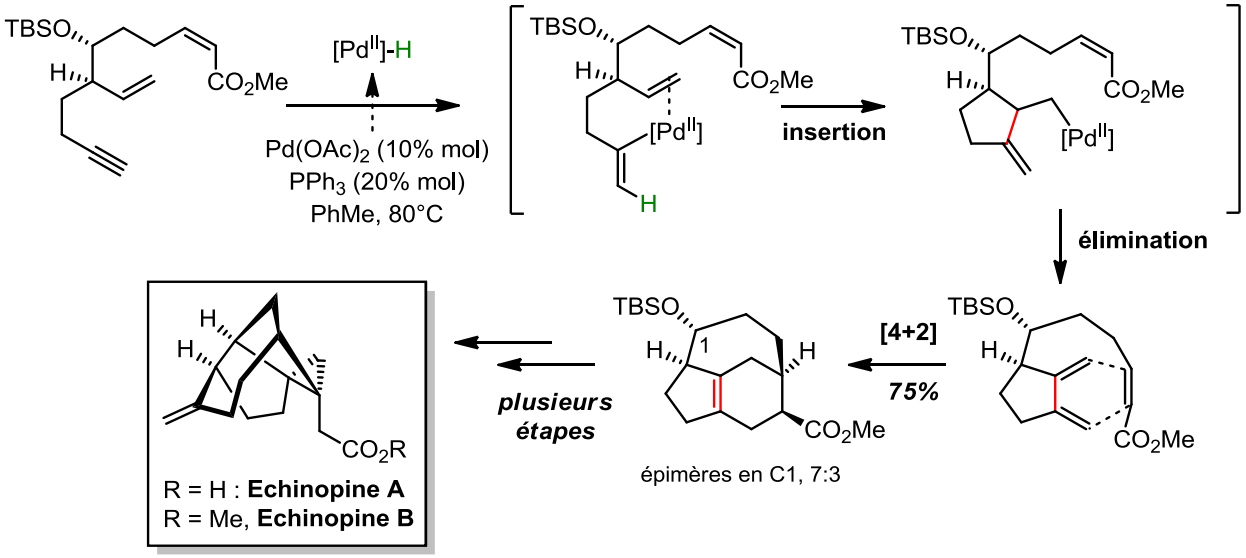


Schéma 7 : Synthèse de deux terpènes naturels par polycyclisation métallique

Le groupe de Malacria s'est également intéressé aux réactions de cycloisomérisation. En 2007, il décrit une méthode de synthèse de composés tricycliques impliquant trois étapes élémentaires catalysées par un complexe d'or cationique (schéma 8).[15] La réaction est réalisée à partir d'acétates propargyliques ou d'allènes vinyliques dans des conditions douces. La première étape est un réarrangement sigmatropique [3,3] suivi d'une cyclisation de type Nazarov pour former le premier cycle à 5 chainons. Enfin, une cyclopropanation électrophile à partir d'un carbène d'or conduit aux produits avec d'excellents rendements entre 62 et 98% et sous la forme d'un seul diastéréomère.

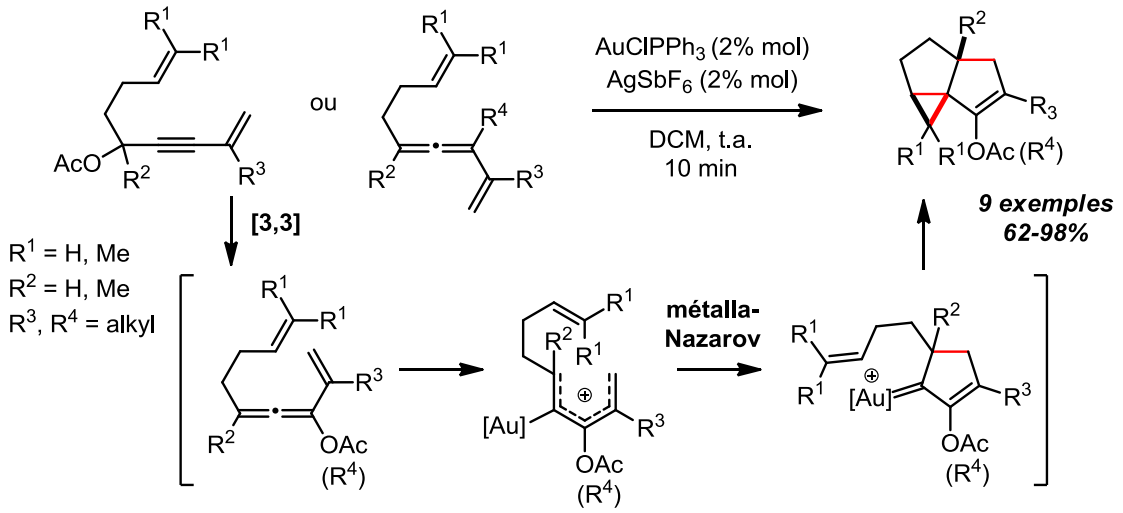


Schéma 8 : Formation de composés tricycliques par catalyse à l'or

[15] G. Lemière, V. Gandon, K. Cariou, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207

Très récemment, G. Blond et coll. ont reporté la synthèse de cyclooctatétraènes par une polycyclisation catalysée au palladium.[16] La séquence se termine par un couplage de Suzuki-Miyaura ou de Sonogashira pour conduire à des tétracycles fusionnés avec de bons rendements (schéma 9)

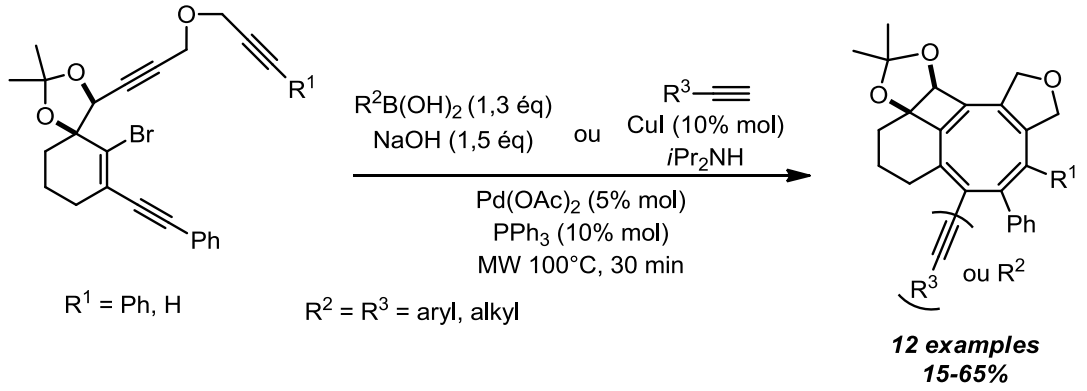


Schéma 9 : Synthèse de cyclooctatétraènes par catalyse au palladium

4. Polycyclisations organocatalysées

L'organocatalyse est également un outil de choix pour promouvoir des réactions domino.[17] Parmi les différents types de catalyseurs développés dans ce domaine, les amines chirales ont été les plus utilisées et permettent d'accéder à des molécules complexes variées.[18]

En 2011, le groupe de MacMillan réalise la synthèse énantiosélective de six alcaloïdes indoliques à partir d'un intermédiaire commun obtenu par une polycyclisation catalysée par une imidazolidinone.[19] Elle débute par une cycloaddition [4+2] suivie d'une élimination d'un groupement sélenyle (schéma 10). Le groupement carbamate en bout de chaine alkyle vient ensuite attaquer une double liaison endocyclique selon une cyclisation 5-*exo*-trig pour former un tétracycle. Après hydrolyse, l'intermédiaire commun est obtenu avec 82% ou 83% de rendement et 97% d'excès énantiomérique. Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires pour obtenir les alcaloïdes ciblés.

[16] S. Blouin, R. Pertschi, A. Schoenfelder, J. Suffert, G. Blond, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2166
[17] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047 ; T. Chanda, J. C.-G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2
[18] B. S. Donslund, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. S. Halskov, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860 ; P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2809
[19] S. B. Jones, B. Simmons, A .Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183

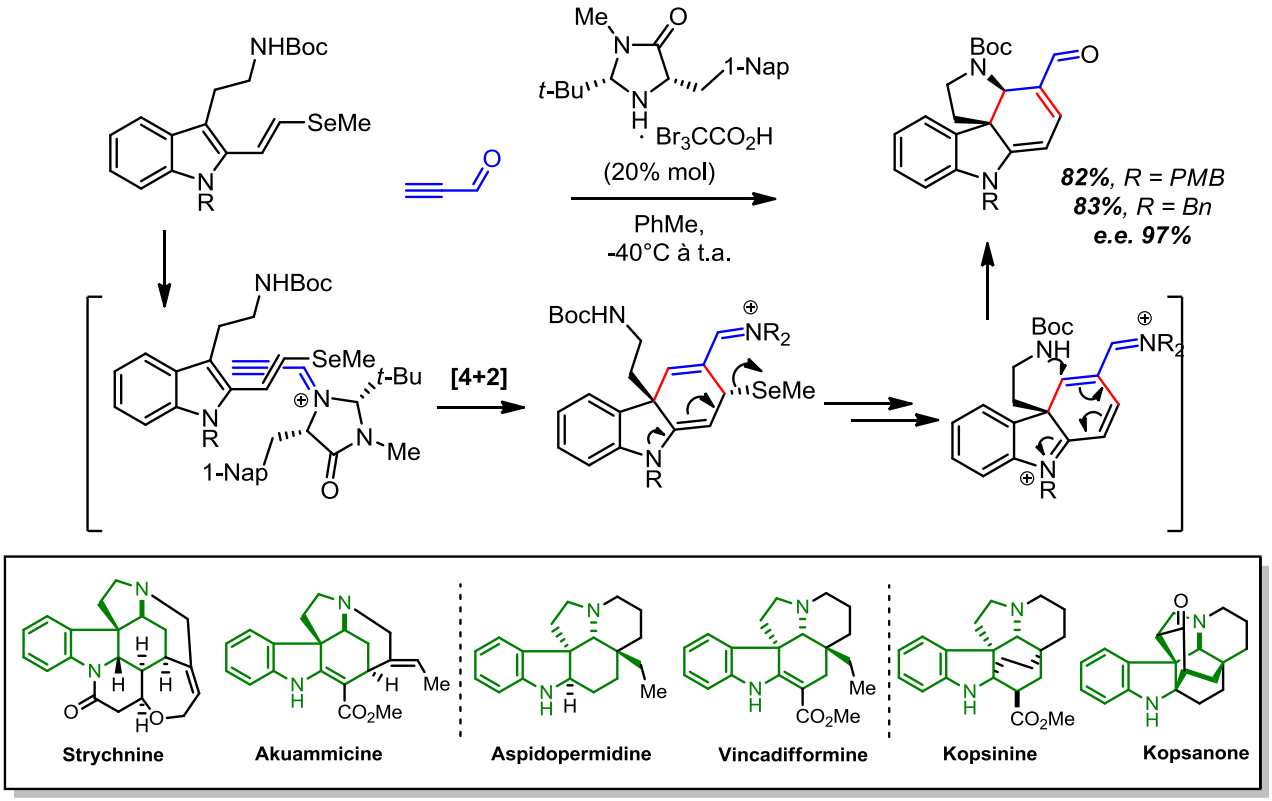


Schéma 10 : Formation aminocatalysée d'un intermédiaire commun pour la synthèse énantiosélective de six alcaloïdes

Quelques années plus tard, Enders reporte la synthèse de composés tétracycliques dérivés d'indoles dont la structure se rapproche de celle de la strychnine.[20] La transformation met en jeu un indole vinylique et un énal en présence d'un catalyseur de type prolinol silylé (schéma 11). La première étape est une réaction de Diels-Alder suivie d'une réaction d'aza-Michael pour former un bisaldéhyde tricyclique. Le tétracycle est ensuite obtenu grâce à une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Les produits sont généralement obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

[20] D. Enders, C. Joie, K. Deckers, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10818

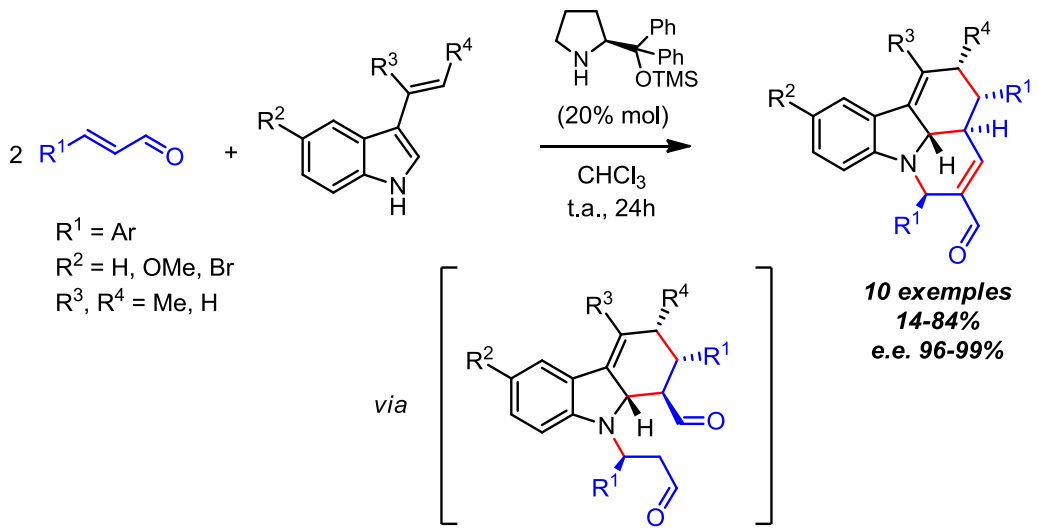


Schéma 11 : Synthèse énantiosélective de composés tétracycliques par une séquence domino aminocatalysée

Comme nous venons de le voir, il existe une multitude de réactions pour la synthèse de polycycles. Lorsqu'elles sont assemblées au sein d'un même processus, il est possible d'accéder rapidement à des architectures moléculaires complexes à partir de substrats simples. Dans ce contexte et comme il a été montré dans quelques exemples (schémas 3 et 8), la cyclisation de Nazarov est un outil puissant pour accéder à des molécules contenant des cycles à 5 chainons. Nous nous sommes d'ailleurs particulièrement intéressés à cette réaction dans le cadre de nos travaux. Avant de décrire l'objectif du projet, un rappel sur cette réaction est présenté dans la prochaine section.

III. Cyclisation de Nazarov

1. Principe général

a- Historique et mécanisme

La réaction de Nazarov a été découverte en 1941 par le chimiste russe Ivan N. Nazarov.[21] Elle concernait alors la formation d'une cyclopenténone à partir d'un diényne en milieu acide (schéma 12). A cette époque, Nazarov postule la formation directe de la cyclopenténone à partir de l'allyl vinyl cétone **A**. Il faudra attendre 1952 pour que Braude et Coles suggèrent le passage par la cétone divinylique **B**.[22]

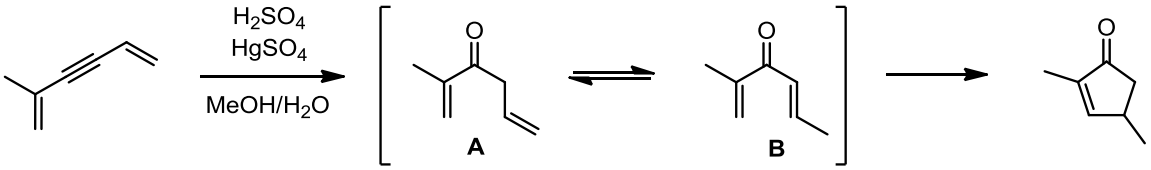


Schéma 12 : Première réaction décrite par Ivan N. Nazarov

De nos jours, la réaction, ou cyclisation, de Nazarov décrit la transformation de cétones divinyliques en cyclopenténones en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted (schéma 13).

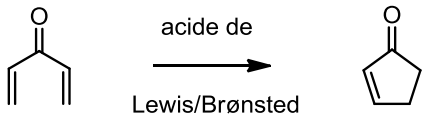


Schéma 13 : Principe général de la cyclisation de Nazarov

Elle appartient à la famille des réactions d'électrocyclisation et est donc régit par les règles de Woodward-Hoffmann. En fonction du type d'activation, il est possible de prédire la configuration relative des centres stéréogènes formés. Dans le cas d'un système 4π, une activation thermique entraine une cyclisation conrotatoire et à l'inverse, une activation photochimique entraine une cyclisation disrotatoire (schéma 14).[23]

---

[21] I. N. Nazarov, I. I Zaretskaya, *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, *Ser. Khim.* **1941**, 211 ; I. N. Nazarov, I. I Zaretskaya, Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., *Classe sci. chim.* **1942**, 200
[22] E. A. Braude, J. A. Coles, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1430
[23] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781

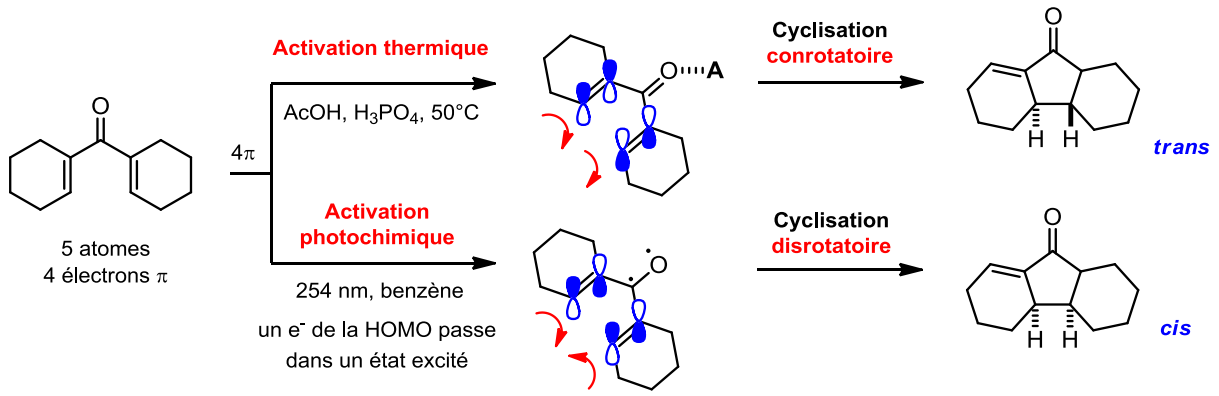


Schéma 14 : Caractère stéréospécifique d'une réaction d'éléctrocyclisation 4π

Le mécanisme a été mis en évidence par Shoppee en 1969.[24] Le substrat doit être dans une conformation s-*trans*/s-*trans* pour pouvoir réagir (schéma 15). Le mécanisme débute par l'activation du carbonyle par un acide de Lewis ou de Brønsted pour former l'oxonium intermédiaire **C** dont la forme limite est le cation oxopentadiényle **D**. La cyclisation 4π conrotatoire permet ensuite de former le cation oxyallylique **E**. Après élimination d'un proton en position β, élimination de l'acide et reprotonation, la cyclopenténone est obtenue.

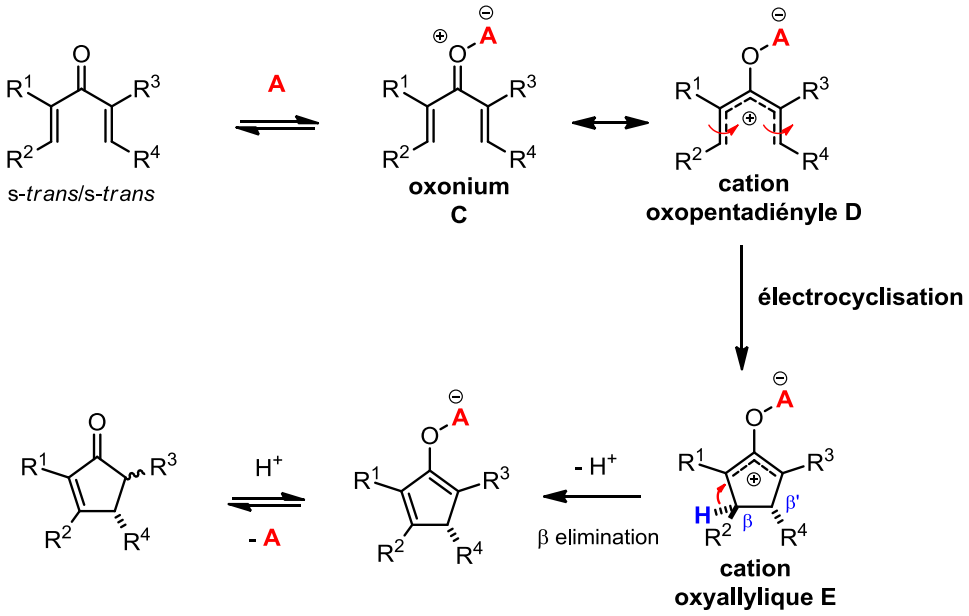


Schéma 15 : Mécanisme de la réaction de Nazarov

[24] C. W. Shoppee, R. E. Lack, *J. Chem. Soc. C : Org.* **1969**, 1346 ; C. W. Shoppee, B. J. A. Cooke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2271

b- Evolution des conditions réactionnelles

La plupart des travaux concernant la réaction de Nazarov décrivent l'emploi d'acides de Brønsted ou de Lewis forts. Ces acides sont généralement introduits en quantité stœchiométrique voire en excès pour fournir de meilleurs résultats. Des années 40 jusqu'au début des années 2000, aucune version catalytique n'est développée.

Cependant, en 2003, l'équipe de Frontier introduit un nouveau concept permettant une évolution de la réaction.[25] Ce concept s'inspire des réactions ènes, de Diels Alder ou de Michael dans lesquelles les substrats sont différemment polarisés. Elle met alors au point un nouveau type de cétone divinylique avec un effet « push-pull ». Le principe consiste à introduire un groupement donneur sur une des liaisons vinyliques et un groupement attracteur sur l'autre liaison (schéma 16).

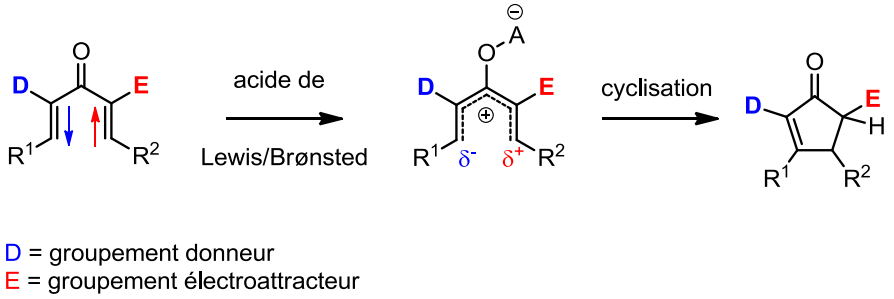


Schéma 16 : Principe de la réaction de Nazarov polarisée

La réaction est alors favorisée et peut être conduite dans des conditions plus douces avec une quantité catalytique d'acide de Lewis (schéma 17).

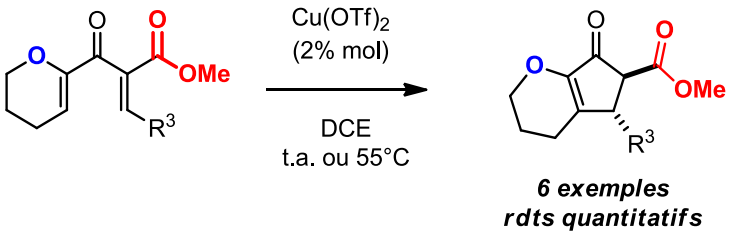


Schéma 17 : Premier exemple d'une réaction de Nazarov dans des conditions catalytiques

Cette équipe a également montré que l'introduction d'un seul groupement sur la cétone divinylique, qu'il soit donneur ou attracteur, suffit à favoriser la réaction. Les rendements sont

[25] W. He, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *124*, 14278

néanmoins légèrement plus faibles (86% contre des rendements quantitatifs) (schéma 18). On remarque également qu'en l'absence de groupement activant, la réaction est plus longue et le rendement chute à 30-40%.

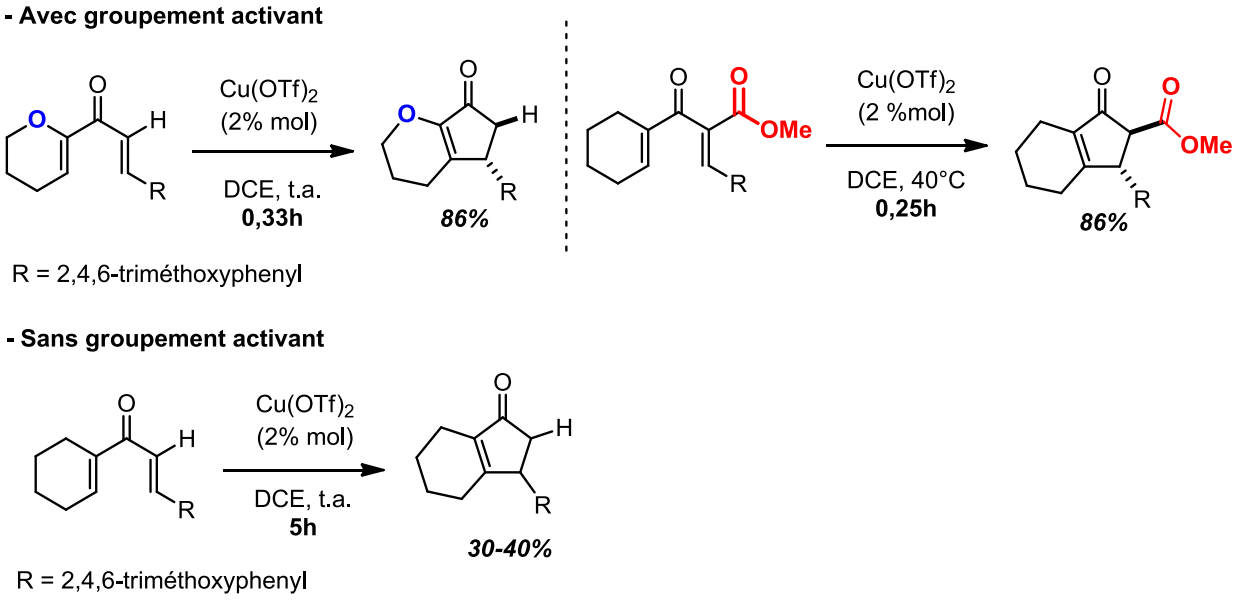


Schéma 18 : Effet des substituants sur l'efficacité de la réaction de Nazarov

Des travaux similaires ont d'ailleurs été décrits la même année par les groupes de Trauner[26] et Aggarwal.[27] Ils ont pu développer des cyclisations de Nazarov énantiosélectives même si les excès énantiomériques restent modestes (schéma 19). L'un travaille avec un groupement donneur sur la cétone divinylique (*Eq 1*) et l'autre avec un groupement attracteur (*Eq 2*).

[26] G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931
[27] V. K. Aggarwal and A. J. Belfield, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075

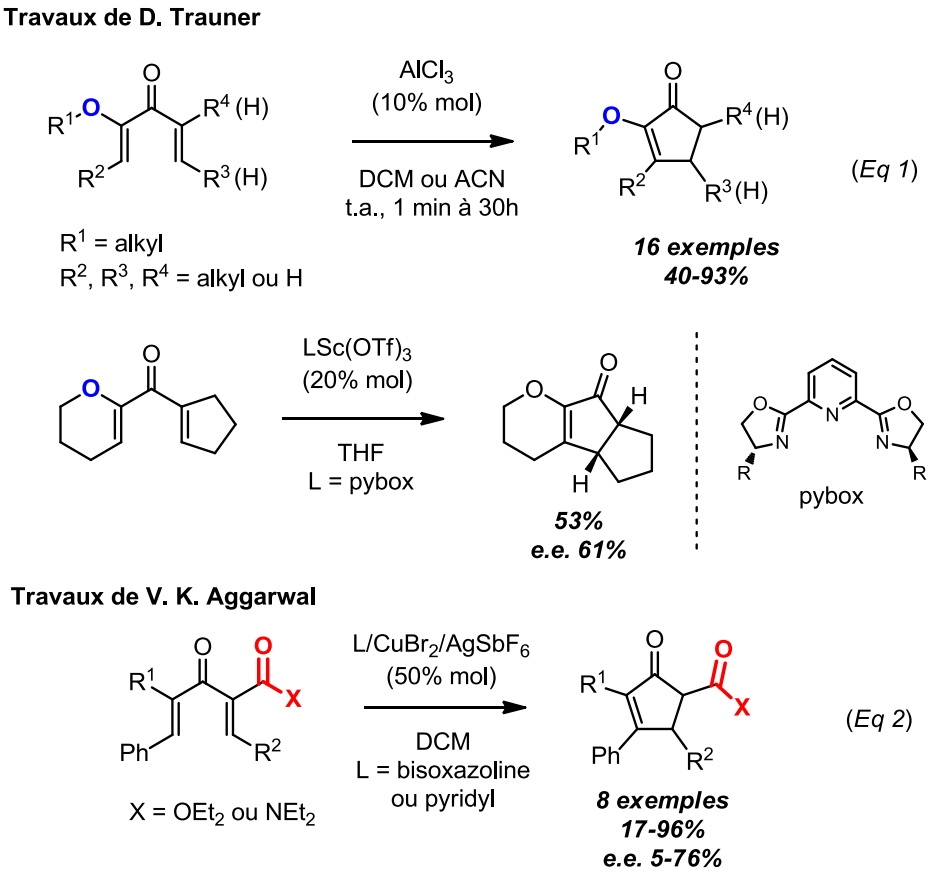


Schéma 19 : Versions énantiosélectives de la réaction de Nazarov

Grâce à ce nouveau concept, de nombreux exemples réalisés dans des conditions plus douces ont pu voir le jour.[28] Il est cependant courant de voir encore des exemples de cyclisation de Nazarov non catalytique. Cette réaction a largement été étudiée et elle continue aujourd'hui à s'imposer comme un outil puissant pour la formation de cycles à 5 chainons. Elle peut être élégamment employée dans la synthèse totale de molécules complexes et peut intervenir à différents stades, que ce soit en début, en milieu ou en fin de synthèse.[29] On peut également envisager de l'inclure dans des processus domino pour augmenter rapidement la complexité moléculaire des produits obtenus.

[28] M. C. Martin, R. Shenje, S. France, *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 499 ; S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744
[29] N. S. Sheikh, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10774 ; M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8245

2. Cyclisation de Nazarov dans des processus domino

Comme il a été décrit en première partie, le principal objectif de la réaction de Nazarov est de former des cyclopenténones à partir de cétones divinyliques. Cependant, il est possible d'incorporer cette réaction dans des processus domino en piégeant le cation oxyallylique intermédiaire avec des nucléophiles. Il s'agit d'un processus moins connu que l'on appelle cyclisation de Nazarov interrompue.[30] Différents types de produits peuvent être obtenus en fonction des nucléophiles employés (schéma 20). Ces nucléophiles sont généralement présents initialement dans le milieu réactionnel ce qui permet d'accéder aux composés désirés en une seule étape tirant ainsi avantage d'un processus domino.

L'utilisation de nucléophiles carbonés, oxygénés, azotés ou halogénés permet d'obtenir des cyclopentanones fonctionnalisées (*Eq 1*) et l'utilisation de liaisons multiples entraine la formation de composés polycycliques grâce à des réactions de cycloaddition (3+2) ou (4+3) (*Eq 2 et 3*).[31]

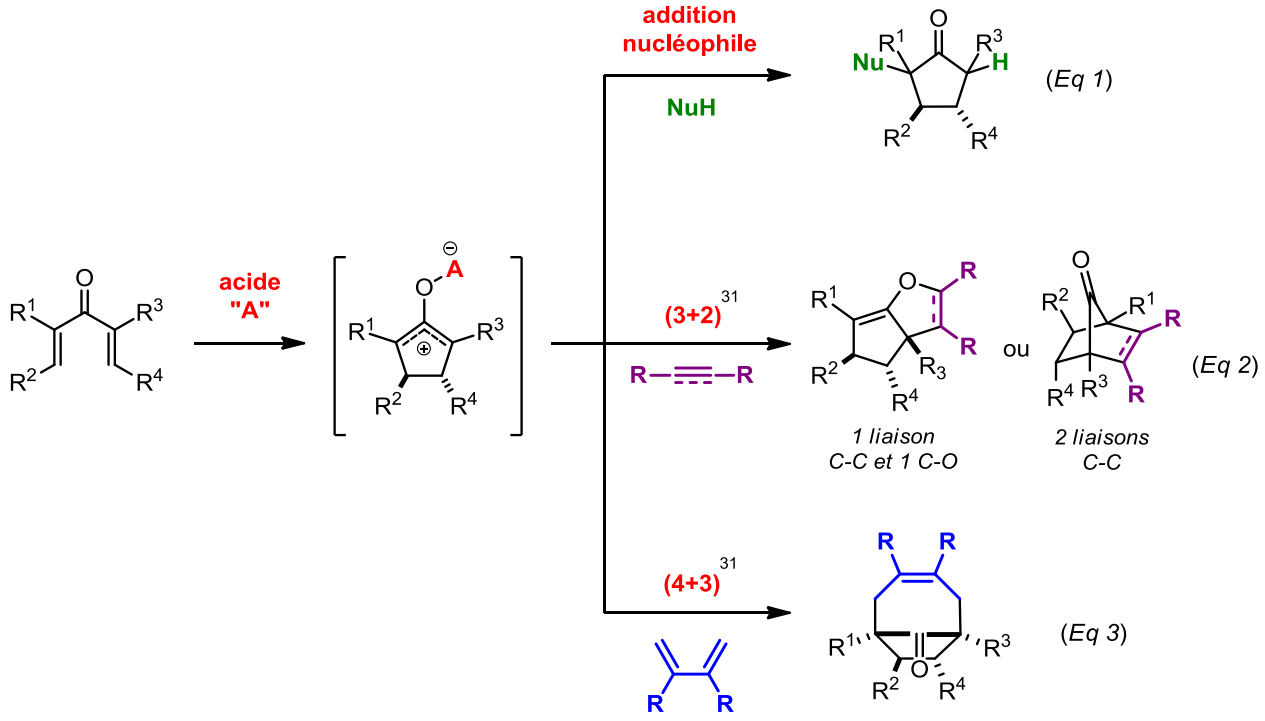


Schéma 20 : Principe de la cyclisation de Nazarov interrompue

[30] T. N. Grant, C. J. Rieder, F. G. West, *Chem. Commun.* **2009**, 5676 ; D. R. Wenz, J. Read de Alaniz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 23

[31] **Les chiffres entre parenthèses renvoient au nombre d'atomes engagés dans la cycloaddition et non aux électrons π. La différence entre parenthèses et crochets sera appliquée dans la suite de ce manuscrit.**

En 1998, le groupe de West est le premier à reporter le piégeage d'un cation oxyallylique dans une cyclisation de Nazarov (schéma 21).[32] Dans cette réaction, l'utilisation d'une triénone en présence de $BF_3.OEt_2$ permet de former un composé polycyclique. Au cours du mécanisme, le cation obtenu intermédiairement est piégé de façon intramoléculaire par la double liaison (en rouge). L'hémiacétal tricyclique est obtenu avec 89% de rendement.

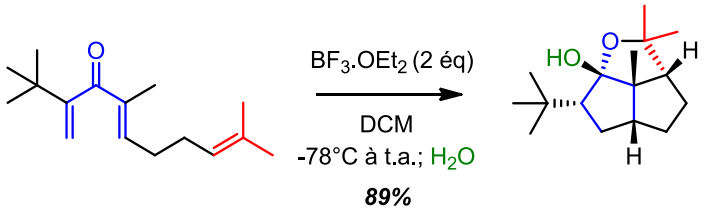


Schéma 21 : Piégeage intramoléculaire par une double liaison

A l'issue de ces travaux pionniers, de nombreux exemples ont vu le jour avec des nucléophiles très variés. Certains de ces exemples sont discutés dans la suite de ce manuscrit.

a- Utilisation de nucléophiles carbonés

Quelques années après ses premiers travaux, West s'est intéressé à l'utilisation d'allyltriméthylsilanes en tant que nucléophiles.[33] Cette nouvelle méthodologie permet de former des cyclopentanones substituées par un groupement allyle et possédant un carbone quaternaire (schéma 22). Le groupe a également observé la formation d'un produit secondaire ponté qui est issu de la cycloaddition (3+2) entre le cation oxyallylique intermédiaire et la double liaison de l'allylsilane. D'autres exemples conduisant à ce type de produit seront discutés ultérieurement.

[32] J. A. Bender, A. E. Blize, C. C. Browder, S. Giese, F. G. West, *J. Org. Chem.* **1998**, *63,* 2430
[33] S. Giese, L. Kastrup, D. Stiends, F. G. West, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1970

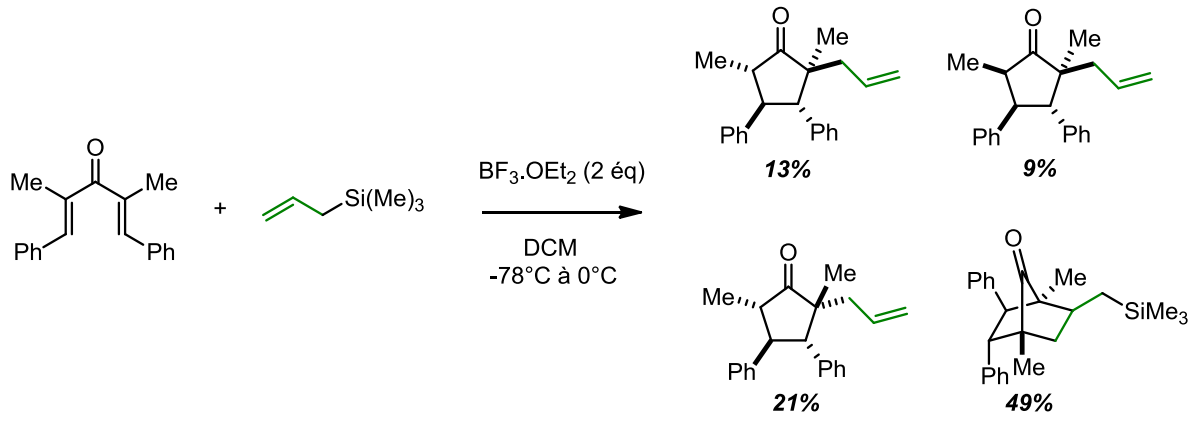


Schéma 22 : Utilisation d'allyltriméthylsilanes comme nucléophiles

Par la suite, ce même groupe a montré qu'il était possible d'employer des arènes pour piéger le cation oxyallylique (schéma 23).[34] Dans cette séquence, la substitution électrophile aromatique a lieu de façon intramoléculaire. Il est à noter qu'un groupement éther doit être présent sur le cycle aromatique pour favoriser la réaction. Différents acides de Lewis ont été testés et seul $TiCl_4$ permet de former les produits tricycliques souhaités avec d'excellents rendements.

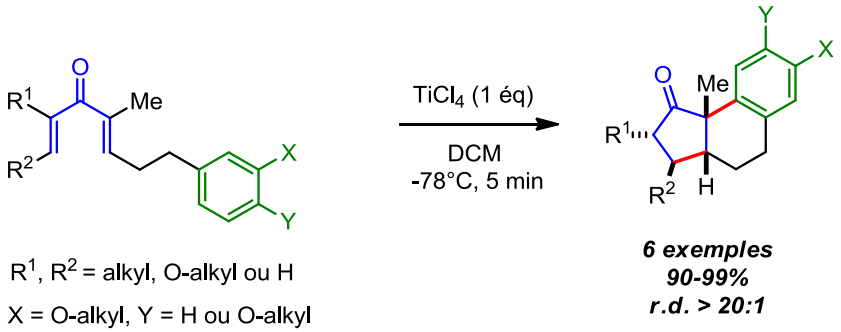


Schéma 23 : Piégeage du cation oxyallylique par un arène

Bien entendu, d'autres équipes ont étudié la cyclisation de Nazarov interrompue. En 2010, l'équipe de Burnell reporte la formation de dicétones 1,4 à partir d'une cétone allényl vinylique et d'éthers d'énol passant par la formation du cation **F** (schéma 24).[35] Dans certains cas, les auteurs ont également observé la formation du produit de cycloaddition (3+2).

[34] C. C. Browder, F. P. Marmsäter, F. G. West, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3033
[35] V. M. Marx, D. J. Burnell, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1685

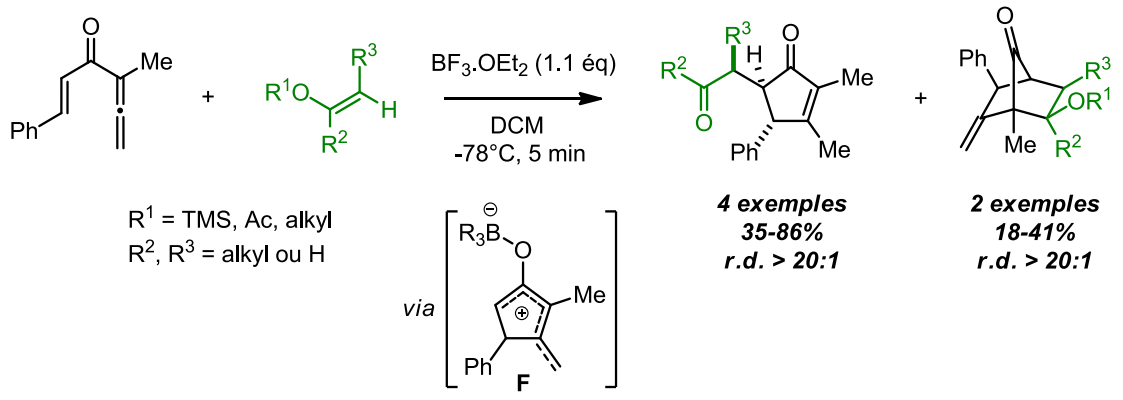


Schéma 24 : Utilisation d'éthers d'énol comme nucléophiles

Une méthode élégante de formation de spiro[4.4]nonanes énantiosélective a été décrite par Zhang.[36] Dans cette réaction, l'étape de piégeage du cation oxyallylique repose sur un réarrangement semipinacolique qui conduit à l'expansion de cycle d'un cyclobutanol (schéma 25). Les auteurs ont préalablement réalisé des calculs DFT pour prévoir l'induction asymétrique par les *N*-triflylphosphoramides et ainsi appréhender au mieux la réaction. Les spiro biscyclopentanones sont obtenues avec d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques.

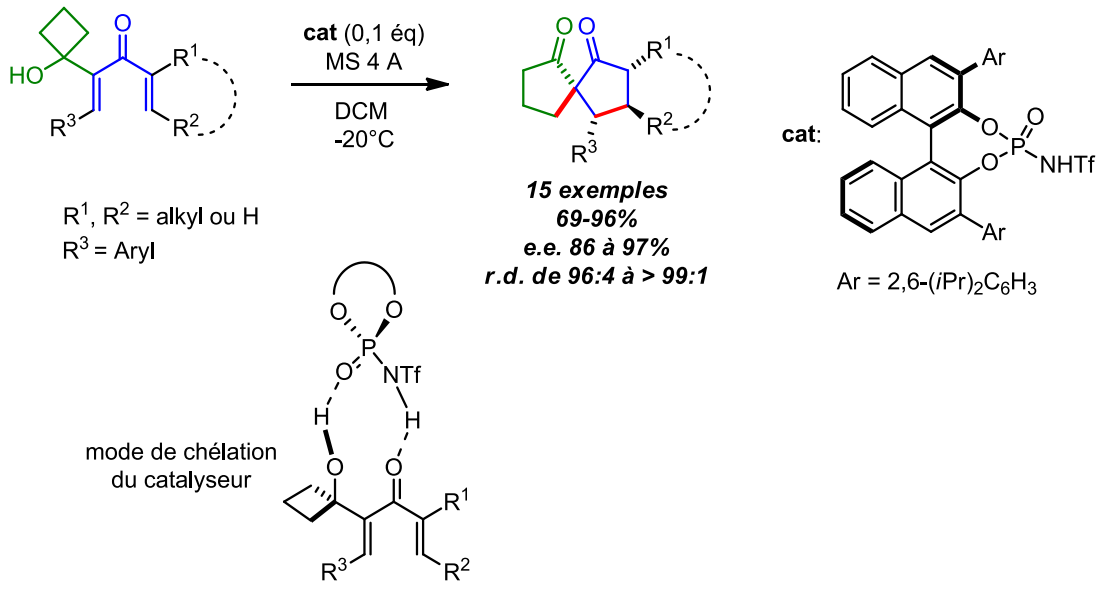


Schéma 25 : Synthèse énantiosélective de spiro[4.4]nonanes par réarrangement semipinacolique

[36] B.-M. Yang, P.-J. Cai, Y.-Q. Tu, Z.-X. Yu, Z.-M. Chen, S.-H Wang, S.-H. Wang, Fu-Min Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8344

Plus récemment, et pour conclure sur l'utilisation de nucléophiles carbonés, le groupe de Liu a montré que des alkynyltrifluoroborates de potassium pouvaient jouer le rôle de nucléophiles.[37] Cette méthode efficace et rapide conduit à la formation de cétones homopropargyliques possédant un carbone quaternaire sous la forme d'un seul diastéréomère (schéma 26). La première étape de la séquence correspond à la coordination de l'oxygène sur le bore. Le groupement alkynyle vient ensuite attaquer de façon intramoléculaire le cation oxyallylique pour conduire au produit. La réaction doit être conduite à -78°C pour éviter la formation de la cyclopenténone.

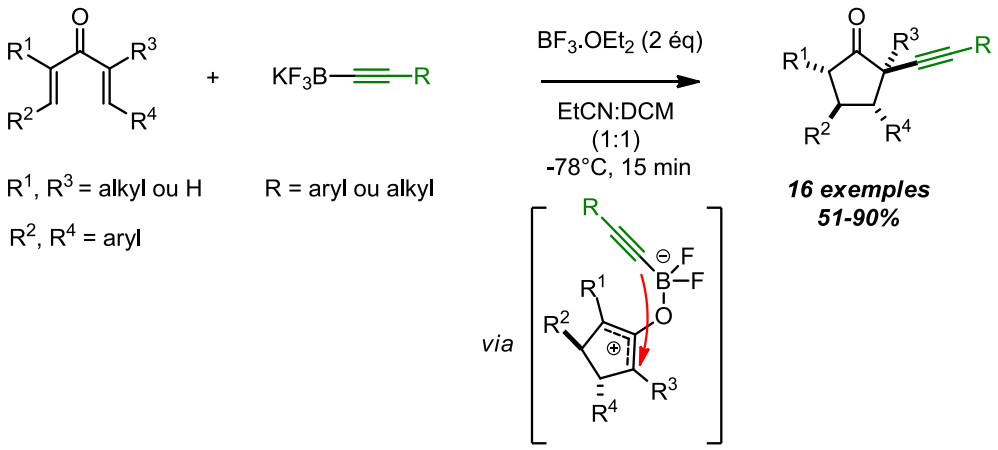


Schéma 26 : Utilisation d'alkynyltrifluoroborates de potassium comme nucléophiles

b- Utilisation d'hétéronucléophiles

Par rapport aux nucléophiles carbonés, l'utilisation d'hétéronucléophiles dans la cyclisation de Nazarov interrompue est moins fréquente. Certaines équipes s'y sont néanmoins intéressées et quelques exemples sont décrits ici.

En 2009, Burnell parvient à introduire un groupement hydroxy en α de la fonction carbonyle de la cyclopenténone (schéma 27).[38] Comme dans ses précédents travaux, il utilise une cétone allenyl vinylique pour former un cation oxyallylique de type **G** qui est ensuite piégé par le TFA. Dans une seconde étape, le groupement ester subit une transestérification en présence d'alumine pour former les hydroxycyclopenténones avec de bons rendements.

[37] R. William, S. Wang, A. Mallick, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4458
[38] V. M. Marx, D. J. Burnell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1229

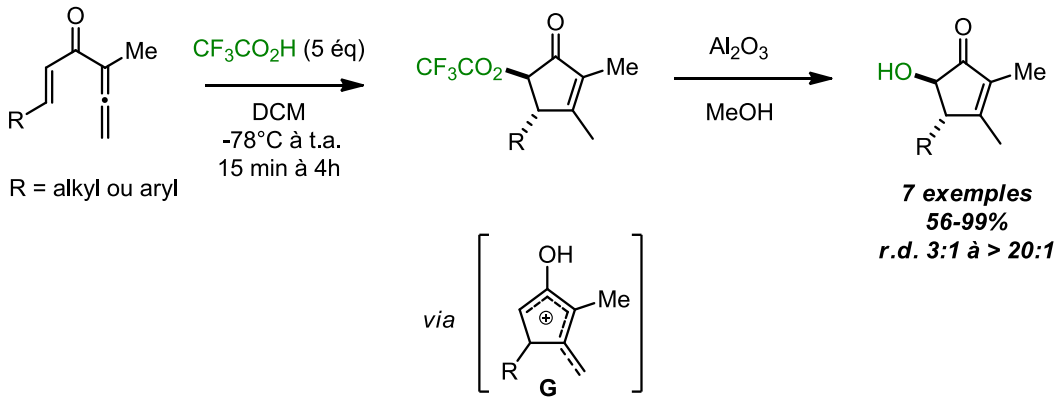


Schéma 27 : Synthèse d'hydroxycylopenténones par piégeage avec un acide

Le groupe de West s'est également intéressé à l'utilisation d'hétéronucléophiles. En 2011, il reporte une méthode originale pour synthétiser des triazènes pontés.[39] Dans cette réaction, l'étape de piégeage s'effectue en présence d'un azoture pour conduire à des cycles à 7 chainons par cycloaddition (3+3) (schéma 28).

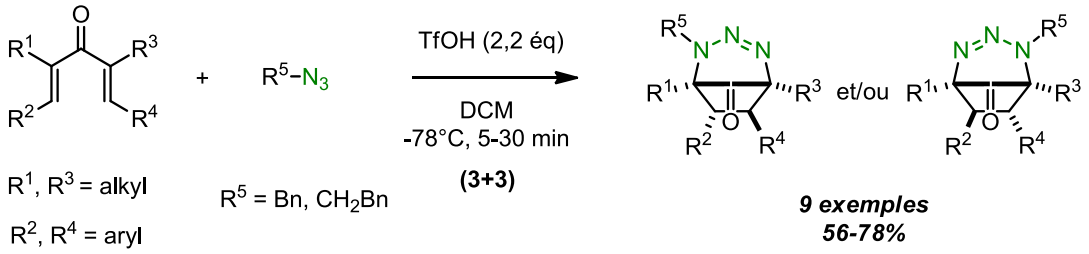


Schéma 28 : Formation de triazènes pontés par piégeage avec un azoture

Très récemment, il a montré que le dibrome pouvait jouer le rôle de nucléophile.[40] Environ 10 cyclopentanones dibromées sont obtenues sous la forme de deux diastéréomères avec des rendements moyens à bons (schéma 29).

[39] O. Scadeng, M. J. Ferguson, F. G. West, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 114
[40] D. J. Schatz, Y. Kwon, T. W. Scully, F. G. West, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12494

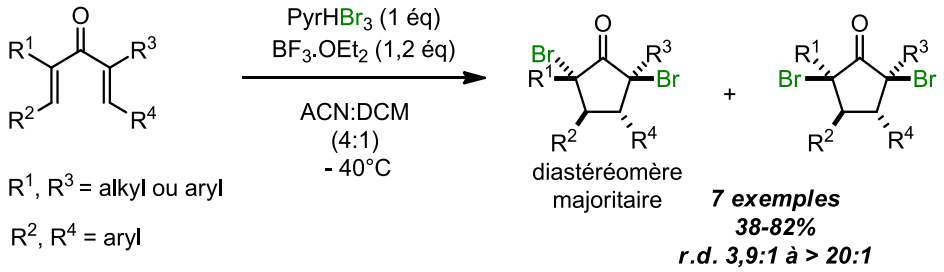


Schéma 29 : Piégeage par le dibrome

c- Utilisation de liaisons multiples dans des réactions de cycloaddition

Une méthode efficace pour accéder rapidement à des polycycles est de piéger le cation oxyallylique avec des liaisons multiples. En fonction de la nature des liaisons, des polycycles de différentes tailles et de différents nombres peuvent être obtenus.

Dans ses travaux sur l'utilisation d'allylsilanes, le groupe de West a remarqué la formation d'un produit issu de la cycloaddition (3+2) entre le cation oxyallylique et l'allyltriméthylsilane (schéma 22). Il a ensuite étendue sa stratégie aux allyltriisopropylsilanes qui ont permis d'être sélectif en faveur de la cycloaddition (3+2) (schéma 30).[33] En fonction de l'acide de Lewis employé, le diastéréomère endo ou exo peut être formé préférentiellement. West suggère que l'utilisation d'un groupement isopropyle robuste ralentit la désilylation et maximise le processus de cycloaddition.

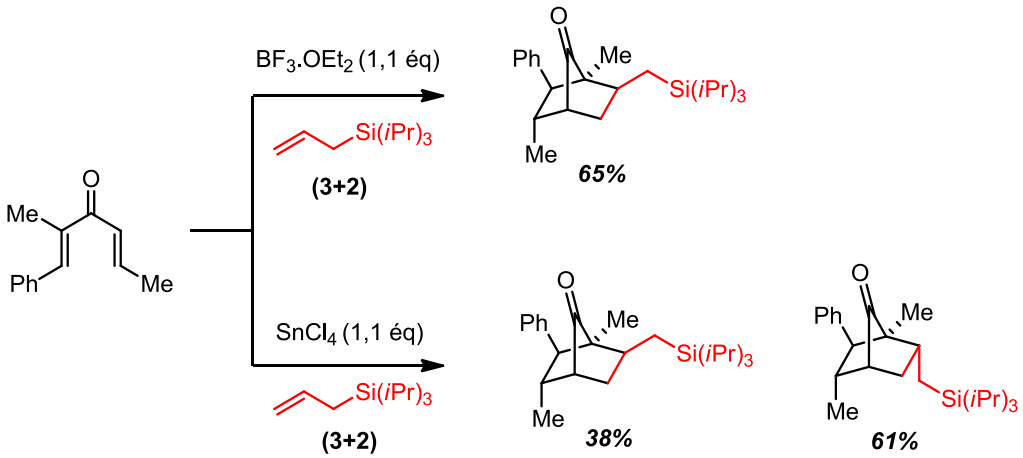


Schéma 30 : Cycloaddition (3+2) avec des allylsilanes

Il a également reporté un autre type de cycloaddition en utilisant des diènes.[41] Il s'agit cette fois-ci d'une cycloaddition (4+3) qui permet de former des cycles à 8 chaînons pontés ou doublement pontés (schéma 31). Les produits sont obtenus avec de bons rendements.

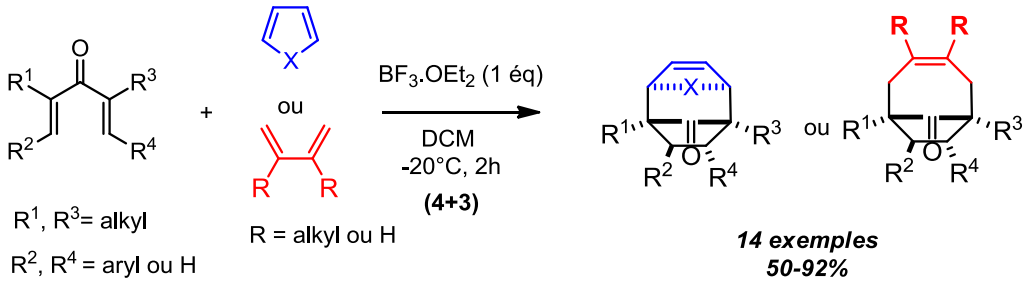


Schéma 31 : Cycloaddition (4+3) avec des diènes

Les deux cycloadditions décrites précédemment permettent de former plusieurs liaisons carbone-carbone au cours du processus. Il est plus rare de voir des méthodologies dans lesquelles une liaison carbone-carbone et une liaison carbone-oxygène sont créées de façon concomitante.

En 2014, le groupe de France reporte justement ce type de méthodologie *via* un procédé d'homo-Nazarov interrompu.[42] Il fait réagir un dérivé de cétone cyclopropylique avec un allylsilane en présence de $SnCl_4$ (schéma 32). Le mécanisme passe par la formation d'un cation oxyallylique à 6 chainons qui est piégé par la double liaison selon une cycloaddition (3+2). Deux nouvelles liaisons carbone-carbone et une liaison carbone-oxygène sont créées dans cette réaction. Les bicyclo[4.3]nonènes sont obtenus avec des rendements moyens à bons.

[41] Y. Wang, B. D. Schill, A. M. Arif, F. G. West, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2747
[42] R. Shenje, C. W. Williams, K. M. Francois, S. France, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6468

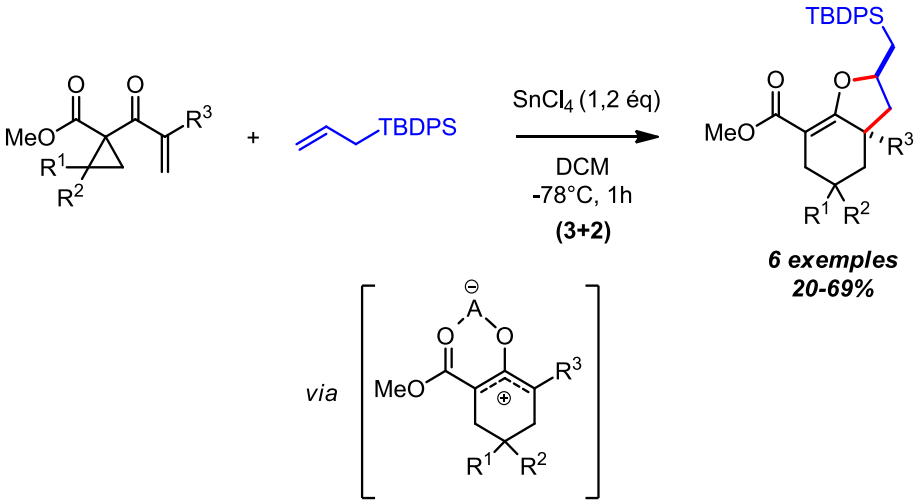


Schéma 32 : Formation concomitante d'une liaison C-C et d'une liaison C-O par cycloaddition d'homo-Nazarov interrompue

La cyclisation de Nazarov interrompue possède donc un fort potentiel pour la formation de composés diversement fonctionnalisés. Elle est également très utile pour la synthèse de molécules polycycliques grâce à sa facilité de mise en œuvre. Elle a déjà fait l'objet de nombreuses recherches et elle continue à s'étendre de nos jours avec l'utilisation de nouveaux nucléophiles dans des séquences domino toujours plus originales.

3. Cyclisation d'iso-Nazarov

a- Historique et principe

Dans la version classique, la réaction de Nazarov repose sur l'utilisation de cétones divinyliques pour générer des cations oxyallyliques et conduire à la formation de cyclopenténones ou de motifs dérivés dans le cas d'un processus interrompu. Cependant, une multitude de substrats peut être employée pour former, par électrocyclisation 4π, des cations oxyallyliques ou des cations pentadiényliques.[43] De nombreux groupes de recherche ont étudié ces variantes et celle qui nous a particulièrement intéressée est l'utilisation de diénals. Cette variante est longtemps restée dans l'ombre de la réaction de Nazarov mais elle

[43] W. T. Spencer III, T. Vaidya, A. J. Frontier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3621 ; M. A. Tius, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2979 ; M. J. Di Grandi, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5331

commence progressivement à se développer.[44] Elle est davantage connue sous le terme de cyclisation d'iso-Nazarov, terme introduit par Dirk Trauner en 2003.[45]

Avant de citer quelques exemples, revenons d'abord sur le principe général de cette réaction. Le mécanisme est sensiblement le même que celui rencontré dans la version classique (schéma 33). Il débute par la coordination de l'acide sur la fonction carbonyle du substrat qui peut être un diénal ou une diénone, suivie d'une électrocyclisation 4π pour former le cation oxyallylique **H**. Ce cation est quelque peu différent de celui obtenu dans la version classique car le carbocation n'est pas placé au même endroit. Finalement, après migration du groupement R' puis isomérisation, la cyclopenténone est obtenue. Il est également envisageable de piéger le cation oxyallylique avec différentes sources de nucléophiles.

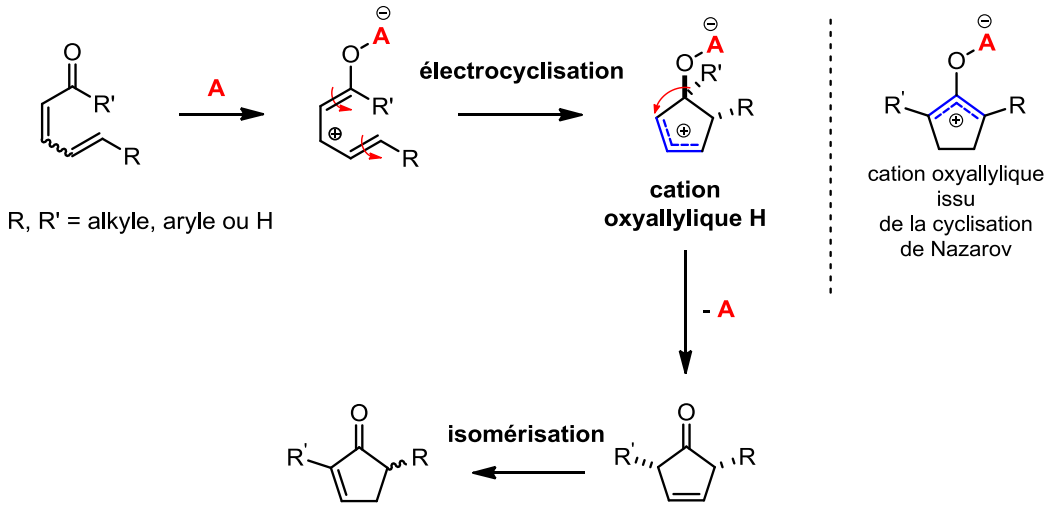


Schéma 33 : Principe de la cyclisation d'iso-Nazarov

La première description de cette réaction remonte à 1962.[46] A cette époque, Märkl reporte la formation de la cyclopenténone **I** à partir des chlorures d'acide **J** et **K** en présence de chlorure d'aluminium (schéma 34).

[44] M. J. Riveira, L. A. Marsili, M. P. Mischne, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9255
[45] A. K. Miller, M. R. Banghart, C. M. Beaudry, J. M. Suh, D. Trauner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919
[46] G. Märkl, A. Roedig, V. Schaal, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2852

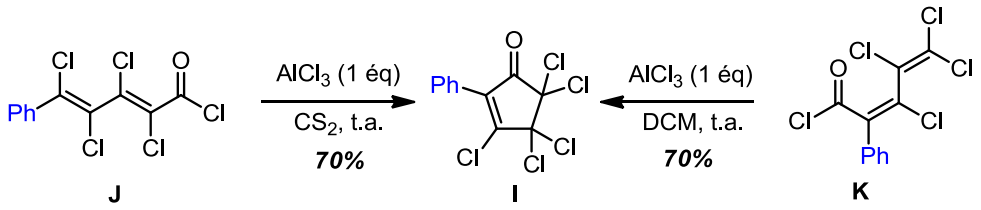


Schéma 34 : Premier exemple à partir de chlorures d'acide

Quelques années plus tard, en 1979, le groupe d'Ogawa s'intéresse à l'isomérisation de diénals en milieu acide concentré à chaud.[47] Cette méthode donne accès à plusieurs cyclopenténones sous la forme de deux régioisomères (schéma 35). Aucune information sur les rendements ou la stéréosélectivité n'est cependant précisée.

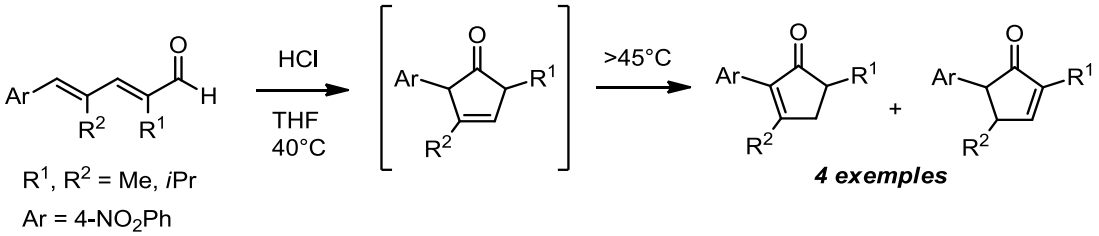


Schéma 35 : Isomérisation de diénals conduisant à des cyclopenténones

Plus de 20 ans après, Trauner introduit pour la première fois le terme de cyclisation d'iso-Nazarov.[45] Il reporte alors la cycloisomérisation de diénals-(*Z*,*E*) catalysée par un acide de Lewis (schéma 36). Les cyclopenténones sont isolées sous la forme d'un seul régioisomère avec des rendements faibles à moyens.

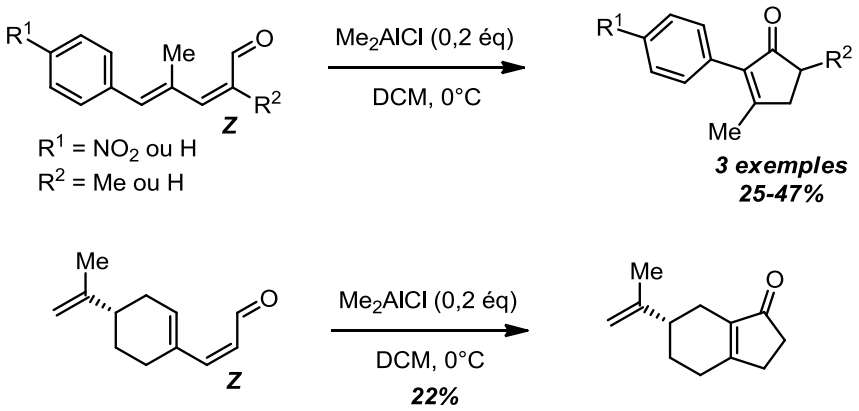


Schéma 36 : Cyclisation d'iso-Nazarov décrite par Trauner

[47] A. Roedig, P. Geist, H. Göpfert, H. Jarosch, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2730

Comme ces exemples le montrent, des diénals (2*Z*) ou (2*E*) peuvent être employés dans la transformation. L'utilisation d'un diénal (2*E*) implique cependant une étape d'isomérisation avant l'étape d'électrocyclisation.

En 1991, une étude RMN a permis de caractériser les espèces formées au cours de la réaction d'isomérisation du (2*E*),(4*E*)-hexadiénal en présence d'acide fluorosulfurique (schéma 37).[48] L'étude a été menée sur une large échelle de températures.

- Le composé **L** se forme en premier à -78°C et apparait stable plusieurs heures à -60°C. Les auteurs ont pu le caractériser par RMN du proton et du carbone. En augmentant la température au-delà de 30°C, il se cyclise en composé **Q**.
- Les auteurs ont également irradié **L** dans un Dewar à quartz (λ_{max} = 388 nm) et ont obtenu un mélange 7/3 des composés **L** et **M**. Ce mélange s'isomérise rapidement à -40°C pour donner le composé **P**. Ce dernier se réarrange en **Q** à -10°C.
- Les composés **M**, **P** et **Q** ont pu être identifiés par RMN du proton.

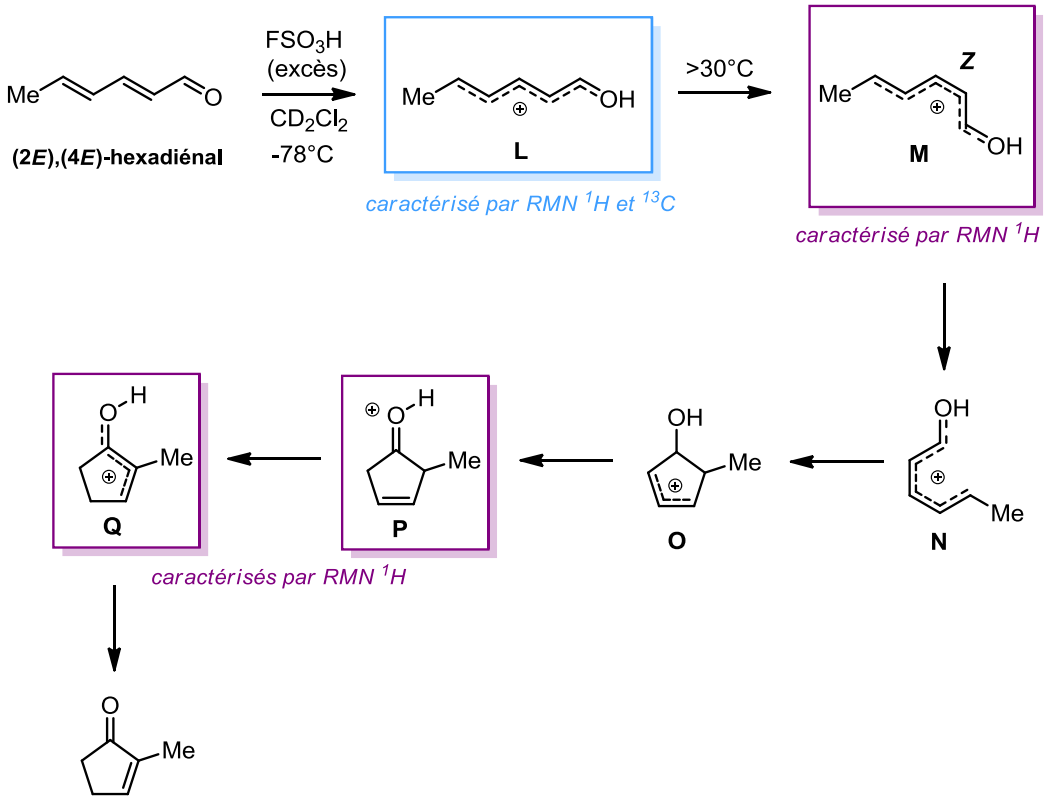


Schéma 37 : Etude RMN sur l'isomérisation du (2E),(4E)-hexadiénal

[48] G. R. Elia, R. F. Childs, G. S. Shaw, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2065

b- Cyclisation d'iso-Nazarov dans des processus domino

Même si les exemples sont rares, la réaction d'iso-Nazarov a été plus souvent décrite dans des processus dominos que dans des versions non interrompues. Le cation intermédiaire peut être piégé par des nucléophiles simples ou des liaisons multiples donnant accès, dans ce dernier cas, à des composés polycycliques.

Un exemple illustrant parfaitement le potentiel de cette réaction concerne les travaux de Liu.[49] Ils reposent sur une réaction de désoxygénation initiée par une cyclisation d'iso-Nazarov et catalysée par un complexe d'or (schéma 38). Au cours de la séquence, un premier cation oxyallylique intermédiaire est formé puis piégé par un nucléophile pour conduire à l'intermédiaire **R**. Ce dernier subit ensuite une réaction de désoxygénation pour former un deuxième cation oxyallylique qui est à nouveau piégé par un nucléophile.

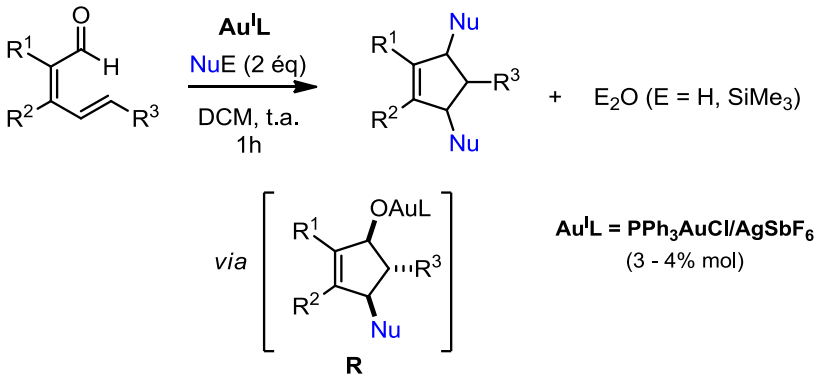


Schéma 38 : Travaux de Liu sur une réaction de désoxygénation initiée par une cyclisation d'iso-Nazarov

Le diénal **S** peut par exemple réagir avec différents types de nucléophiles pour conduire à la construction d'architectures moléculaires diversifiées et complexes (schéma 39).

[49] C.-C. Lin, T.-M. Teng, A. Odedra, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3798 ; C.-C. Lin, T.-M. Teng, C.-C. Tsai, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16417

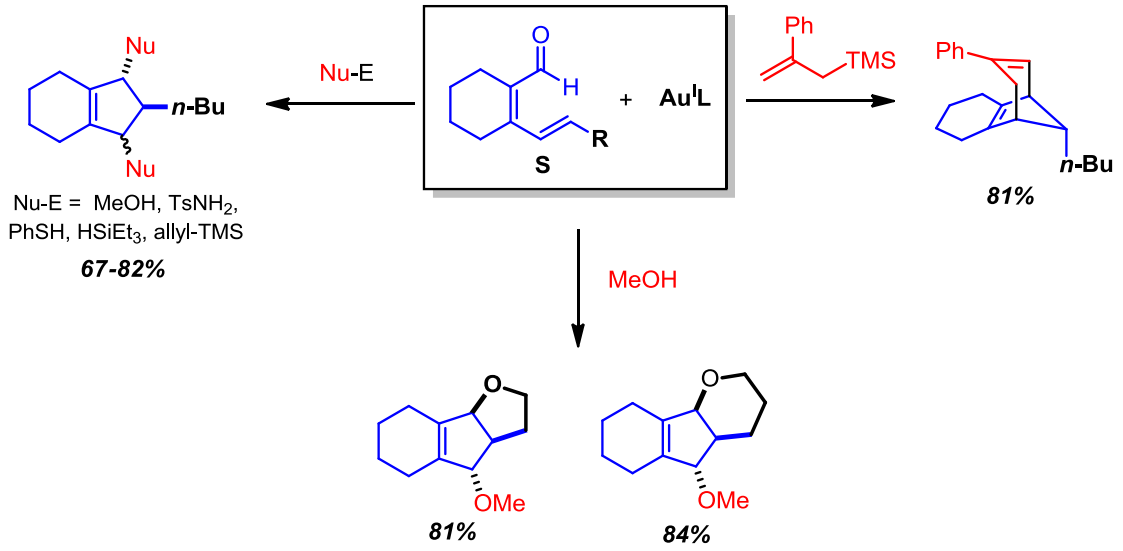


*Schéma 39 : Formation de composés polycycliques à partir du diénal **S***

L'équipe de Mischne s'est également intéressée à cette version interrompue pour la formation de polycycles.[50] En 2012, elle reporte une séquence domino débutant par la formation d'une triénone par réaction de Knovenagel (schéma 40). Cette triénone subit ensuite une réaction d'électrocyclisation générant un cation cyclique qui est piégé de façon intramoléculaire. De nombreux exemples ont été décrits avec des rendements moyens à excellents.

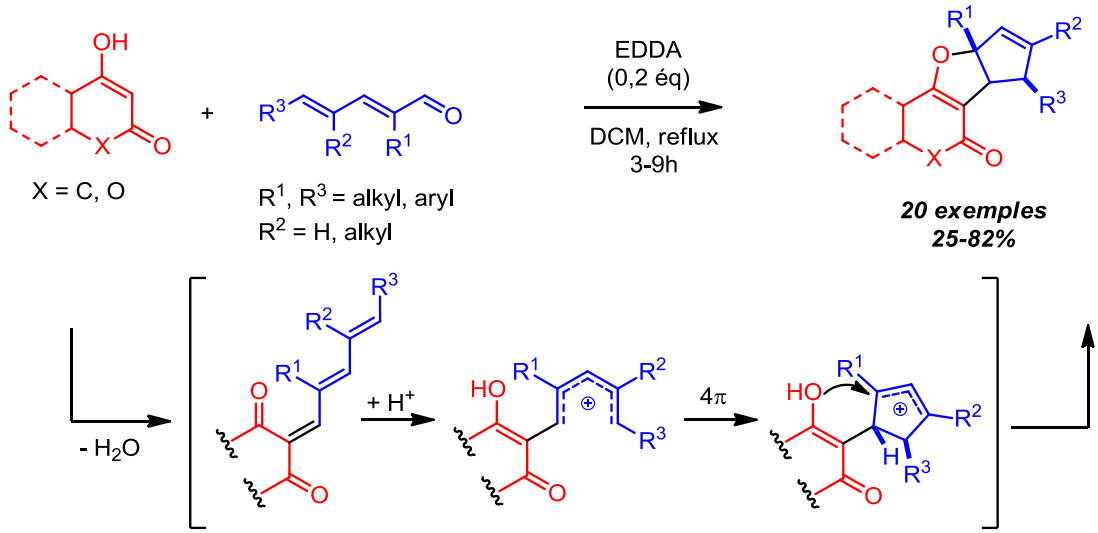


Schéma 40 : Synthèse de polycycles par une séquence réaction de Knovenagel/électrocyclisation

En plus de ces exemples en méthodologie, la réaction d'iso-Nazarov interrompue intervient également dans des hypothèses de biosynthèse de produits naturels.

[50] M J. Riveira, M. P. Mischne, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2382

On la retrouve par exemple dans une synthèse biomimétique de la citridone A décrite par Zografos et Fotiadou (schéma 41).[51] Cette synthèse repose sur une méthodologie similaire à celle décrite au schéma 40. La première étape est une réaction de Knovenagel suivie d'une électrocyclisation 4π en présence de triflate de bismuth avec élimination du groupement OTBS. La citridone A est obtenue avec 40% de rendement sur les deux étapes.

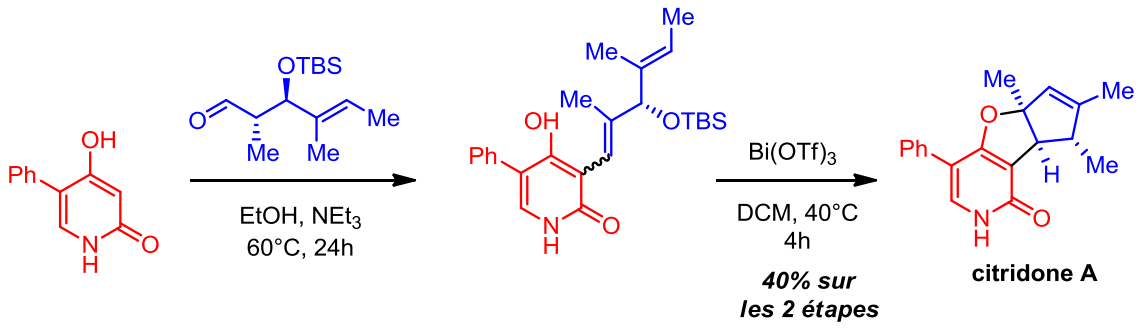


Schéma 41 : Synthèse biomimétique de la citridone A

Dans une étude publiée sur la cephalotaxine en 1980, Lang évoque un processus d'iso-Nazarov interrompu pour expliquer l'érosion de pureté énantiomérique de ce potentiel antileucémique (schéma 42).[52] Ces résultats ont été repris plus récemment par d'autres équipes.[53]

[51] A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592
[52] Liang, X.-T. In *Chemistry of Natural Products- The Proceedings of Sino-American Symposium on Chemistry of Natural Products* (Shanghai, October 1980); Wang, Y., Ed.; Science Press: Beijing, **1982**, 19
[53] L. Planas, J. Pérard-Viret, J. Royer *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3087 ; W.-D. Z. Li, W.-G. Duo, C.-H. Zhuang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3538

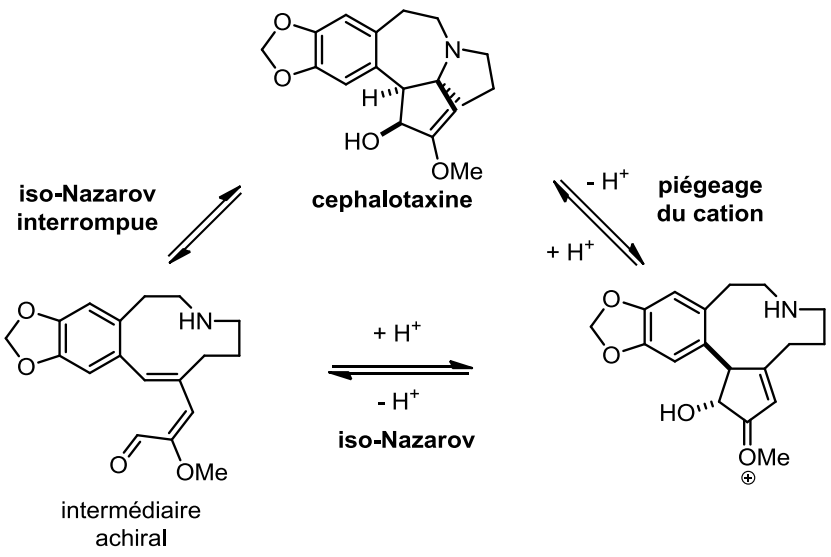


Schéma 42 : Processus d'iso-Nazarov expliquant l'érosion de pureté énantiomérique de la cephalotaxine

Afin de comprendre davantage la cyclisation d'iso-Nazarov, nous avons décidé de focaliser nos recherches sur cette réaction en travaillant avec des aldéhydes polyinsaturés. Ces substrats, qui ont déjà fait l'objet de plusieurs études au sein de notre groupe, semblent être des précurseurs intéressants pour la découverte de nouvelles molécules d'intérêt.

IV. Objectif du projet de recherche

1. Précédents travaux de l'équipe

Les travaux du groupe dans lequel j'ai effectué ma thèse sont depuis longtemps dirigés vers le développement de cascades réactionnelles à partir d'aldéhydes insaturés pour la construction de polycycles. Certaines séquences ont été développées à partir d'énals mais celles qui nous intéressent plus particulièrement reposent sur l'utilisation de diénals.

En 2013, le groupe a développé une synthèse énantiosélective de molécules tricycliques pontées par aminocatalyse.[54] La séquence débute par la condensation du catalyseur sur le diénal pour former un intermédiaire triénamine (schéma 43). Ce dernier réagit avec la benzoquinone, obtenue par oxydation *in situ* de l'hydroquinone, selon une cycloaddition [4+2]. Le bicycle obtenu subit ensuite une réaction de Michael intramoléculaire qui conduit à

[54] F. Portalier, F. Bourdreux, J. Marrot, X. Moreau, V. Coeffard, C. Greck, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5642

la formation de composés tricycliques. Ce processus de désaromatisation permet la formation de trois liaisons et deux cycles en une étape.

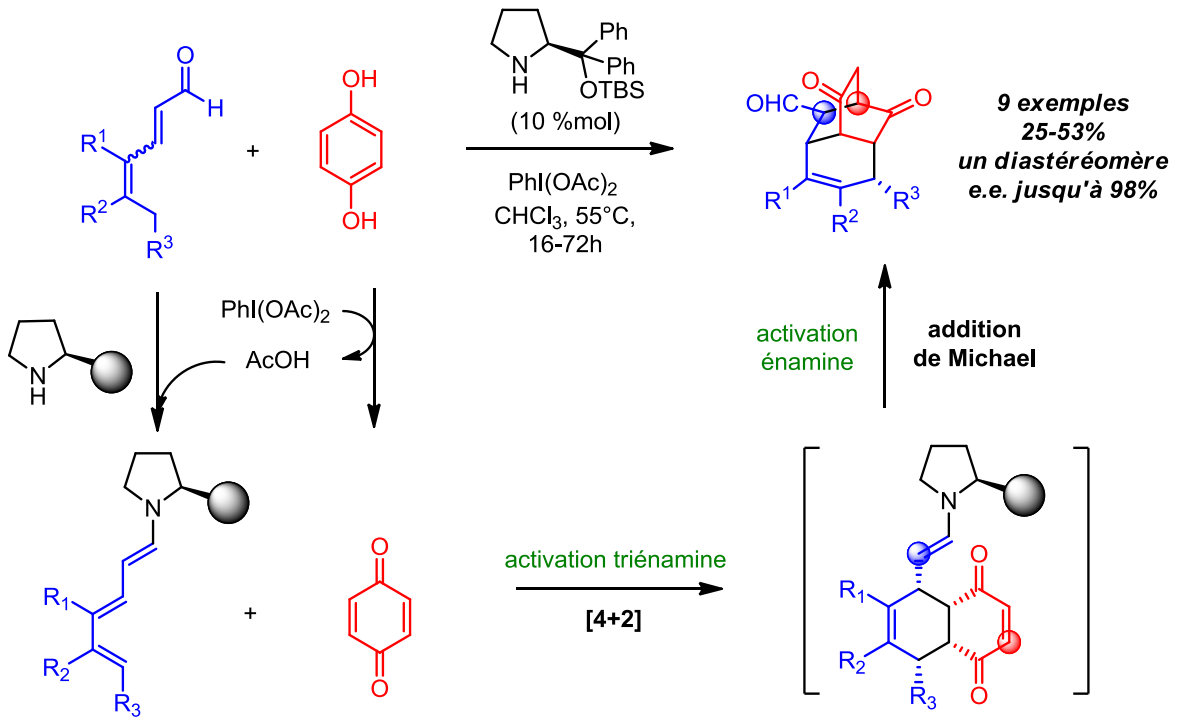


Schéma 43 : Synthèse énantiosélective de molécules tricycliques à partir de diénals

Le groupe a par la suite étendu cette stratégie aux 1,4-dihydroxynaphtalènes (schéma 44).[55] Dans cette nouvelle séquence de désaromatisation, deux types de polycycles sont obtenus en fonction du groupement R^3 porté par le diénal. Lorsque ce groupement est un hydrogène, l'étape de Diels-Alder est suivie d'une réaction d'aldolisation au lieu d'une oxydation. Des alcools pontés ou des aldéhydes tricycliques sont ainsi obtenus sélectivement.

[55] L. Pantaine, V. Coeffard, X. Moreau, C. Greck, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2005

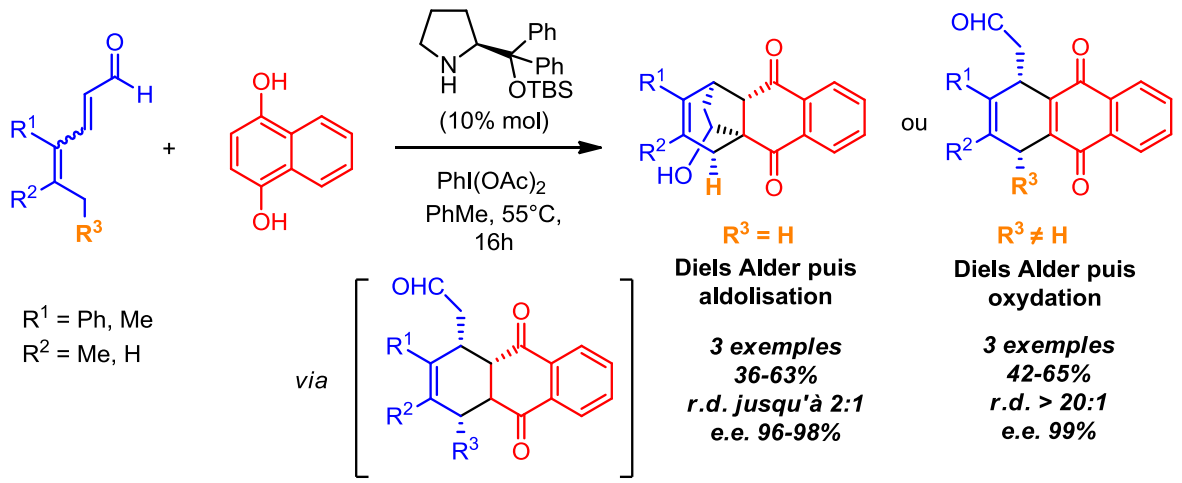


Schéma 44 : Synthèse de dérivés de naphthoquinone

Finalement, en 2015, le groupe reporte la synthèse de composés bicycliques dérivés d'hydrazine à partir de diénals et de diazènes (schéma 45).[56] La réaction est réalisée sans solvant, ni catalyseur. Il est supposé que le mécanisme débute par la formation d'un hémiaminal intermédiaire suivie d'une réaction d'hétéro Diels-Alder.

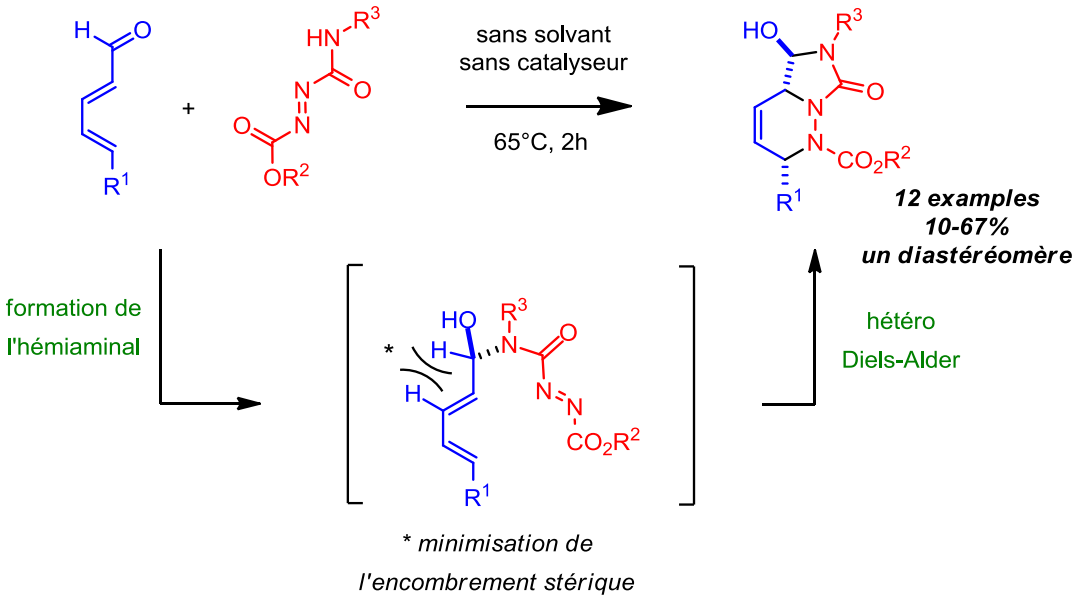


Schéma 45 : Formation de composés bicycliques à partir de diénals et de diazènes

Grâce à ces travaux, on remarque que les diénals peuvent être impliqués dans des séquences domino variées conduisant ainsi à différents types de polycycles.

[56] L. Crouillebois, L. Pantaine, J. Marrot, V. Coeffard, X. Moreau, C. Greck, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 595

2. Vers de nouvelles séquences réactionnelles à partir de diénals

Comme il a été décrit précédemment dans ce chapitre, les molécules polycycliques constituent une part importante des molécules retrouvées dans la nature et leurs propriétés thérapeutiques en font des composés de choix pour la découverte de nouveaux principes actifs. Il apparait donc pertinent de s'intéresser à leur synthèse en développant de nouvelles méthodes efficaces, originales et faciles à mettre en œuvre.

Afin de poursuivre notre stratégie visant à utiliser des diénals dans de nouvelles séquences domino, nous avions initié un projet collaboratif avec I. Chataigner, G. Vincent et V. Coeffard. Il devait s'articuler autour du développement de réactions de désaromatisation d'indoles régiodivergentes utilisant des intermédiaires de type triénamines (schéma 46).

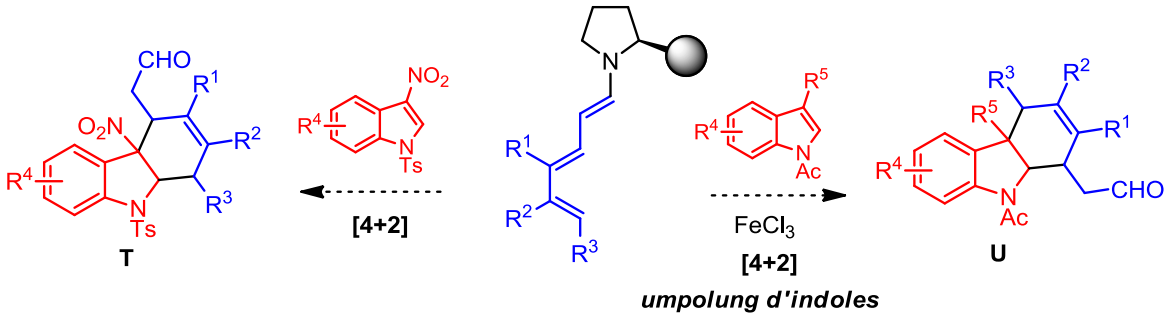


Schéma 46 : Projet initial sur la synthèse de polycycles par des cycloadditions régiodivergentes

L'expertise d'I. Chataigner concernant l'implication de dérivés aromatiques dans des réactions de cycloaddition aurait pu nous permettre d'accéder aux composés de type **T**. Nous avions déjà bien avancé l'optimisation des conditions réactionnelles quand une publication du groupe de Jørgensen nous a obligés à arrêter ce sujet.[57]

La seconde transformation envisagée s'appuyait sur l'expertise de G. Vincent concernant l'effet umpolung de *N*-Ac indoles. Elle devait nous permettre de former les composés **U** mais des composés différents ont finalement été obtenus. Nous avons remarqué que la réaction ne nécessitait pas l'utilisation du catalyseur amine secondaire car un cation oxyallylique se forme à la place de l'intermédiaire triénamine.

Cette issue imprévue nous a poussés à revoir l'objectif de cette thèse pour nous intéresser à la réaction d'iso-Nazarov. Cette réaction est encore rare dans la littérature mais elle possède un

[57] Y. Li, F. Tur, R. P. Nielsen, H. Jiang, F. Jensen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1020

fort potentiel pour la construction d'architectures complexes. Le but général du projet a évolué vers l'idée d'interrompre la réaction en piégeant le cation oxyallylique intermédiaire avec des liaisons multiples. Le processus envisagé permettrait ainsi d'obtenir de nouvelles molécules polycycliques d'intérêt avec la formation concomitante d'une liaison C-C et d'une liaison C-O. Pour atteindre cet objectif, nous avons prévu d'employer des liaisons multiples contenues dans des composés de type indole, benzofurane ou dérivés (schéma 47). Ces composés ont été choisis pour leur accessibilité, leur réactivité particulière et leur présence dans de nombreuses molécules bioactives.

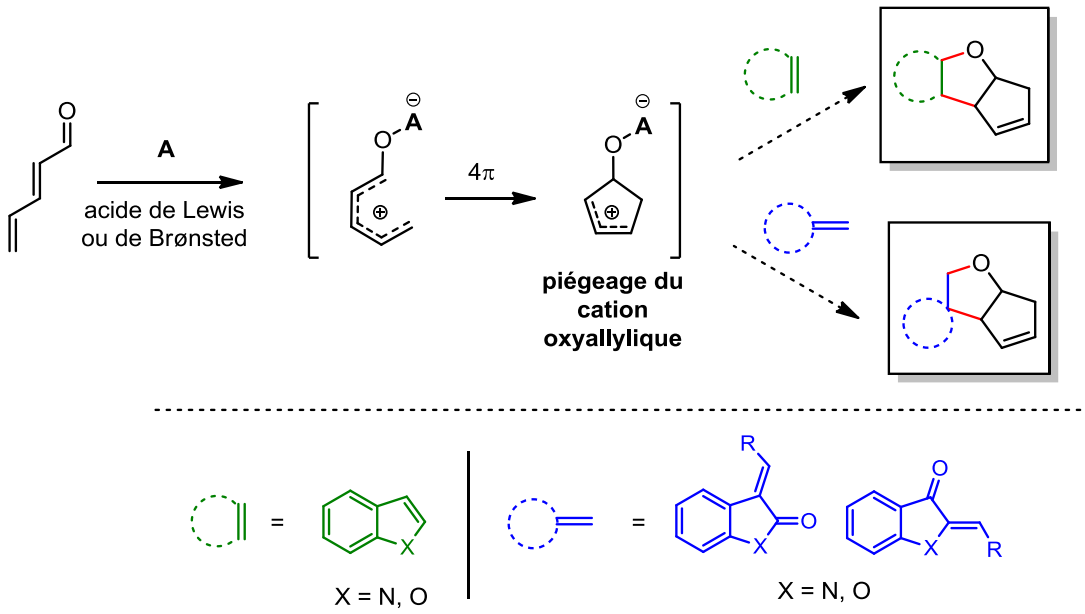


Schéma 47 : Objectif du projet de recherche

Le **chapitre 2** de ce manuscrit sera consacré au piégeage du cation oxyallylique avec des indoles électrophiles dans une cycloaddition (3+2). Le **chapitre 3** montrera qu'un nouvel intermédiaire de type cyclopentadiénol peut être formé et réagir dans une réaction de cycloaddition [4+2]. Enfin, le **chapitre 4** portera sur une stratégie similaire aux précédentes pour la synthèse de composés hexacycliques fusionnés.

CHAPITRE 2

Désaromatisation d'indoles électrophiles par cycloaddition (3+2) avec des cations oxyallyliques

<u>Chap. 2</u> : Désaromatisation d'indoles électrophiles par cycloaddition (3+2) avec des cations oxyallyliques

I. Réactivités de l'indole

1. Généralités : propriétés et réactivité classique

L'indole est un hétérocycle aromatique à 10 électrons π constitué d'une unité pyrrole accolée à un cycle benzénique. Le doublet de l'atome d'azote porté par le noyau pyrrole participe à son aromaticité. Sa numérotation IUPAC est présentée à la figure 4.

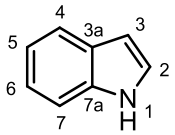


Figure 4 : Numérotation IUPAC de l'indole

L'indole a été découvert par Adolf Von Baeyer en 1869 lors de son étude sur l'indigo.[58] A partir d'un échantillon d'indigo qu'il a oxydé puis réduit, il a obtenu deux composés qu'il a nommés oxindole et dioxindole (schéma 48).[59] Une réduction supplémentaire lui a permis d'isoler un nouveau composé blanc cristallin à l'odeur caractéristique qu'il a décidé de nommer indole.

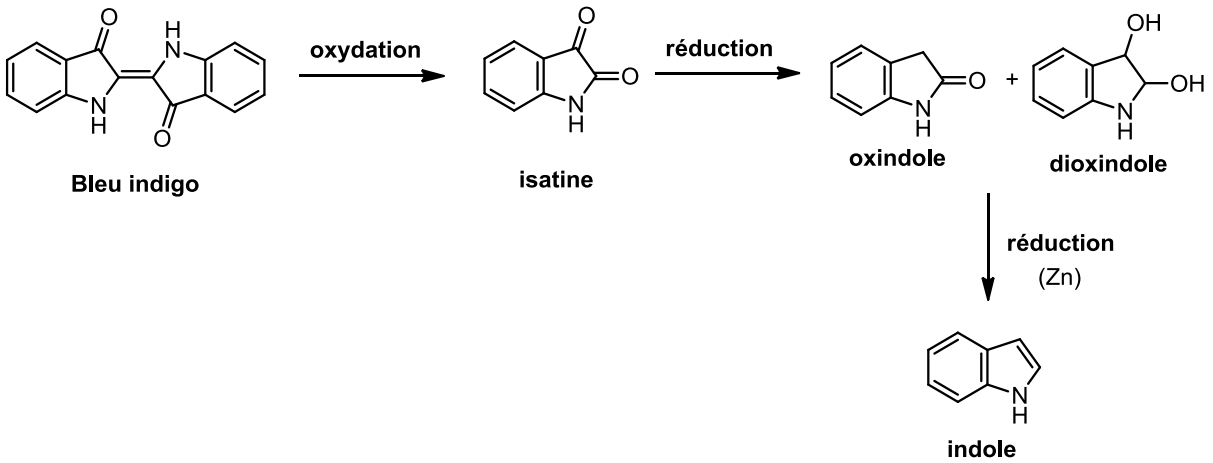


Schéma 48 : Découverte de l'indole par Adolf Von Baeyer

[58] A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 679
[59] A. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *140*, 295

Même si l'indole a beaucoup été étudié après sa découverte par Baeyer,[60] on peut parler d'un véritable essor de la chimie de l'indole à partir des années 1950. Effectivement, à cette période, deux nouveaux principes actifs possédant un noyau indole ont été découverts ce qui a largement renforcé la popularité de cet hétérocycle (figure 5).[61]

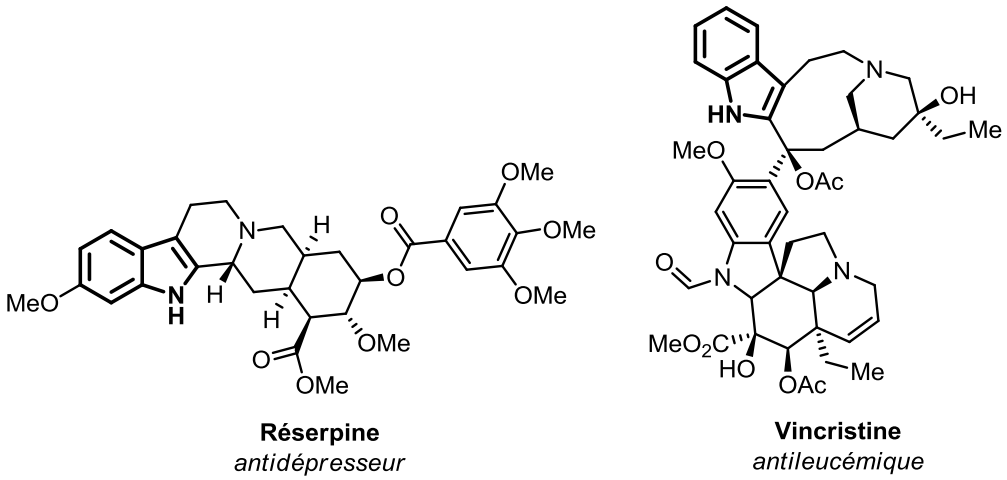


Figure 5 : Deux principes actifs contenant un noyau indole découverts dans les années 1950

Depuis de nombreuses années, l'indole est principalement étudié dans des réactions de substitutions électrophiles aromatiques. L'ajout d'électrophiles s'effectue principalement sur la position 3 qu'elle soit substituée ou non (schéma 49). Cette réactivité s'explique par le caractère énamine de la double liaison du noyau pyrrole. L'élimination du proton sur le C3 permet ensuite un retour du caractère aromatique pour former le composé **2**. Dans le cas où la position 3 est déjà substituée, une migration d'un des groupements conduit à l'intermédiaire **3** qui perd le proton sur le C2 pour conduire au composé **4**.

[60] R. B. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69
[61] J. M. Muiler, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, *8*, 338 ; R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76 **,** 882

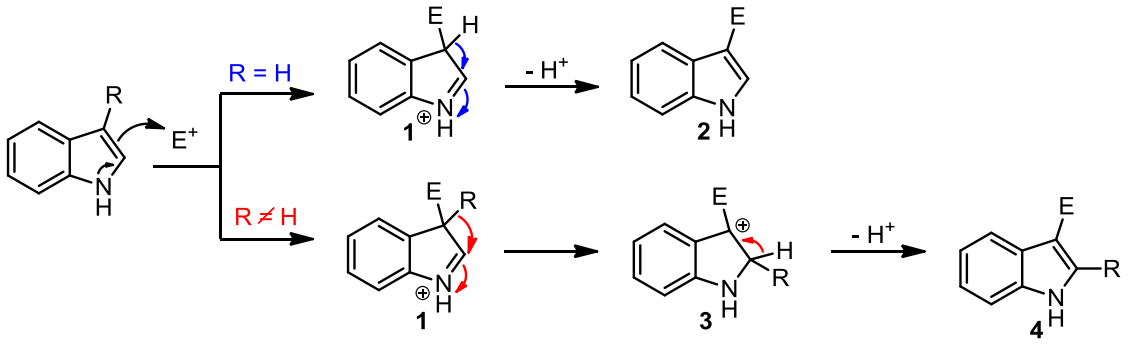


Schéma 49 : Réactivité générale de l'indole

La fonctionnalisation en position 3 est un sujet largement abordé mais on peut également envisager de bloquer la réaromatisation en introduisant un nucléophile dans le milieu.[62] De nouveaux composés d'intérêt de type indoline comme les composés **5** et **6** sont alors obtenus (schéma 50).

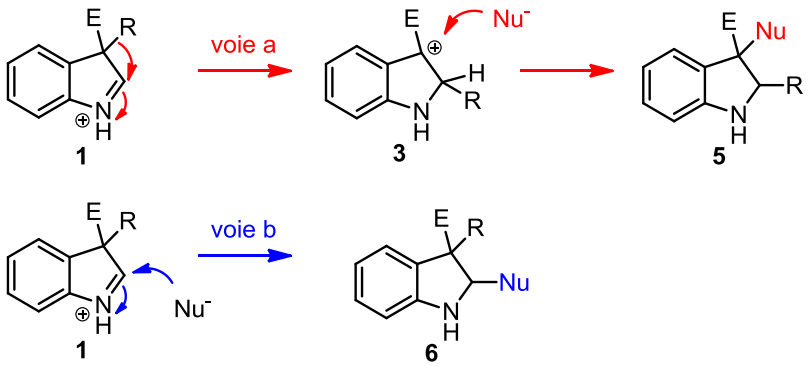


Schéma 50 : Méthode générale pour la désaromatisation d'indoles

2. Désaromatisation par cycloaddition (3+2)

La désaromatisation d'indoles est devenue un thème de recherche très exploité par les chimistes de synthèse car elle permet de créer facilement de nouveaux cycles et entraine des réarrangements de squelette fascinants. Elle a fait l'objet d'intenses recherches notamment dans le cadre de la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques dérivés d'alcaloïdes. Dans ce contexte, la désaromatisation par cycloaddition (3+2) est une méthode très efficace pour accéder à des structures de type indoline fusionnées à des cycles à 5 chainons. Ce type de motif est d'ailleurs retrouvé dans plusieurs produits naturels et bioactifs (figure 6).

[62] S. P. Roche, J. -J. Youte Tendoung, B. Tréguier, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3549

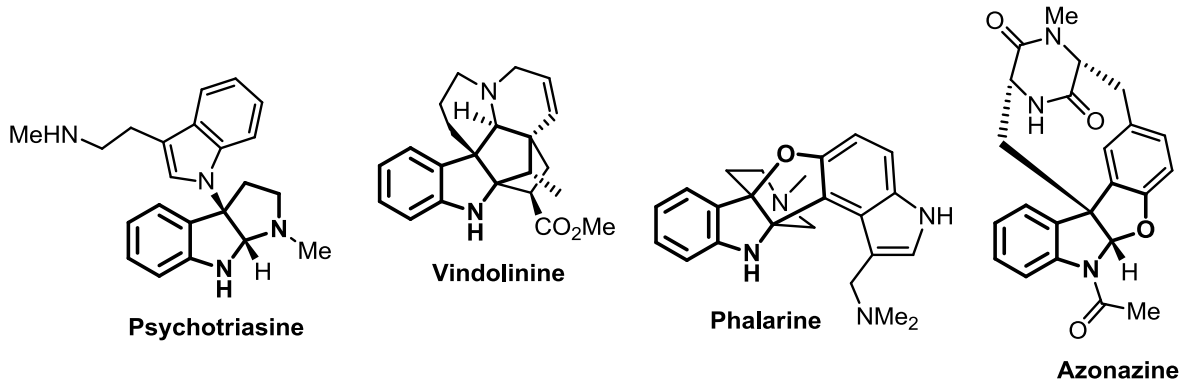


Figure 6 : Quelques produits naturels possédant un motif indoline fusionné à un cycle à 5 chainons

Il existe principalement 3 voies d'accès à ces motifs qu'il est question d'illustrer dans la suite de ce manuscrit.

a- A partir de cycles à 3 chainons

Les dipôles obtenus par ouverture de cycles à 3 chainons comme des époxydes, des cyclopropanes ou des aziridines sont très employés dans la désaromatisation d'indoles. La nature du cycle et du métal utilisés conduisent à des produits variés.

A partir de complexes de palladium, la méthode consiste à ouvrir un cycle à 3 portant un groupement vinylique afin de former un complexe π-allylique qui va ensuite réagir avec l'indole (schéma 51).

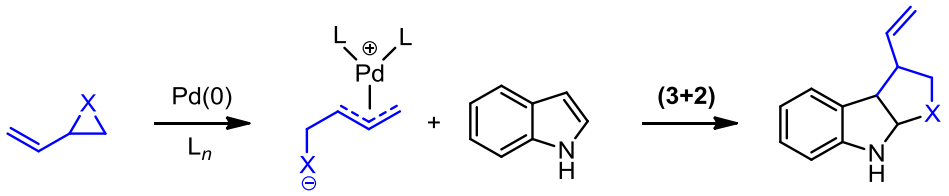


Schéma 51 : Cycloaddition entre un indole et un complexe π-allylique

En 2017, le groupe de C. Hyland reporte la synthèse de pyrroloindolines selon cette méthode à partir de vinylaziridines et du *N*-tosyl-3-nitroindole en présence d'un complexe de palladium (*Eq 1*, schéma 52).[63] La réaction est diastéréosélective et lorsque l'indole n'est pas substitué en position 4, l'isomère *trans* est obtenu majoritairement.

[63] D. J. Rivinoja, Y. S. Gee, M. G. Gardiner, J. H. Ryan, C. J. T. Hyland, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1053

La même année, M. Vitale et coll. développent une stratégie similaire à partir de vinylcyclopropanes (*Eq 2*, schéma 52).[64] De nombreux composés ont été obtenus et le composé majoritaire est l'isomère *cis*. Très récemment, en 2018, le groupe de S.-L. You décrit une synthèse énantiosélective de tétrahydrofuroindoles en utilisant des vinylépoxydes (*Eq 3*, schéma 52).[65] Les auteurs ont remarqué que la nature du solvant joue un rôle dans la diastéréosélectivité de la réaction. Dans le toluène, ils obtiennent majoritairement l'isomère *cis* et dans l'acétonitrile, ils obtiennent majoritairement l'isomère *trans*.

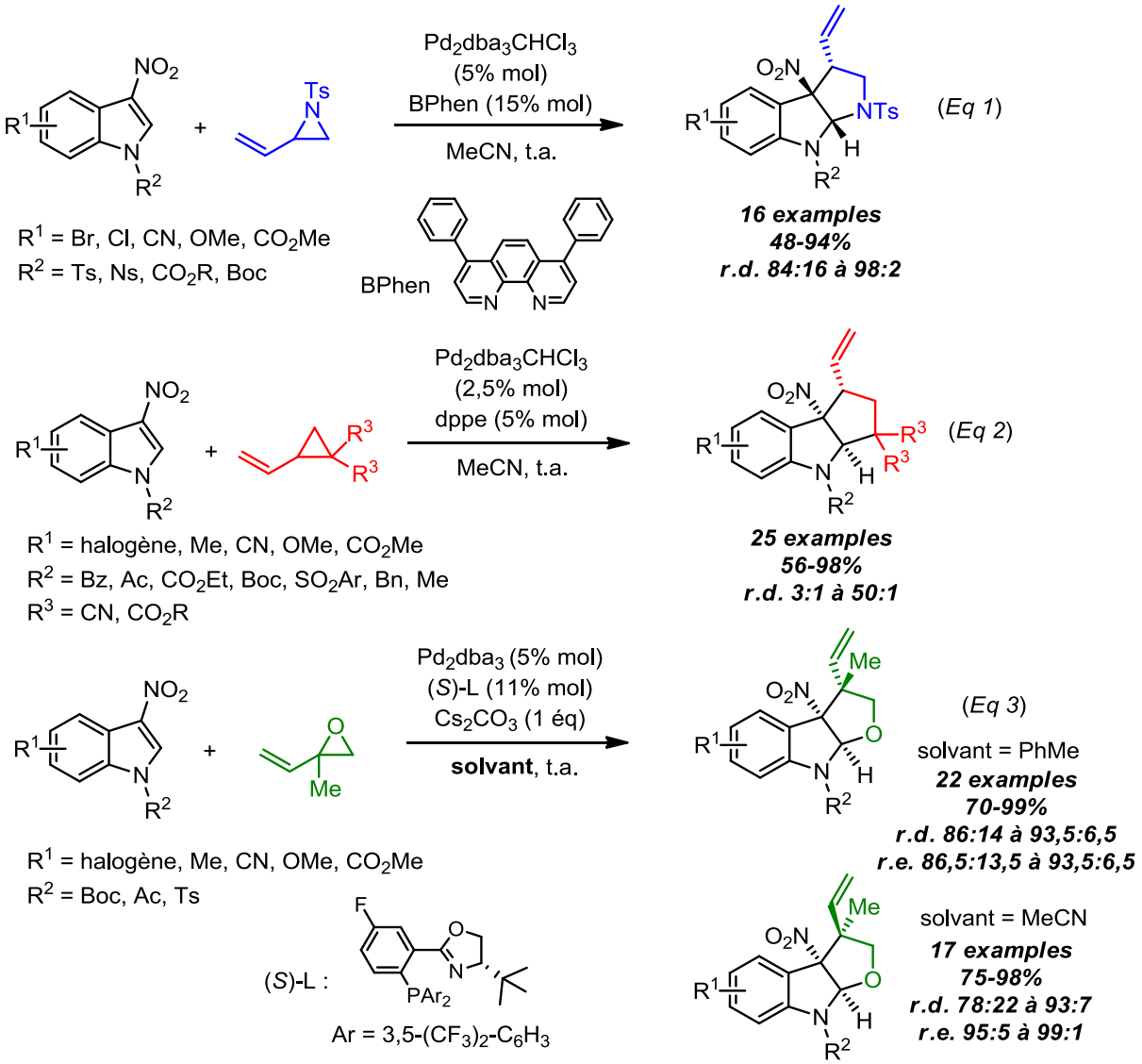


Schéma 52 : Exemples d'ouverture de cycles à 3 chainons portant un groupement vinylique

[64] M. Laugeois, J. Ling, C. Férard, V. Michelet, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2266

[65] Q. Cheng, F. Zhang, Y. Cai, Y.-L. Guo, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2134

Bien entendu, le palladium n'est pas le seul métal à être employé dans ce type de réaction.

En 2012, Zhang reporte une désaromatisation d'indoles catalysée par un complexe de nickel à partir d'époxydes substitués par deux groupements attracteurs (schéma 53).[66] La réaction passe par la formation d'un ylure pour conduire à des furo[3,4-*b*]indoles de configuration *cis* majoritairement.

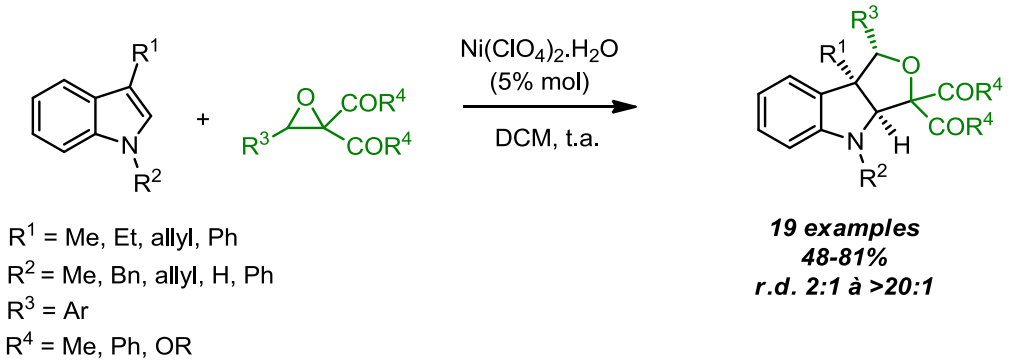


Schéma 53 : Désaromatisation d'indoles catalysée par un complexe de nickel

En 2015, Yang montre que des aziridines non vinyliques peuvent être ouvertes en présence de cuivre et réagir en tant que dipôles dans une réaction de cycloaddition (3+2) avec des indoles différemment substitués (schéma 54).[67] Les pyrroloindolines de configuration *trans* sont obtenues avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

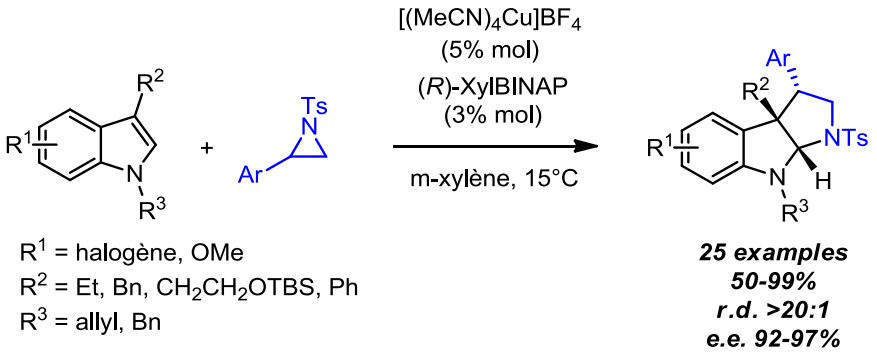


Schéma 54 : Désaromatisation d'indoles catalysée par d'un complexe de cuivre

[66] J. Zhang, Zhen, H.-H. Wu and J. Zhang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1817

[67] Z. Chai ,Y.-M. Zhu, P.-J. Yang, S. Wang, S. Wang, Z. Liu, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10088

b- A partir de carbènes ou d'ylures

Des composés diazo ont aussi été beaucoup employés dans ce type de transformation.[68] Le métal couramment employé pour générer le dipôle est le rhodium. Un exemple récent a été décrit par le groupe de Doyle en 2016 dans lequel ils utilisent un diazoester comme précurseur de dipôle qu'ils font réagir avec un indole sans substituant sur la double liaison C2-C3 (schéma 55).[69] La réaction fonctionne bien puisque les indolines sont obtenues avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

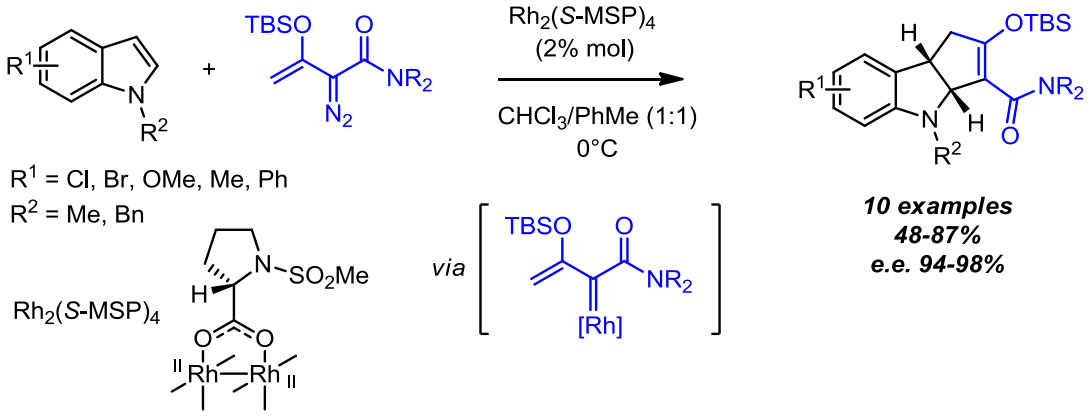


Schéma 55 : Désaromatisation d'indoles avec des carbènes

Même si les exemples sont plus rares, des ylures d'azométhine peuvent aussi jouer le rôle de dipôle. L'équipe d'I. Chataigner qui s'intéresse depuis plusieurs années à la désaromatisation d'hétérocycles appauvris a d'ailleurs reporté une méthode de désaromatisation d'indoles avec un ylure d'azométhine généré *in situ*.[70] La réaction est réalisée dans des conditions douces en présence de TFA à température ambiante (schéma 56). Les indolines sont obtenues avec des rendements faibles à excellents entre 14 et 94%.

[68] J.-B. Chen and Y.-X. Jia, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3550
[69] C. Jing, Q.-Q. Cheng, Y. Deng, H. Arman, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4550
[70] S. Lee, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 472 ; H. Gérard, I. Chataigner, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9233 ; M. Andreini, M. De Paolis, I. Chataigner, *Catalysis Communications* **2015**, *63*, 15 ; S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7181

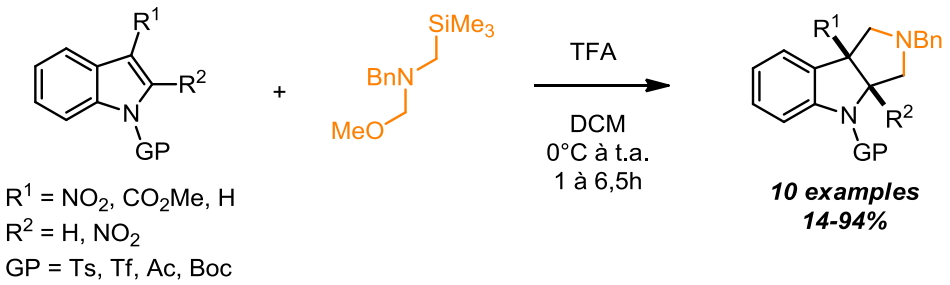


Schéma 56 : Désaromatisation d'indoles avec un ylure d'azométhine généré in situ

En 2014, Arai développe une stratégie de désaromatisation énantiosélective à partir d'imino esters en présence d'un complexe de cuivre (schéma 57).[71] Les produits sont formés avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

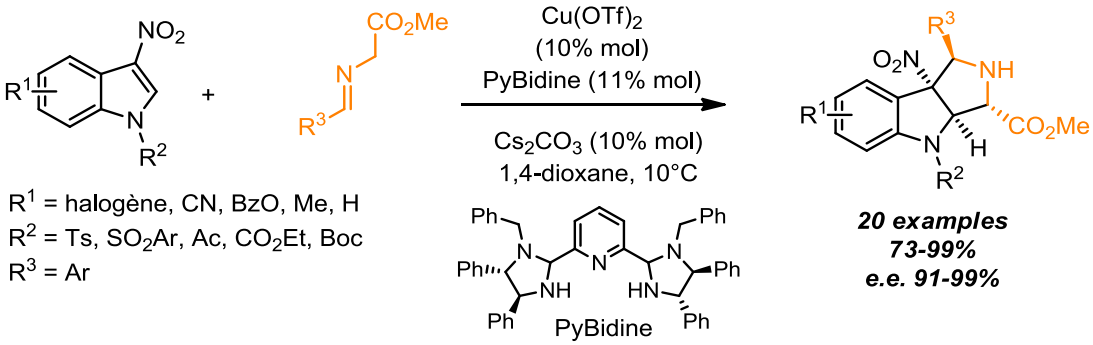


Schéma 57 : Désaromatisation d'indoles énantiosélective avec des ylures d'azométhine

c- A partir de cations oxyallyliques

La première réaction de désaromatisation d'indoles avec des cations oxyallyliques a été décrite par Wu en 2014.[72] La réaction débute par la formation du cation oxyallylique à partir d'une cétone cyclique α-chlorée ou de cétones non cycliques α-halogénées suivie d'une cycloaddition (3+2) (schéma 58). Les indolines tricycliques ou tétracycliques pontées sont isolées avec de très bons rendements et un bon niveau de diastéréosélectivité.

[71] A. Awata, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462
[72] H. Li, R. P. Hughes, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6288

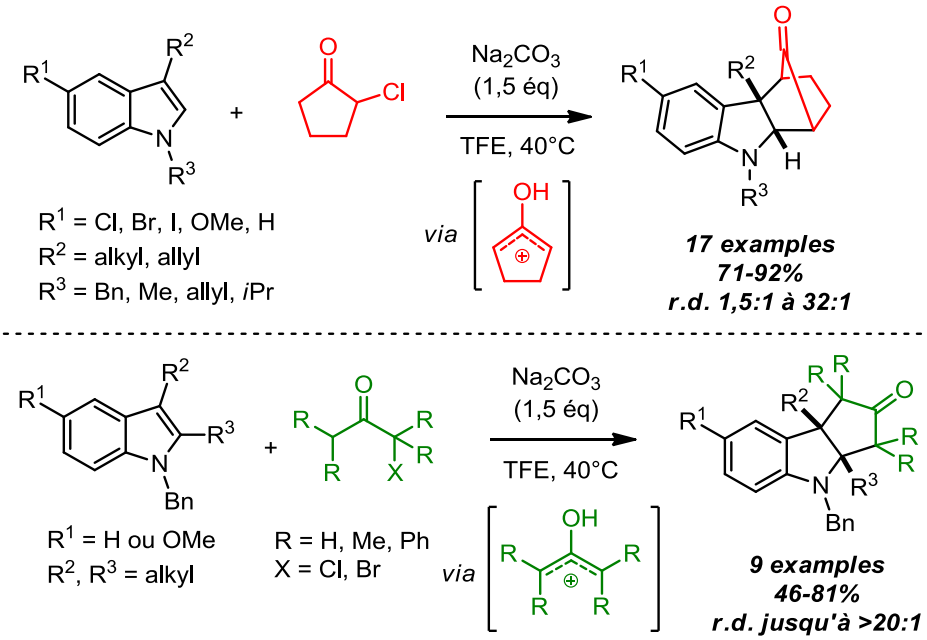


Schéma 58 : Première désaromatisation d'indoles avec des cations oxyallyliques

L'année suivante, Jeffrey et Wu publient indépendamment une stratégie identique qui repose sur l'utilisation de bromohydroxamates en présence d'une base pour générer le cation azaoxyallylique.[73] Les produits sont obtenus avec de très bons rendements (schéma 59).

[73] M. C. DiPoto, R. P. Hughes, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14861 ; A. Acharya, D. Anumandla, C. S. Jeffrey, *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 14858

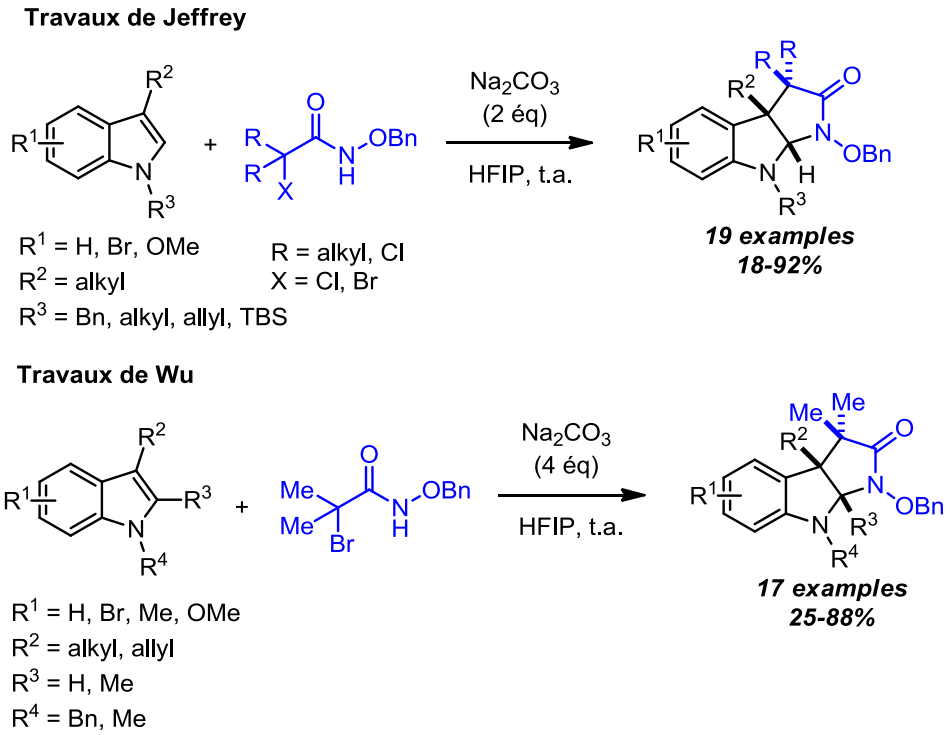


Schéma 59 : Synthèse de pyrroloindolines à partir de cations oxyallyliques

Quelques mois plus tard, c'est le groupe de Liao qui reporte une stratégie identique.[74] Le précurseur de dipôle est le même que dans les deux cas précédents et la base est légèrement différente (schéma 60). Leur méthodologie est accompagnée d'une synthèse formelle de la minfiensine.

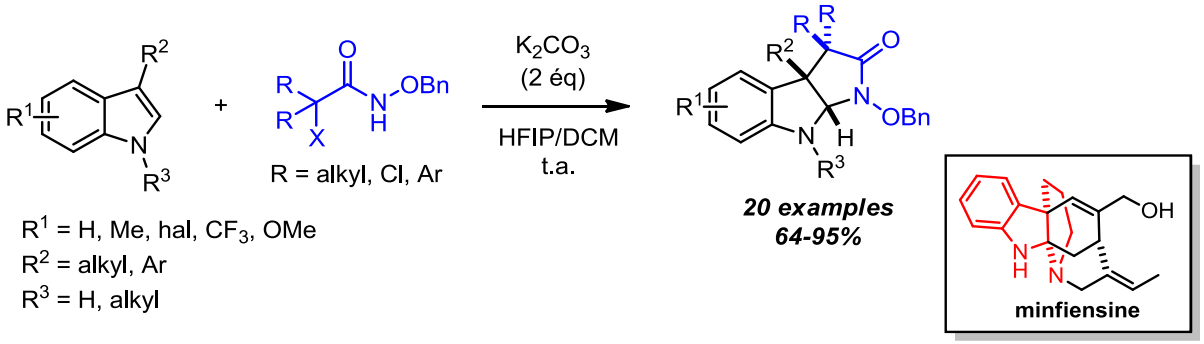


Schéma 60 : Synthèse de pyrroloindolines par le groupe de Liao

[74] W. Ji, L. Yao, X. Liao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 628 ; C. Zhang, W. Ji, Y. A. Liu, C. Song, X. Liao, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1065

Le groupe de Jeffrey a par la suite développé une nouvelle réaction de désaromatisation à partir de cations diaza-oxyallyliques (schéma 61).[75] Le précurseur est une urée qui est oxydée par $PhI(OAc)_2$ pour former le cation oxyallylique. Il réagit ensuite avec l'indole pour former des imidazoloindolines avec de bons rendements, entre 33 et 85%.

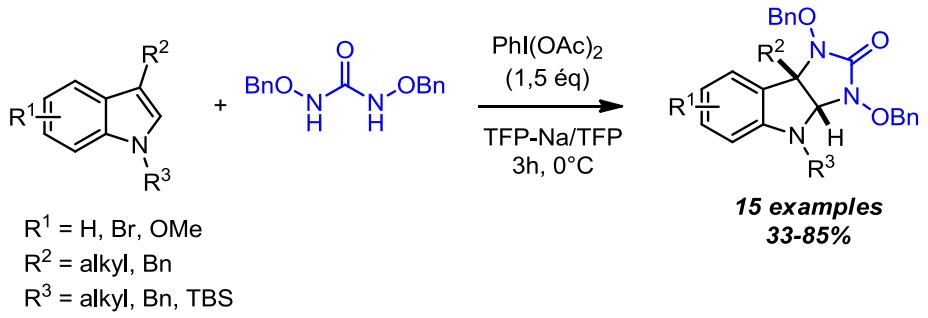


Schéma 61 : Synthèse d'imidazoloindolines

3. Réactivité umpolung

Dans toutes les réactions présentées précédemment, le C3 de l'indole à un caractère nucléophile tandis que le C2 à un caractère électrophile. Si on ajoute un groupement électroattracteur en position 3, le caractère électrophile du C2 est nettement accru ce qui permet de modifier la réactivité de l'indole qui est alors assimilé à un accepteur de Michael.
Afin d'explorer de nouvelles méthodologies de synthèse, il est également possible de renverser complètement la polarité de la double liaison C2-C3 de l'indole. Une telle réactivité permet ainsi de former de nouvelles architectures moléculaires complexes.

a- Précédents travaux de la littérature

Plusieurs méthodes sur la réactivité umpolung de l'indole ont été reportées dans la littérature.[76]
L'une des premières a été développée en 1999 par le groupe de Gribble.[77] La méthode repose sur l'utilisation du 1-(phenylsulfonyl)indole substitué en position 2 par un groupement nitro qui réagit avec des nucléophiles carbonés ou azoté dans le cas d'un indole (schéma 62). Le mécanisme implique l'élimination du groupement sulfonyle.

[75] D. Anumandla, A. Acharya, C. S. Jeffrey, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 476
[76] M. Bandini, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5206
[77] E. T. Pelkey, T. C. Barden, G. W. Gribble, *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 7615

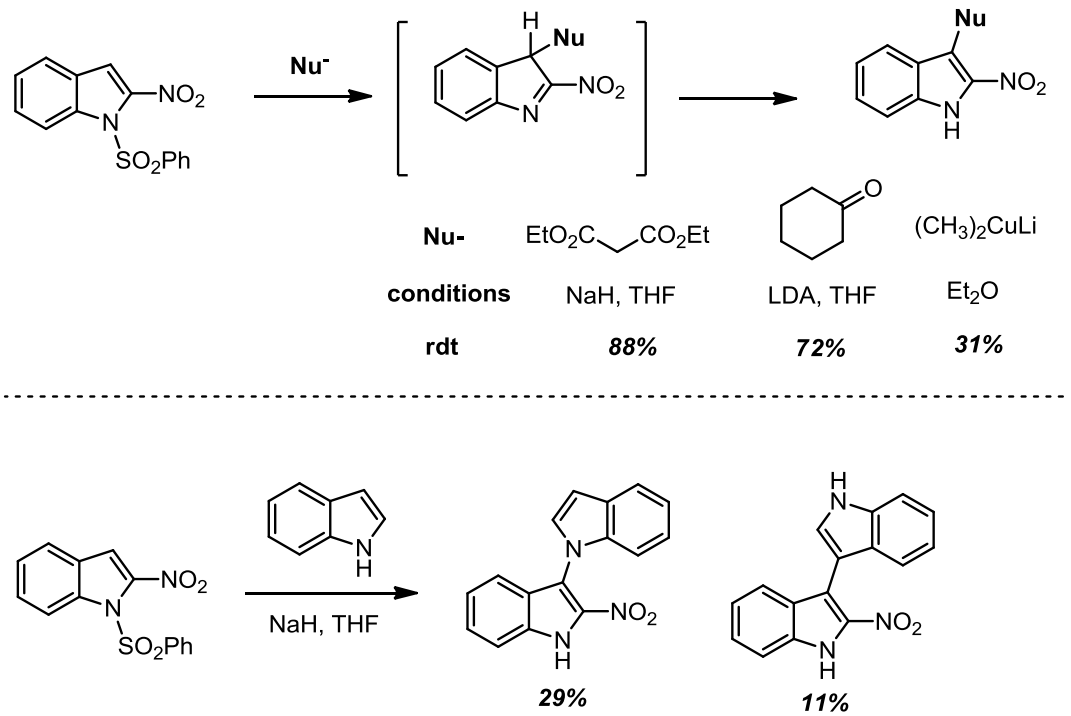


Schéma 62 : Réactivité umpolung d'indoles à partir de 2-nitroindoles

En 2011, l'équipe de Zhang utilise la catalyse à l'or pour induire un effet umpolung de l'indole.[78] Leur stratégie consiste à faire réagir des azidoarylalcynes avec l'anisole (schéma 63). L'intermédiaire de réaction **7** est formé après perte d'une molécule de diazote et subit ensuite une attaque nucléophile pour conduire aux indoles substitués en position 3 par un groupement aryle. Les produits sont obtenus avec de bons rendements, entre 51 et 95%.

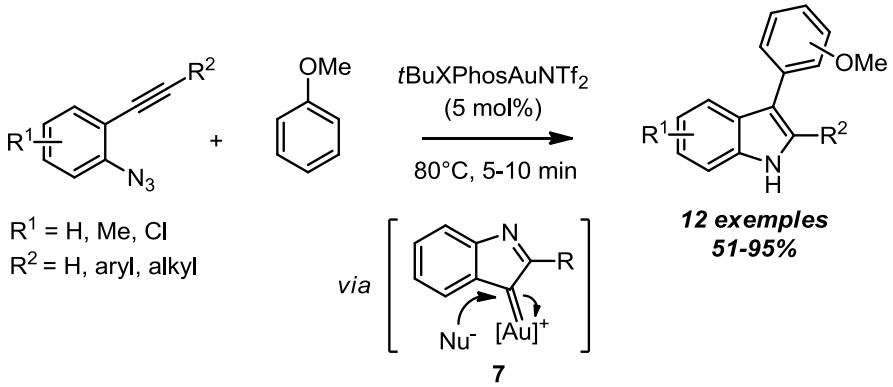


Schéma 63 : Génération d'un intermédiaire indole électrophile en position 3 par catalyse à l'or

[78] B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358

Plus récemment, Shi a montré qu'il était possible d'ajouter des nucléophiles sur la position 3 de l'indole à partir d'indolylméthanols substitués par des groupements aryles (schéma 64).[79] La réaction s'effectue en présence d'un acide de Brønsted et différents types de nucléophiles peuvent être employés. De nombreux exemples ont été décrits avec de très bons rendements.

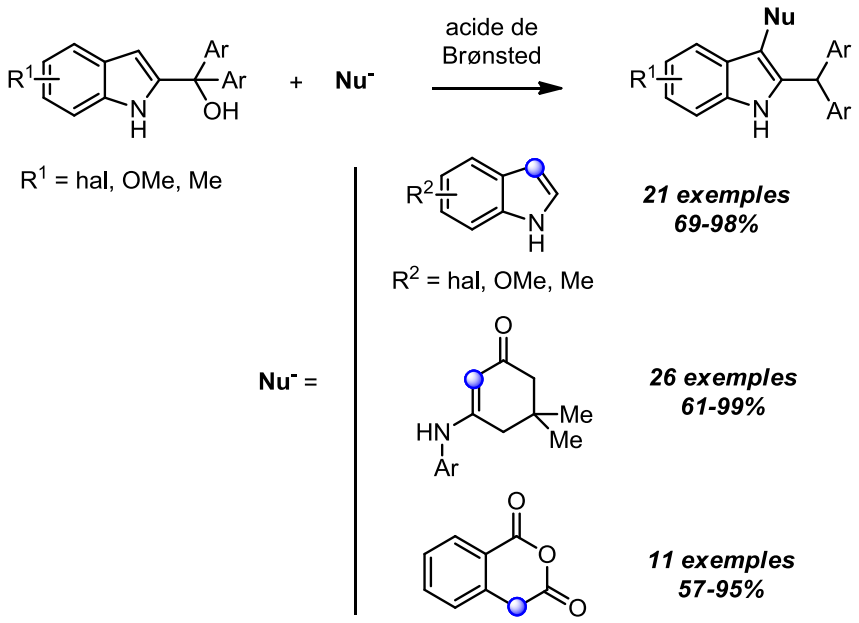


Schéma 64 : Attaque nucléophile sur des indolylméthanols

Le groupe de Yamada a également réussi à introduire des nucléophiles sur la position 3 de l'indole.[80] Leur stratégie consiste à fonctionnaliser le composé **8** qu'ils obtiennent à partir du *N*-tosylindole (schéma 65). En solution, ce composé se réarrange sous la forme d'un indole-2,3-époxyde qui est extrêmement réactif. Les nucléophiles employés sont principalement des amines ou des alcools aromatiques.

[79] C. Li, H.-H. Zhang, T. Fan, Y. Shen, Q. Wu, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6932 ; Y.-Y. He, X.-X. Sun, G.-H. Li, G.-J. Mei, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2462 ; Z. Q. Zhu, Y. Shen, J.-X. Liu, J.-Y. Tao, F. Shi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1542

[80] T. Abe, T. Suzuki, M. Anada, S. Matsunaga, K.Yamada, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4275

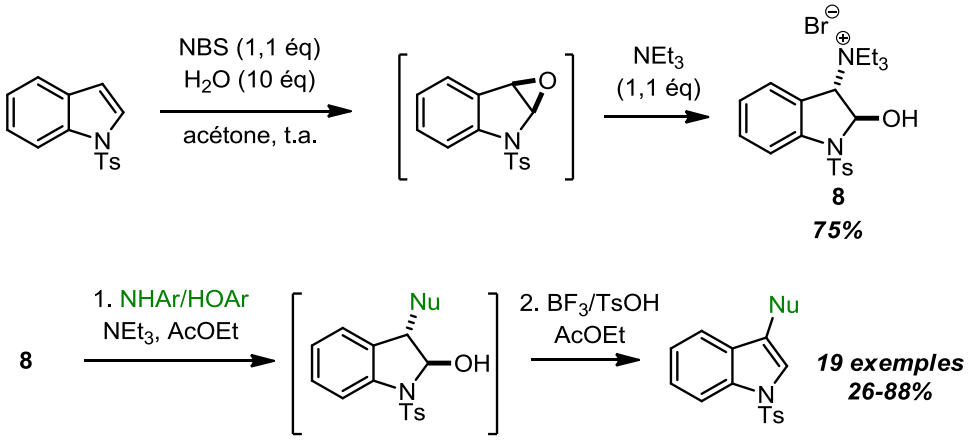


Schéma 65 : Une autre méthode pour l'umpolung d'indoles

b- Umpolung de *N*-acétyl indoles activés par le chlorure de fer (III)

L'umpolung d'indoles est un sujet émergent qui intéresse de plus en plus les chercheurs. Les méthodes qui ont été décrites précédemment permettent d'obtenir des indoles fonctionnalisés en position 3 par des nucléophiles.

Le groupe de notre collaborateur G. Vincent a développé une méthode lui permettant d'induire un effet umpolung de l'indole tout en l'incluant dans un processus de désaromatisation.

En 2012, le groupe reporte l'hydroarylation de *N*-acétylindoles électrophiles.[81] D'après le mécanisme postulé, la séquence débute par la coordination de $FeCl_3$ sur le groupement acétyle induisant une inversion de polarité de la double liaison C2-C3 de l'indole qui subit ensuite une substitution électrophile aromatique en position 3 (schéma 66).

[81] R. Beaud, R. Guillot, C. Kouklovsky, G. Vincent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12546

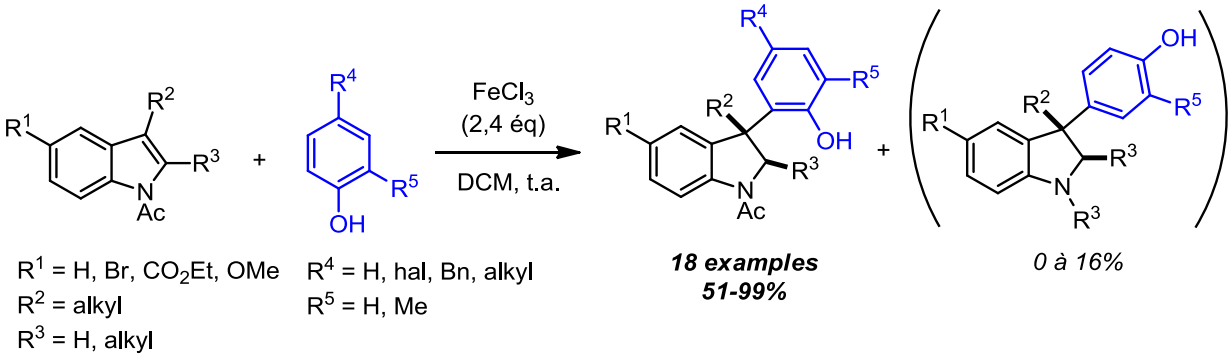


Schéma 66 : Hydroarylation d'indoles électrophiles

En 2014, le groupe reporte la même réaction en l'étendant à d'autres nucléophiles aromatiques (schéma 67).[82] Afin de comprendre davantage le fonctionnement de la réaction, un travail d'optimisation conséquent a été réalisé en testant 35 promoteurs et 6 groupements portés par l'azote de l'indole. Les résultats sont clairs : seule l'association de $FeCl_3$ et du groupement acétyle permet d'induire efficacement l'effet umpolung. Le dichlorométhane est le meilleur solvant pour promouvoir la réaction.

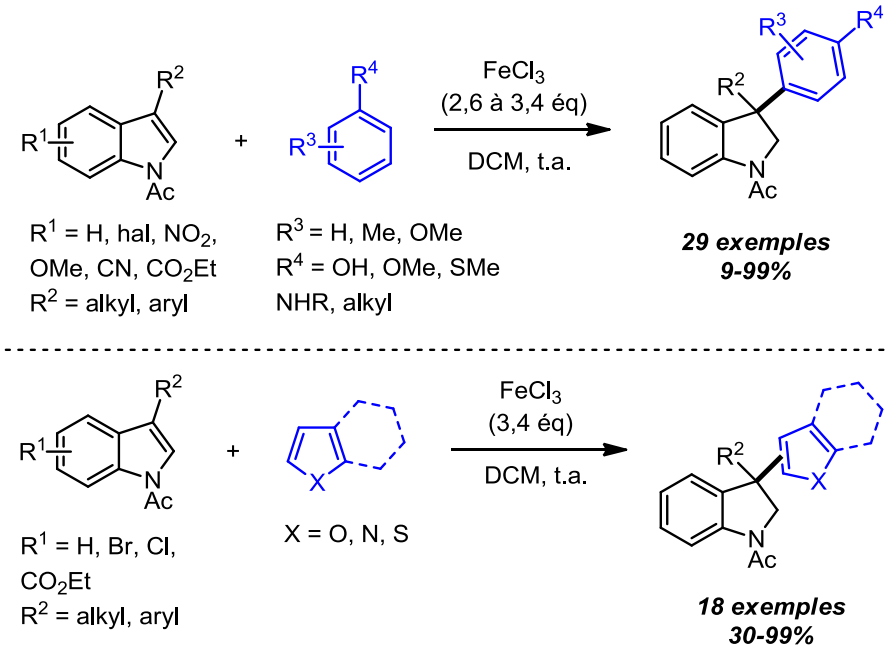


Schéma 67 : Hydroarylation d'indoles électrophiles : extension à d'autres nucléophiles

[82] R. Beaud, R. Guillot, C. Kouklovsky, G. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7492

A la suite de ces travaux, le mécanisme de la réaction a été étudié grâce à différents types d'analyse.[83] Dans un premier temps, le complexe **9** dans lequel une molécule de $FeCl_3$ interagit avec 2 indoles, a été isolé (figure 7). Les charges atomiques et le potentiel électrostatique de ce complexe ont été comparés avec ceux du *N*-acétylskatole seul afin de comprendre leur différence de réactivité. Le potentiel électrostatique est obtenu grâce au modèle de densité électronique Hansen-Coppens. Il s'agit d'une méthode cristallographique qui permet d'identifier les régions électrophiles et nucléophiles d'une molécule. On remarque que la complexation au fer a un impact sur les charges partielles puisqu'il existe une dissymétrie entre les deux molécules d'indole du complexe **9**. Pour l'une d'elles, on observe une inversion des charges partielles de la double liaison C2-C3. Le C3 qui possède normalement une charge partielle négative a désormais une charge partielle positive.

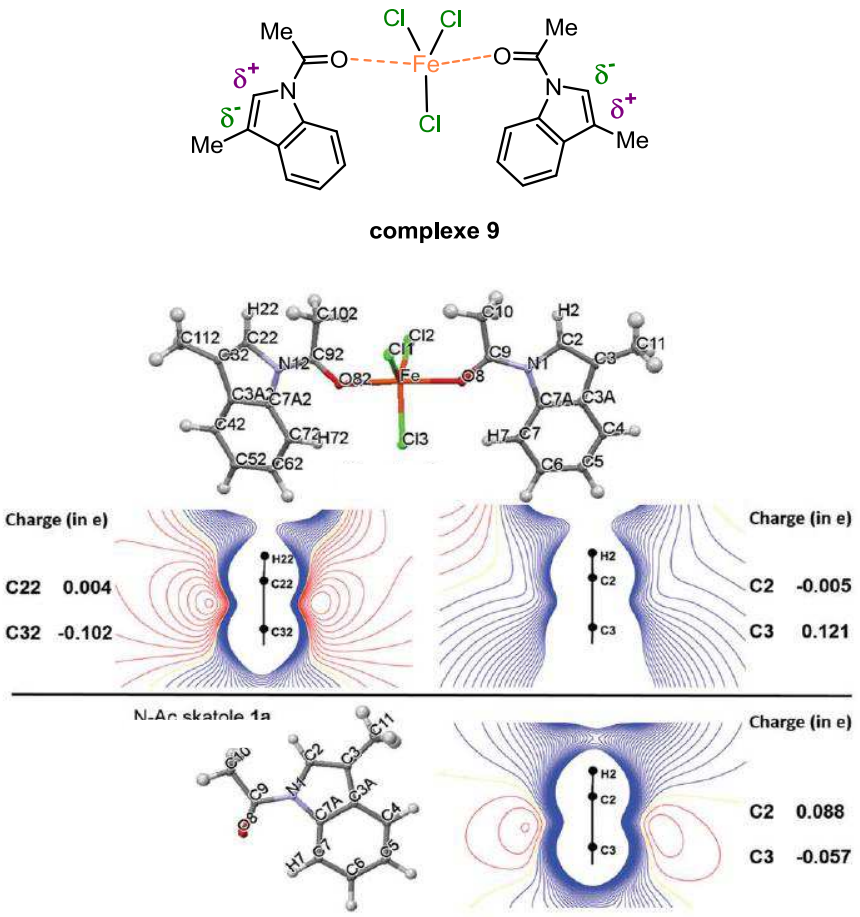


*Figure 7 : Comparaison du potentiel électrostatique du complexe **9** et du N-acétylskatole (en bleu : potentiels positifs, en rouge : potentiels négatifs)*

[83] R. Beaud, R. Kumar Nandi, A. Perez-Luna, R. Guillot, D. Gori, C. Kouklovsky, N.-E. Ghermani, V. Gandon, G. Vincent, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5834 ; R. K. Nandi, A. Perez-Luna, D. Gori, R. Beaud, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Gandon, G. Vincent, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 161

Des analyses IR ont montré que la première étape du mécanisme passe par la coordination de $FeCl_3$ sur le groupement acétyle de l'indole et des études de Taft et Hammet ont permis de faire le lien entre la nature des substituants portés par l'indole et la vitesse de réaction. Ainsi, des groupements électroattracteurs en C5 et C6 ralentissent la réaction d'hydroarylation alors que des groupements électrodonneurs en C3 permettent au contraire d'accélérer le processus.

Basés sur plusieurs hypothèses, ces résultats expérimentaux ont été évalués par des calculs DFT. Il en ressort que le groupement acétyle est chélaté par deux $FeCl_3$ et la liaison C2-C3 est activée par un proton qui provient probablement de la dégradation de $FeCl_3$ en présence d'eau (schéma 68). Même si la réaction est conduite dans des solvants anhydres, des traces d'eau peuvent subsister. Ceci entraine la formation d'un carbocation en C3 qui est ensuite attaqué par un arène nucléophile. L'intermédiaire de Wheland se réaromatise avec la perte d'un proton qui permet d'activer une nouvelle molécule de *N*-acétylindole.

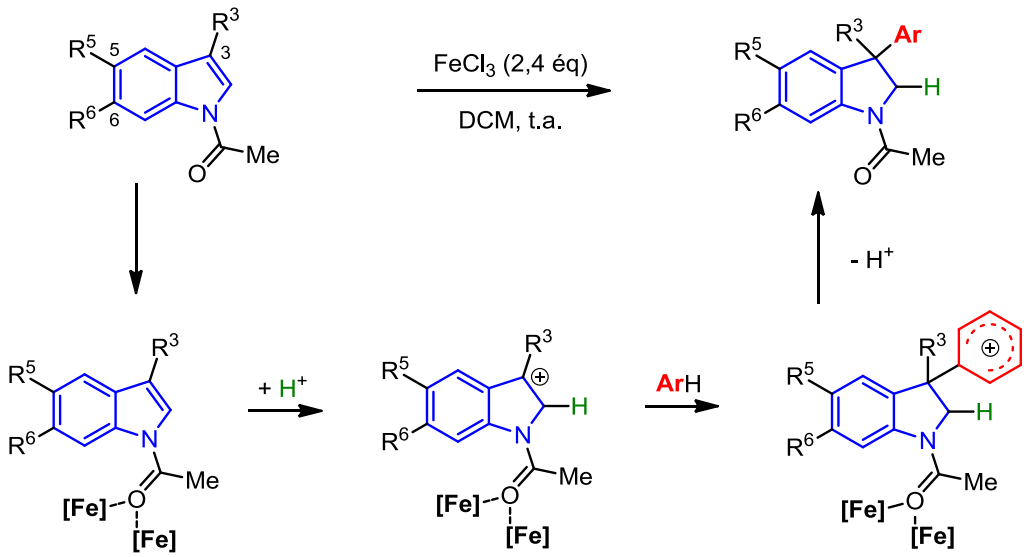


Schéma 68 : Influence des substituants sur la réactivité umpolung d'indoles

4. Description du projet

L'objectif du projet est de développer une nouvelle méthode de désaromatisation d'indoles par cycloaddition (3+2) (schéma 69). Etant donné que le caractère nucléophile en C3 est largement employé dans ces réactions, nous avons envisagé d'utiliser des indoles dont la

polarité serait inversée. Nous pourrions ainsi obtenir des cycloadduits avec une inversion de régiosélectivité par rapport à celle attendue.

Concernant le dipôle, nous avons envisagé d'employer des cations oxyallyliques formés *in situ* grâce à une cyclisation d'iso-Nazarov. Cette réaction est encore peu développée et les versions interrompues restent très rares.

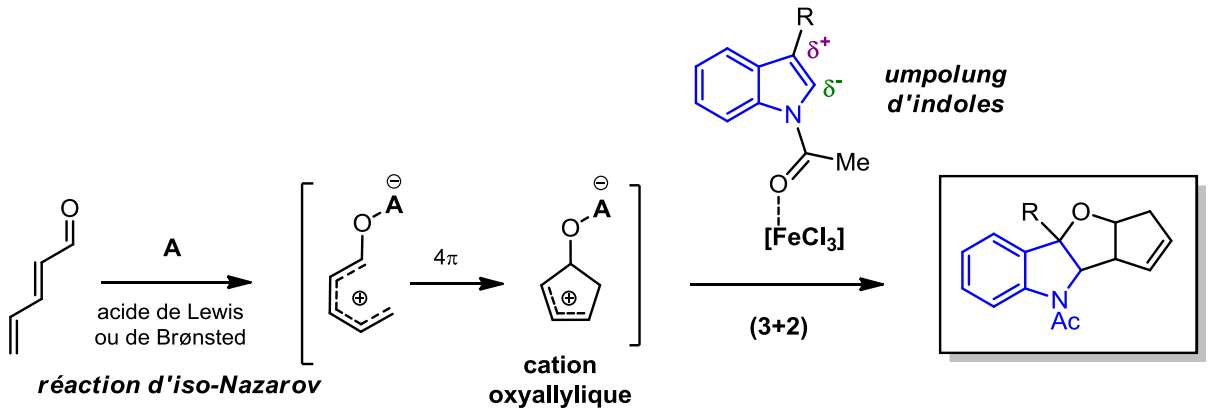


Schéma 69 : Objectif du projet

II. Mise au point de la séquence domino : synthèse de composés tétracycliques

1. Résultats préliminaires

a- Synthèse des substrats

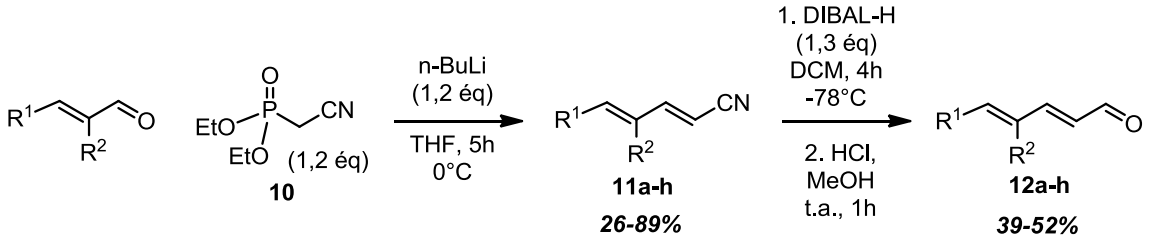
Avant de pouvoir débuter le projet, il a tout d'abord été question de synthétiser les substrats.

• Les diénals sont obtenus en deux étapes à partir des énals correspondants d'après un protocole adapté de la littérature (tableau 1).[84]

La première étape consiste à former les diènes **11** substitués par un groupement nitrile grâce à une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence du phosphonate **10** et de *n*-BuLi. La réaction s'effectue dans le THF à 0°C pendant 5h. En fonction des groupements portés par l'énal de départ, les rendements varient entre 26 et 89%. Il est à noter que l'on forme exclusivement le stéréoisomère (2*E*). Une réduction par le DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C permet ensuite de conduire aux diénals **12** avec des rendements autour de 40-50%.

[84] Y. Liu, M. Nappi, E. Arceo, S. Vera, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212

Tableau 1 : Synthèse des diénals en deux étapes



Entrée	R^1	R^2	Diène cyané 11	Diénal 12
1	Me	Ph	**11a**, 81%	**12a**, 44%
2	Et	Ph	**11b**, 82%	**12b**, 41%
3	*i*Bu	Ph	**11c**, 89%	**12c**, 39%
4	Ph	Me	**11d**, 46%	**12d**, 47%
5	Me	Me	**11e**, 76%	**12e**, 46%
6	Et	Me	**11f**, 82%	**12f**, 51%
7	H	*i*Pr	**11g**, 26%	**12g**, 52%
8	H	*p*-MeO-Ph	**11h**, 68%	**12h**, 43%

• Les 3-méthylindoles *N*-acétylés sont obtenus en une seule étape à partir des 3-méthylindoles correspondants ou en deux étapes à partir des indole-3-carboxaldéhydes (schéma 70).[24,25] Ces substrats avaient été préalablement synthétisés par notre collaborateur donc leur synthèse n'a pas été refaite.

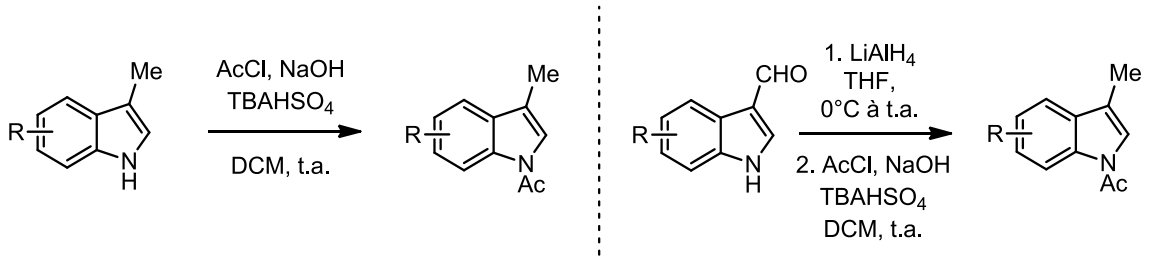


Schéma 70 : Méthodes générales pour la synthèse des 3-méthylindoles N-acétylés

b- Premiers essais

Afin de vérifier que la cyclisation d'iso-Nazarov était possible avec les diénals que nous avions synthétisés, nous avons fait réagir le 4-phénylhexa-2,4-diénal **12a** avec le chlorure de fer (III) ou l'acide triflique. La réaction est réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 18h (schéma 71). Même si la transformation n'est pas très efficace (la réaction n'a pas été optimisée), l'électrocyclisation 4π a bien lieu puisque la cyclopenténone **13** est isolée avec un rendement de 17% ou 11% en fonction de l'acide employé ($FeCl_3$ et TfOH respectivement).

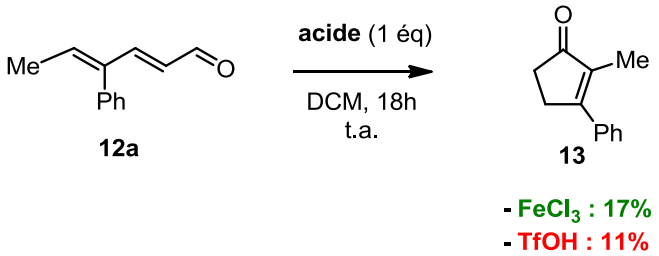


*Schéma 71 : Validation de la cyclisation d'iso-Nazarov à partir du diénal **12a***

L'hypothèse étant validée, nous sommes ensuite passés au développement de notre méthodologie en travaillant avec $FeCl_3$ dans un premier temps. Effectivement, d'un point de vue pratique, il est préférable d'utiliser un seul promoteur pour activer à la fois l'indole et la cyclisation d'iso-Nazarov

Le diénal **12a** est donc mis en réaction avec le skatole *N*-acétylé **14** en présence d'un léger excès de $FeCl_3$. Après 18h à température ambiante dans le dichlorométhane, nous obtenons un mélange de deux régioisomères dans un rapport de 75:25 avec 64% de rendement (schéma 72). Le régioisomère majoritaire provient de la cycloaddition (3+2) entre le cation oxyallylique **15** et l'indole **14** dont la polarité de la double liaison a été inversée.
La stratégie que nous avions élaborée fonctionne même si l'effet umpolung de l'indole n'est pas total. Cette méthode de désaromatisation d'indoles par réaction domino nous permet d'obtenir des composés tétracycliques avec la formation de 2 cycles, 3 liaisons et 5 centres stéréogènes dont un quaternaire avec un rapport diastéréomérique supérieur à 95:5.

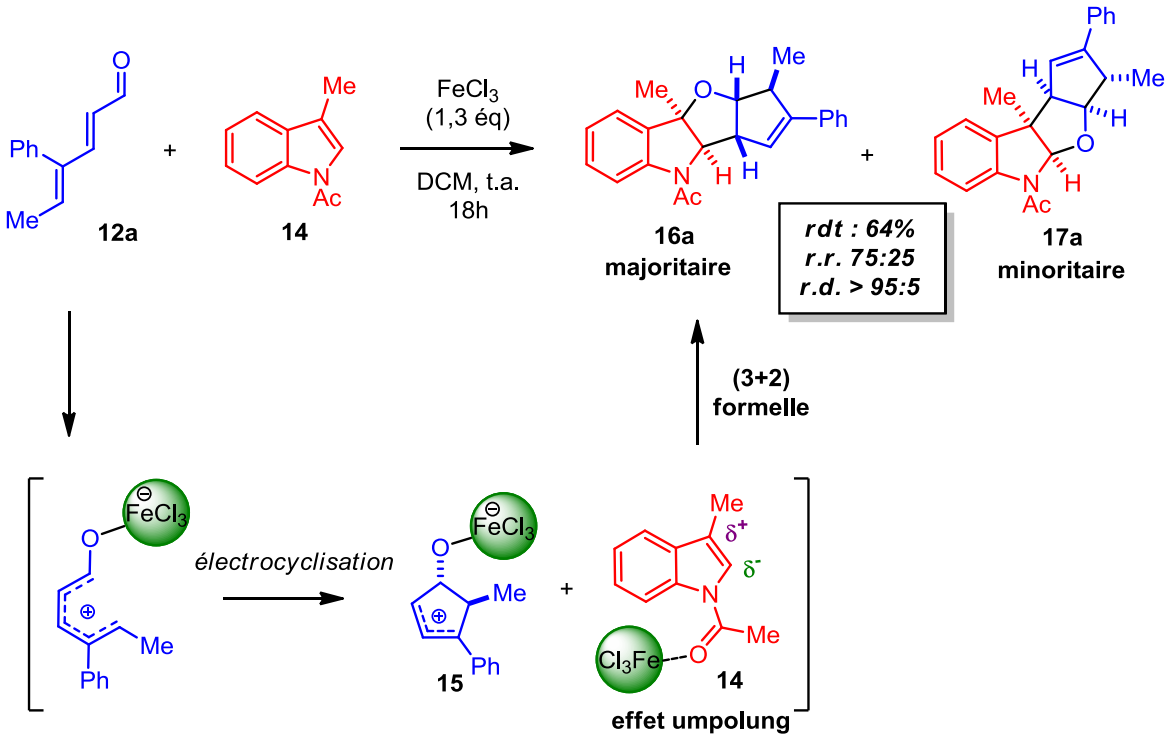


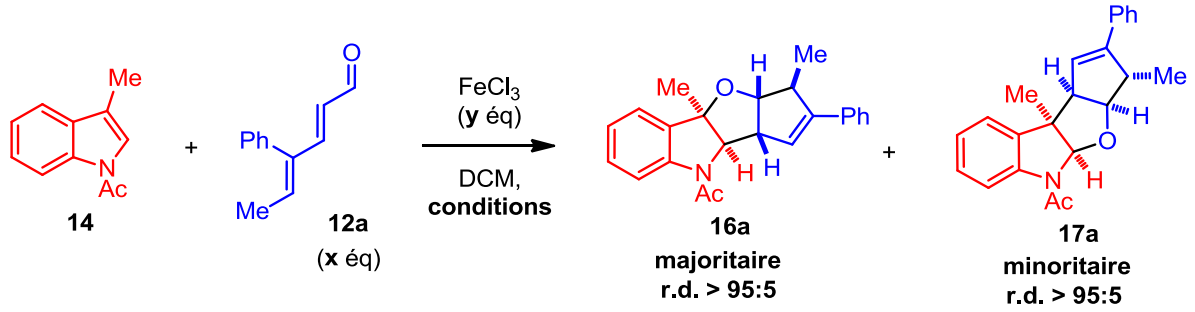
Schéma 72 : Résultats préliminaires, validation de la séquence réactionnelle

Nous avons par la suite tenté d'optimiser la réaction pour améliorer le rendement et le ratio régioisomérique. Nous avons fait varier les quantités relatives des substrats mais aussi la nature de l'acide, le solvant et le groupement porté par l'atome d'azote de l'indole. Les résultats sont rassemblés dans plusieurs tableaux.

2. Optimisation

Les quantités de $FeCl_3$ et de diénal ont tout d'abord été modifiées pour évaluer leur influence sur la réaction (tableau 2).

Tableau 2 : Influence de la quantité de $FeCl_3$ et de diénal sur la réaction

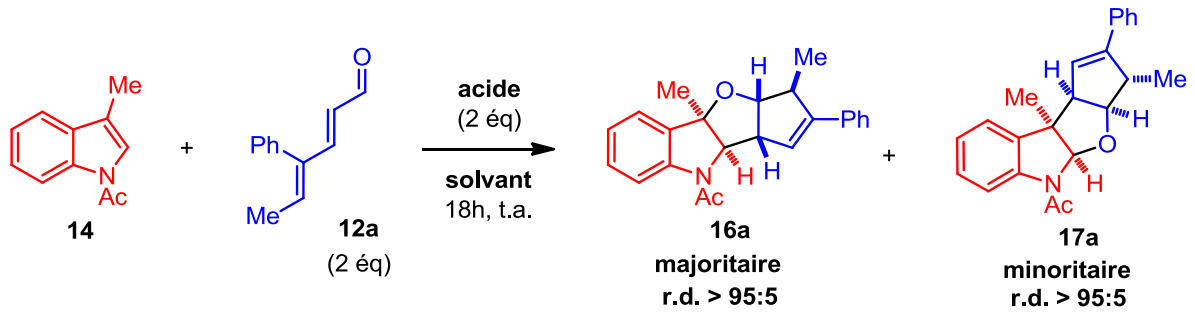


Entrée	x	y	Conditions	Rdt (mélange)	r.r. 16a/17a
1	2	0	18h, t.a.	pas de réaction	-
2	2	0,5	18h, t.a.	pas de réaction	-
3	2	2	18h, t.a.	79%	75:25
4	2	2,6	18h, t.a.	76%	75:25
5	2	4	18h, t.a.	dégradation	-
6	1,1	2	18h, t.a.	58%	75:25
7	2	2	72h, 0°C	77%	75:25

Il n'est pas surprenant de constater une absence de réaction lorsqu'on travaille sans acide de Lewis (entrée 1). Effectivement, ni la cyclisation d'iso-Nazarov, ni l'activation de l'indole ne peuvent être promues. Il est en de même en utilisant une quantité catalytique d'acide (entrée 2). En revanche, en présence de deux équivalents de $FeCl_3$, la réaction a lieu et le mélange des deux isomères est obtenu avec 79% de rendement (entrée 3). Ce résultat est donc légèrement amélioré par rapport aux essais préliminaires (schéma 72). Une augmentation supplémentaire de la quantité d'acide ne permet pas d'améliorer le rendement et une dégradation des produits est même observée lorsque 4 équivalents d'acide sont employés (entrées 4 et 5). Une diminution de la quantité de diénal fait chuter le rendement à 58% (1,1 équivalents au lieu de 2, entrée 6). Finalement, un essai à 0°C a été réalisé pour tenter d'améliorer la régiosélectivité mais la réaction est plus longue et le ratio reste identique (entrée 7).

Nous avons ensuite étudié l'influence de l'acide et du solvant sur l'efficacité de la transformation (tableau 3).

Tableau 3 : Influence de l'acide et du solvant sur la réaction



Entrée	Acide	Solvant	Rdt (mélange)	r.r. 16a/17a
1	**$AlCl_3$**	DCM	pas de réaction	-
2	**$InCl_3$**	DCM	pas de réaction	-
3	**TfOH**	DCM	30%	50:50
4	$FeCl_3$	**ACN**	conversion < 10%	-
5	$FeCl_3$	**PhMe**	74%	75:25
6	$FeCl_3$	**DCE, 55°C**	50%	75:25

En remplaçant $FeCl_3$ par $AlCl_3$ ou $InCl_3$, la réaction ne fonctionne pas (entrées 1 et 2). Nous avons remarqué que ces deux acides de Lewis ne permettaient pas d'initier la réaction d'iso-Nazarov. En revanche, lorsque la réaction est réalisée en présence d'acide triflique, un mélange des deux isomères est obtenu avec 30% de rendement et un ratio de 50:50 (entrée 3). Même si le rendement est faible, ce résultat est en accord avec nos premières observations (schéma 71).

Pour comparer l'influence du solvant sur la réaction, trois ont été testés. Lorsqu'on travaille dans l'acétonitrile, la conversion est inférieure à 10% (entrée 4). Nous n'avons pas pu déterminer le ratio régioisomérique ni isoler les produits. En effectuant la transformation dans le toluène, nous obtenons le mélange des produits avec un rendement de 74% et un ratio de 75/25 qui est identique aux précédents essais (entrée 5). Enfin, en chauffant le milieu à 55°C dans le dichloroéthane, le mélange des produits est obtenu avec un rendement plus faible de 50% (entrée 6).

A ce stade, les meilleures conditions pour promouvoir la réaction sont les suivantes : 2 équivalents de diénal et 2 équivalents de $FeCl_3$ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 18h (tableau 2, entrée 3).

L'influence du groupement porté par l'atome d'azote de l'indole a ensuite été étudiée. Il a été question de travailler avec le *N*-méthyl skatole, *N*-Boc skatole et le skatole (NH libre).
La synthèse du composé méthylé avait été préalablement réalisée au laboratoire donc nous avons uniquement préparé le composé protégé par le groupement Boc. La synthèse s'effectue à partir du skatole en présence du dicarbonate de di-*tert*-butyle et de DMAP (schéma 73). Après 22h à température ambiante, le produit est isolé avec 68% de rendement. Les résultats sont en accord avec ceux de la littérature.

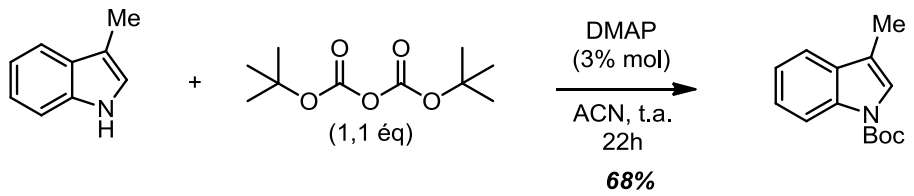


Schéma 73 : Synthèse du N-Boc-3-méthylindole

Les 3 composés ont ensuite été testés dans la réaction de désaromatisation (schéma 74). Les conditions employées sont celles qui nous ont permis d'obtenir les meilleurs résultats dans les précédents essais. Cependant, après 18h à température ambiante en présence de 2 équivalents de $FeCl_3$, aucun produit n'est formé et nous avons même constaté une dégradation des substrats.

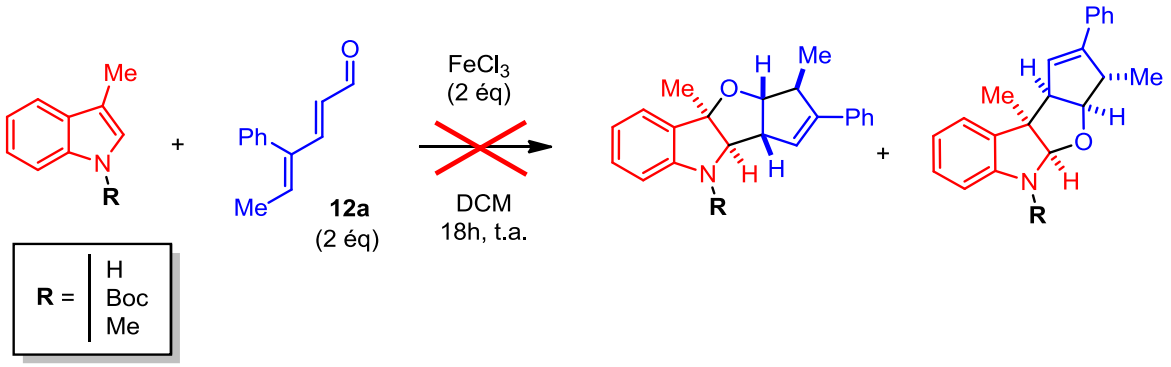


Schéma 74 : Influence du groupement porté par l'azote de l'indole

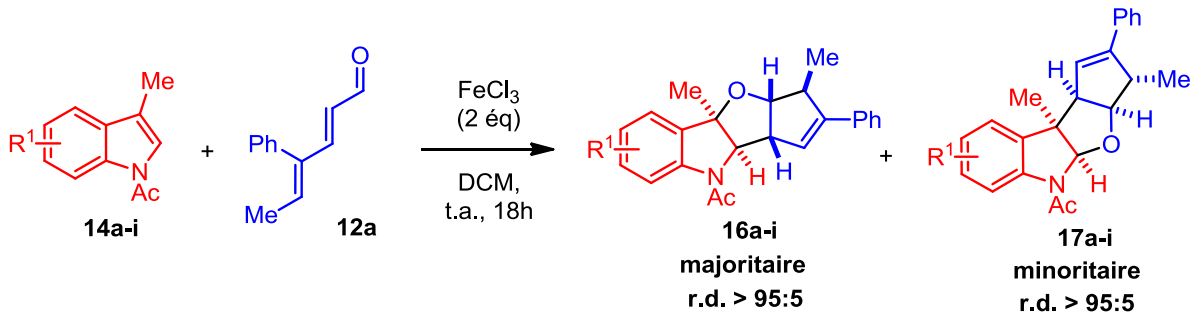
Ces résultats viennent donc corroborer l'importance du groupement acétyle pour le bon déroulement de la transformation.

3. Etude du champ d'application de la réaction

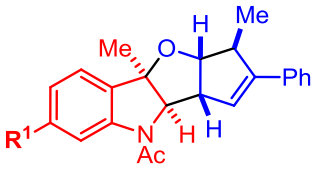
a- Variation des substituants portés par l'indole

Pour étudier le champ d'application de la réaction, nous avons conservé les conditions qui nous ont permis d'obtenir les meilleurs résultats lors de l'optimisation (tableau 2, entrée 3).

Nous avons tout d'abord fait varier la nature des substituants portés par le cycle benzénique de l'indole (schéma 75).

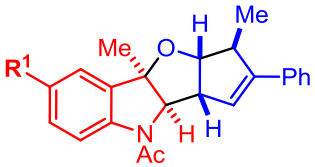


substitution en C6



16	R^1	Rdt 16	16:17
16b	F	85%	90:10
16c	Cl	65%	85:15
16d	Br	67%	80:20
16e	Me	65%	95:5
16f	OMe	30%	>95:5

substitution en C5



16	R^1	Rdt 16+17	16:17
16g	Me	72%	80:20
16h	CN	0%	-
16i	OMe	0%	-

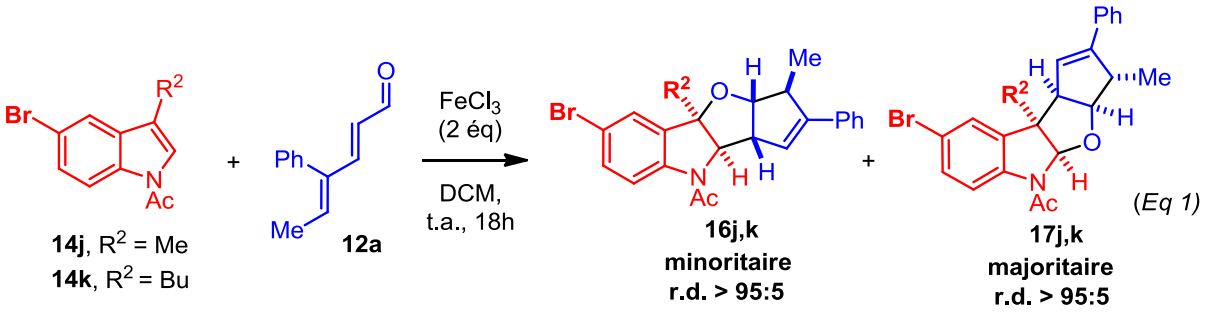
Schéma 75 : Variation des substituants sur la partie aromatique de l'indole

Lorsque l'indole porte un halogène en position 6, les produits **16b-c** sont obtenus avec de très bons rendements, entre 65% et 85%, et un bon niveau de régiosélectivité (les ratios régioisomériques varient de 80:20 à 90:10). En remplaçant l'atome d'halogène par un méthyle, le produit **16e** est isolé avec un rendement de 65% et un ratio régioisomérique de 95:5. Le produit **16f** portant un groupement méthoxy est isolé sous la forme d'un seul

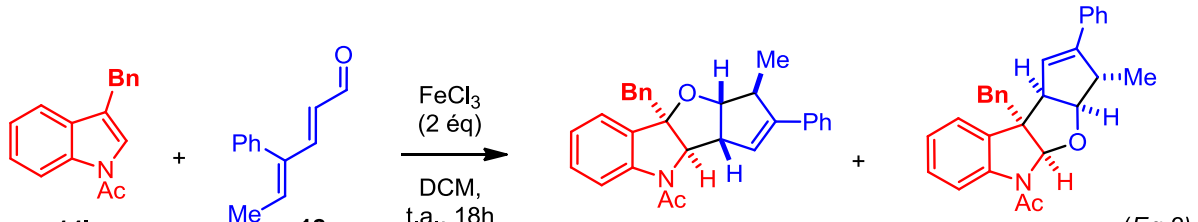
régioisomère mais le rendement chute à 30%. Ce rendement plus faible est dû à une dimérisation de l'indole **14f**.

Avec un méthyle en position 5, le composé **16g** est obtenu avec 72% de rendement en mélange avec le régioisomère minoritaire **17g** dans un rapport de 80:20. Les deux régioisomères n'ont pas pu être séparés. Si on remplace le méthyle par un groupement cyano ou méthoxy, la réaction ne fonctionne pas.

Nous avons ensuite engagé dans la transformation les *N*-Ac-skatole et *N*-Ac-3-butylindole substitués en position 5 par un atome de brome. Les résultats sont assez surprenants car les produits majoritaires sont les produits **17** (*Eq 1*, schéma 76). Le constat est identique en utilisant le *N*-Ac-3-benzylindole (*Eq 2*, schéma 76). Il est fort probable que des effets électroniques soient la cause des ces résultats mais nous n'avons pas encore trouvé d'explication pouvant clairement le justifier.



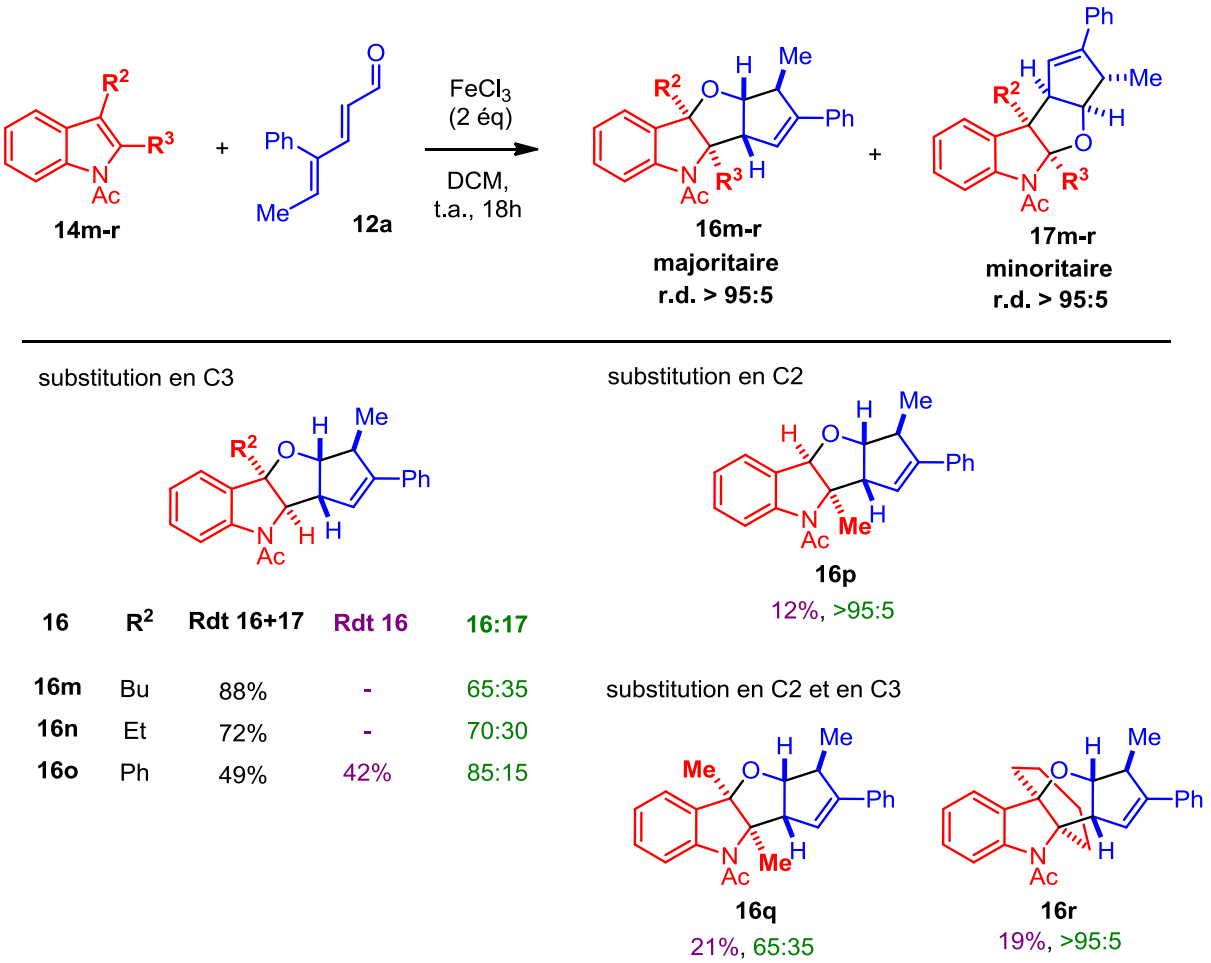
17	R^2	Rdt 16+17	Rdt 17	16:17
17j	Me	42%	-	25:75
17k	Bu	41%	30%	30:70



Rdt 16+17	16:17
35%	25:75

Schéma 76 : Influence d'un brome en position 5 et d'un benzyle en position 3

Finalement, nous avons utilisé des indoles différemment substitués sur les carbones 2 et 3 afin d'évaluer leur influence sur la transformation (schéma 77).



16	R^2	Rdt 16+17	Rdt 16	16:17
16m	Bu	88%	-	65:35
16n	Et	72%	-	70:30
16o	Ph	49%	42%	85:15

Schéma 77 : Variation de la substitution sur le C2 et C3 de l'indole

Avec un groupement butyle ou éthyle sur le carbone 3, les produits sont obtenus en mélange avec de bons rendements et des ratios régioisomériques moyens (65:35 et 70:30). Le composé **16o** portant un groupement phényle en position 3 est obtenu avec un rendement moyen de 42% mais un bon niveau de régiosélectivité (ratio de 85:15).

En substituant uniquement la position 2 par un méthyle, le produit **16p** est obtenu avec un faible rendement de 12%. Une double substitution en position 2 et 3 fournit les composés **16q** et **16r** avec des rendements faibles de 21% et 19% respectivement. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de l'encombrement stérique.

b- Variation des substituants portés par le diénal

Il a ensuite été question de faire varier la nature des groupements portés par le diénal (schéma 78).

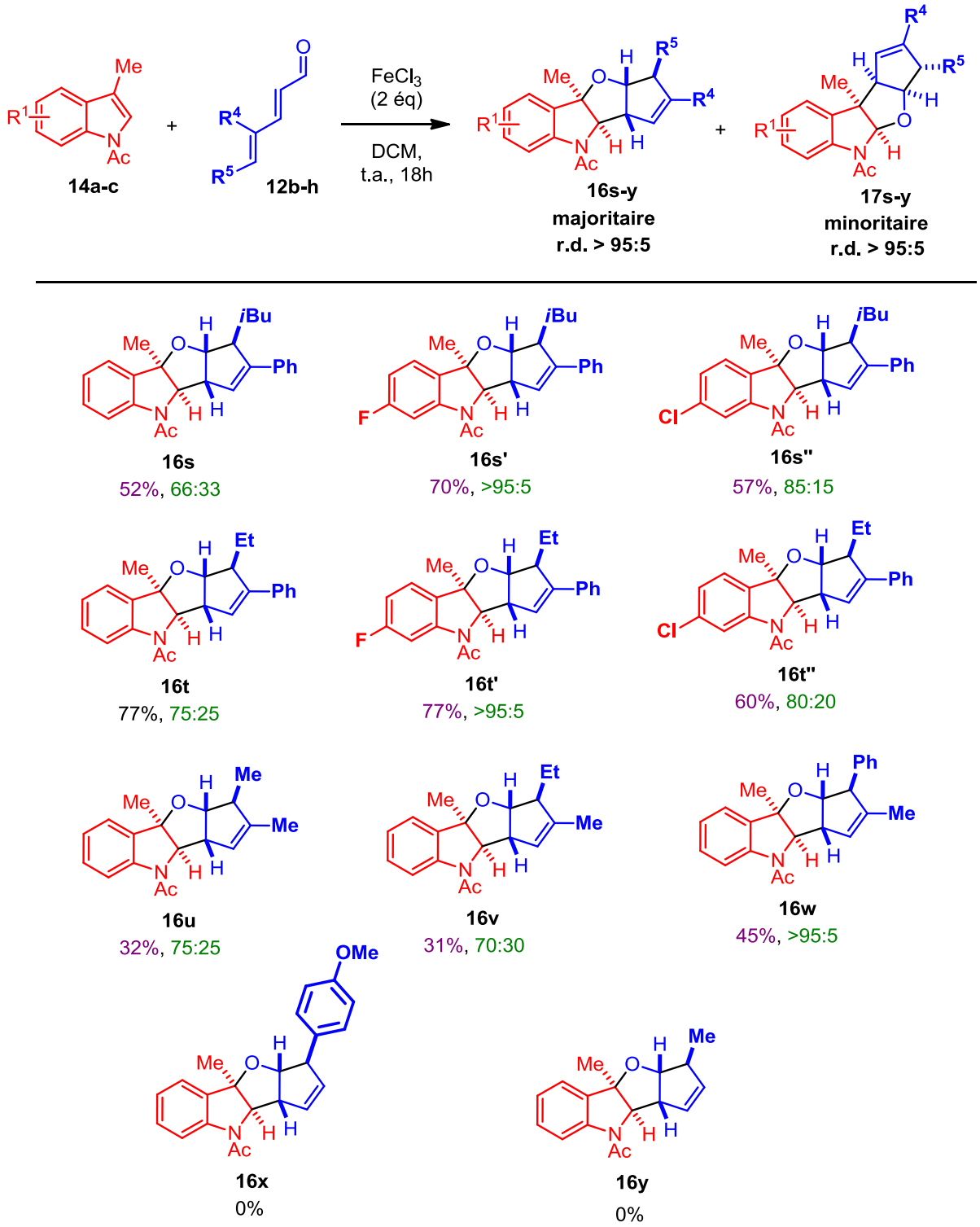


Schéma 78 : Variation des groupements portés par le diénal

Les diénals substitués en position 4 par un phényle et en position 5 par une chaine alkyle (isobutyle ou éthyle) permettent d'obtenir les produits correspondants avec de bons rendements, entre 52 et 77% (produits **16s-t''**). En revanche, lorsqu'on remplace le groupement phényle par un méthyle, les rendements sont plus faibles, entre 31 et 45% (produits **16u-w**). Ce résultat s'explique facilement par une moins bonne stabilisation du cation oxyallylique à l'issue de la cyclisation d'iso-Nazarov. En effet, en utilisant des diénals linéaires et donc non substitués en position 4, la transformation n'a pas lieu (produits **16x** et **16y**).

4. Analyses RMN

Afin de valider la structure des produits obtenus, nous avons réalisé des expériences RMN 2D ainsi que des calculs DFT. La structure du composé **16u** a été validée par simulation de spectres RMN et la configuration relative des composés **16c** et **17c** a été déterminée par expérience NOESY. Par analogie, la structure et la configuration des autres composés sont supposées identiques.

a- Expériences NOESY

Le composé **16c** est caractérisé par un carbone quaternaire en C3 à 88,1 ppm qui réalise une liaison avec un oxygène et un carbone tertiaire en C2 à 72,4 ppm qui réalise une liaison avec un azote (figure 8).

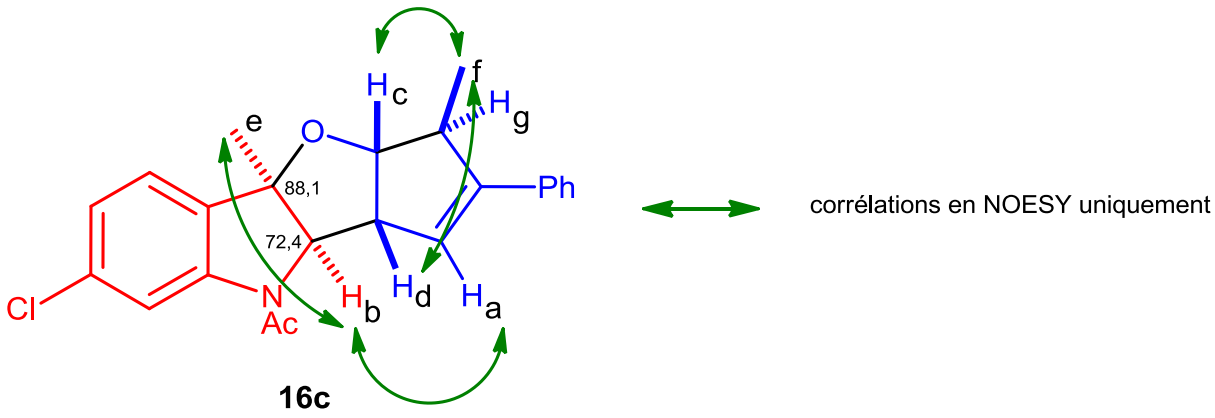


*Figure 8 : Détermination de la configuration relative du composé **16c** par RMN NOESY*

D'après les analyses, on remarque que le méthyle e corrèle avec le Hb. Ces deux groupements sont donc du même côté du plan. Le Hd corrèle avec le méthyle f qui lui corrèle avec le Hc. Ces trois groupements sont du même côté du plan. On remarque cependant une absence de corrélation entre le méthyle en e et le Hc ce qui signifie qu'ils sont en anti l'un de l'autre. On a pu conclure de cette façon car cette corrélation est présente dans le régioisomère minoritaire.

Le composé **17c** est caractérisé par un carbone quaternaire en C3 à 54,9 ppm qui réalise uniquement des liaisons C-C et un carbone tertiaire en C2 à 100,3 ppm qui réalise une liaison avec un azote et une liaison avec un oxygène (figure 9).

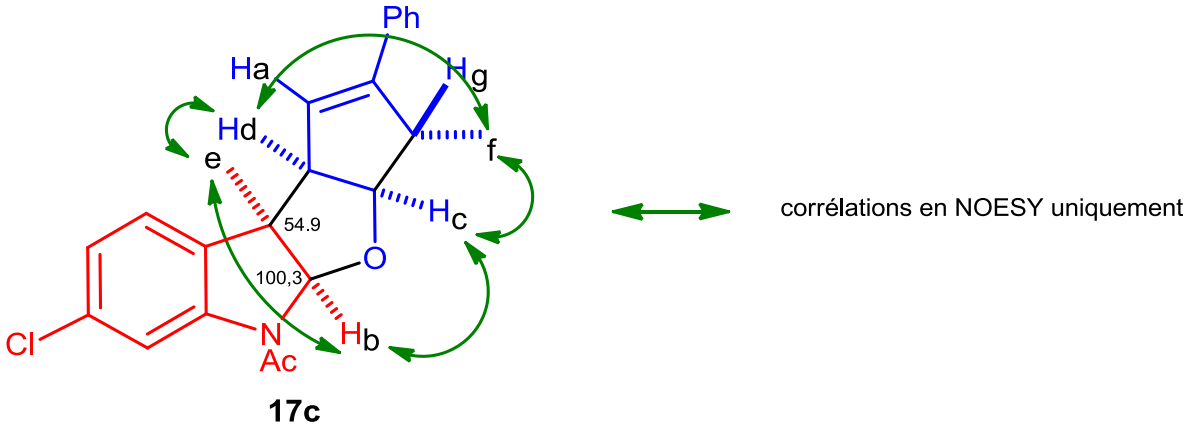
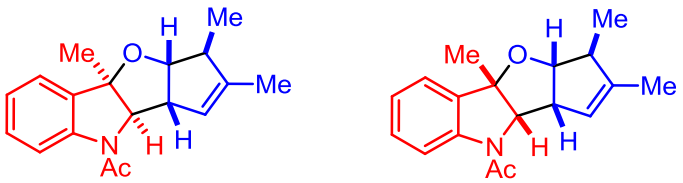


*Figure 9 : Détermination de la configuration relative du composé **17c** par RMN NOESY*

Comme dans le régioisomère majoritaire, il existe une corrélation entre le méthyle e et le Hb ce qui nous permet de dire que ces deux groupements sont en cis. On observe une corrélation entre Hc et le méthyle f et également entre ce méthyle et Hd. Ces trois groupements sont donc du même côté du plan. Finalement, puisque Hb corrèle avec Hc et Hd avec le méthyle e, nous pouvons en conclure que tous les groupements sont en cis dans le régioisomère minoritaire.

b- Prédiction des spectres par DFT

Afin d'apporter une confirmation supplémentaire de la configuration relative des régioisomères majoritaires, les structures des deux diastéréomères possibles du composé **16u** ont été analysées par DFT (figure 10).



16u-*trans* (produit de la réaction) **16u-*cis*** (non observé)

*Figure 10 : Deux diastéréomères du composé **16u***

Après minimisation des structures, la corrélation entre déplacements chimiques théoriques et expérimentaux a été étudiée. Les résultats des calculs DFT sont rassemblés dans deux tableaux distincts pour la RMN du proton et du carbone (tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison entre déplacements chimiques théoriques et expérimentaux (ppm)

RMN ^{1}H

Expérimental	0,85	1,49	1,70	2,28	2,46	3,32	3,72	4,31	5,38	7,08	7,26	7,32	8,06
(**16u-*trans***) calculé	0,81	1,35	1,65	2,13	2,45	3,14	3,75	3,86	5,36	7,03	7,22	7,26	8,04
(**16u-*cis***) calculé	0,80	1,35	1,15	2,12	2,06	3,75	4,62	4,09	4,89	6,92	7,11	7,19	7,85

RMN ^{13}C

Expérimental	14,5	15,6	24,0	26,0	48,8	58,6	72,0	87,9	88,5	115,9	123,2	123,4
(**16u-*trans***) calculé	14,5	15,2	24,0	24,9	52,4	60,9	74,3	88,9	90,7	114,5	123,4	121,7
(**16u-*cis***) calculé	14,0	17,1	23,6	25,8	54,1	54,6	73,3	92,6	91,4	114,0	119,3	120,9

Expérimental	123,9	129,1	134,4	141,7	144,7	168,5
(**16u-*trans***) calculé	127,9	127,1	134,7	141,6	149,7	167,7
(**16u-*cis***) calculé	121,0	126,1	136,2	140,6	149,4	167,1

Les déplacements chimiques calculés pour le composé **16u-*trans*** sont plus proches des valeurs expérimentales en RMN du proton et du carbone. Pour mieux se rendre compte de ce résultat, les droites de régression linéaire entre valeurs théoriques et expérimentales ont été tracées pour chaque composé (figures 11 et 12).

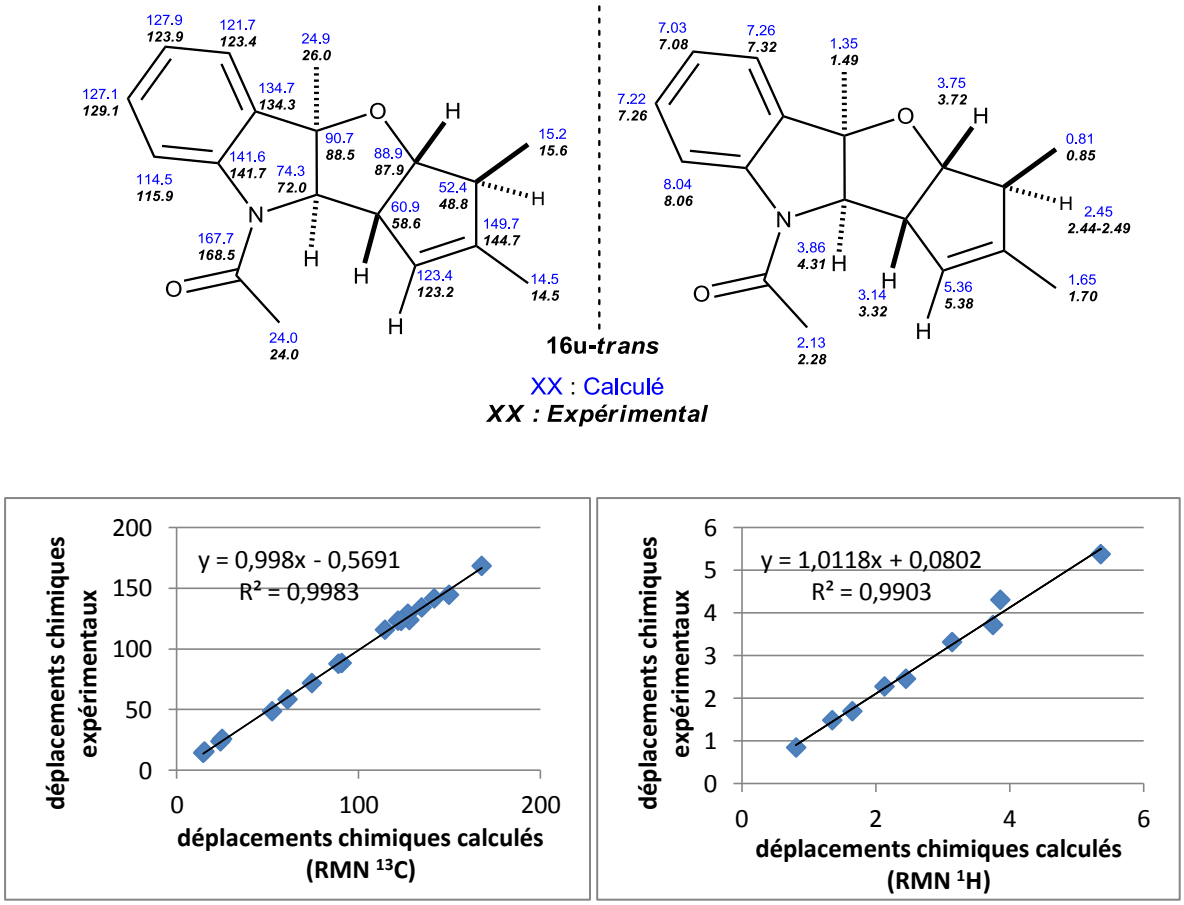


*Figure 11 : Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales des déplacements chimiques du composé **16u-trans** en RMN ^{13}C (à gauche) et ^{1}H (à droite)*

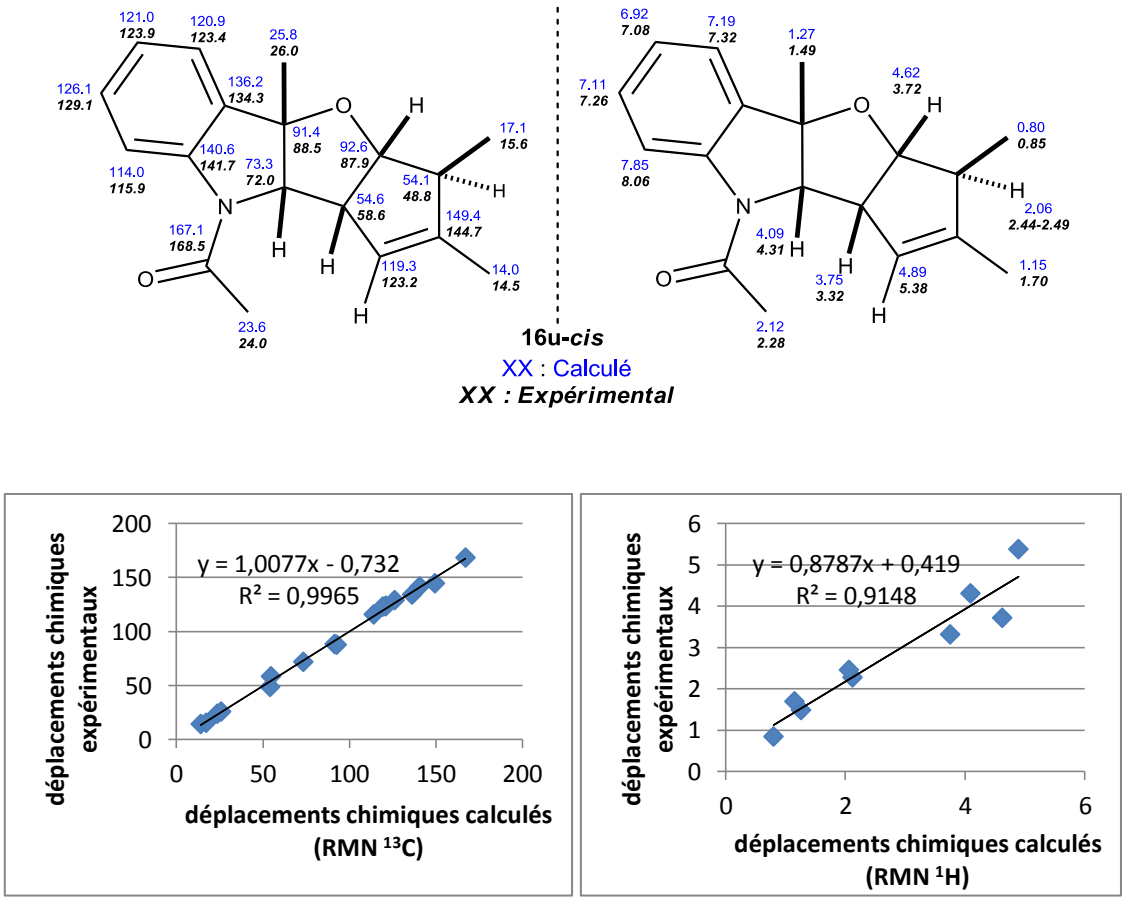


*Figure 12 : Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales des déplacements chimiques du composé **16u-cis** en RMN ^{13}C (à gauche) et ^{1}H (à droite)*

Grâce à ces analyses, on remarque que les valeurs expérimentales s'approchent davantage des valeurs calculées pour le diastéréomère **16u-*trans***, notamment dans le cas de la RMN ^{1}H.

5. Conclusion

Les résultats présentés dans ce chapitre concernent le développement d'une méthode de désaromatisation d'indoles efficace et originale à partir de substrats simples. Le $FeCl_3$ est utilisé comme unique promoteur et entraine une double activation des substrats au cours d'un processus domino qui permet de former 3 liaisons, 2 cycles et 5 centres stéréogènes en une seule étape. Même si l'effet umpolung n'est pas total, les indolines sont obtenues majoritairement avec une inversion de régiosélectivité. De nombreux exemples ont été décrits avec de bons rendements, un bon niveau de régiosélectivité et une excellente diastéréosélectivité. Des analyses RMN et des calculs DFT ont permis de confirmer la structure et la configuration relative des produits.

CHAPITRE 3

Synthèse de spirooxindoles par cycloaddition [4+2] entre des alkylidènes oxindoles et des cyclopentadiénols

<u>Chap. 3</u> : Synthèse de spirooxindoles par cycloaddition [4+2] entre des alkylidènes oxindoles et des cyclopentadiénols

I. Des motifs intéressants

1. Les spirooxindoles

La famille des composés indoliques regroupe un très grand nombre de molécules d'intérêt possédant un large spectre de propriétés. Dans cette famille, il existe une sous classe de produits que l'on appelle spirooxindoles. Ils sont constitués d'une unité oxindole qui est fusionnée par un carbone spiro à un cycle carboné ou à un hétérocycle. On les retrouve dans de nombreux produits naturels comme la Gelsemine, la Formosanine, l'Alstonisine ou le Paraherquamide A pour n'en citer que quelques uns (figure 13).

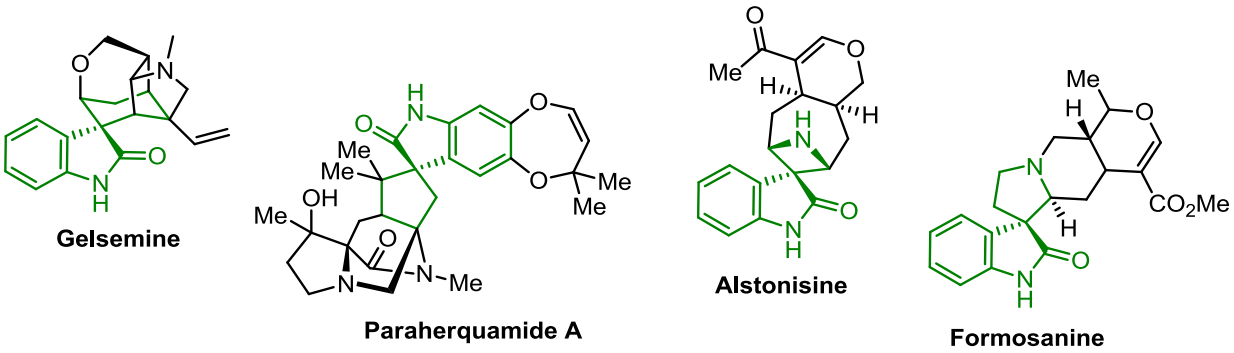


Figure 13 : Quelques molécules naturelles incorporant un motif spirooxindole

Depuis quelques années, la communauté scientifique s'intéresse à leur synthèse car ils possèdent des propriétés biologiques très intéressantes.[85] Ils sont considérés comme des systèmes rigides qui peuvent avoir une forte affinité pour des protéines tridimensionnelles. Leurs activités antivirale et anticancéreuse ont notamment été reportées et plusieurs composés sont actuellement en phase clinique.[86] De nombreuses méthodes de synthèse ont été mises au

[85] T. L. Pavlovska, R. G. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk, *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 299
[86] B. Yu, D.-Q. Yu, H.-M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673 ; N. Ye, H. Chen, E. A. Wold, P.-Y. Shi, J. Zhou, *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 382

point pour accéder à des spirooxindoles fusionnés à des cycles à 3, 4, 5, 6 voire 7 chainons.[87] Les substrats employés peuvent être de nature différente.

Tout d'abord, des oxindoles insaturés comme des méthylèneoxindoles, des isatines ou des isatinimines peuvent réagir avec des partenaires qui possèdent à la fois un site électrophile et un site nucléophile grâce à une séquence d'addition-cyclisation (schéma 79, *Eq 1*). Des oxindoles substitués en position 3 peuvent réagir avec le même type de partenaire mais cette fois-ci *via* un processus d'addition-annélation pour conduire aux motifs spirooxindoles (schéma 79, *Eq 2*). Finalement, des oxindoles possédant deux sites nucléophiles en position 3 peuvent réagir soit avec deux substrats différents dans une réaction multi-composants soit avec un seul substrat possédant deux sites électrophiles (schéma 79, *Eq 3*).

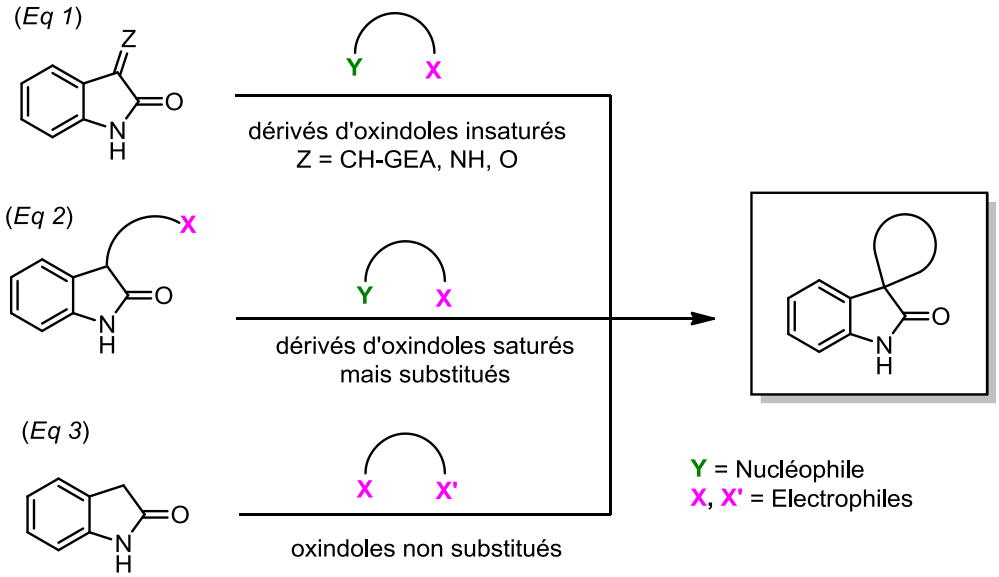


Schéma 79 : Principales méthodes pour former des spirooxindoles cycliques

L'une des méthodes les plus utilisées consiste à faire réagir un alkylidène oxindole avec des dipôles ou des diènes dans des réactions de cycloaddition pour former principalement des spirooxindoles fusionnés à des cycles à 5 et 6 chainons (schéma 80). La méthode est simple à mettre en œuvre et les substrats employés sont généralement accessibles en une ou deux étapes à partir de composés commerciaux.

[87] D. Cheng, Y. Ishihara, B. Tan, C. F. Barbas, III, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743 ; T. Gasperi, M. Miceli, J.-M. Campagne, R. M. de Figueiredo, *Molecules* **2017**, *22*, 1636 ; A. Ding, M. Meazza, H. Guo, J. W. Yang, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5946 ; G.-J. Mei, F. Shi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6607

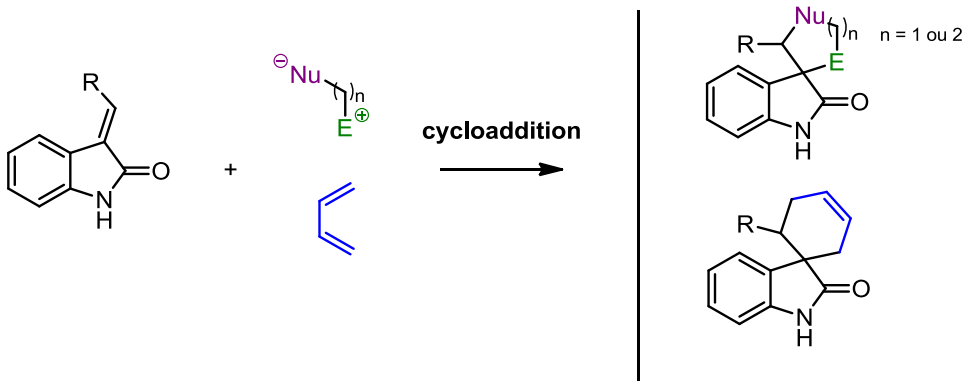


Schéma 80 : Réactions de cycloaddition entre un alkylidène oxindole et un dipôle ou un diène

Par exemple, en 2014 le groupe de Chen développe une méthode de synthèse de cycles à 6 chainons à partir d'alkylidènes oxindoles et de diénones par catalyse triénamine en présence d'un dérivé de cinchonine (schéma 81).[88] Le mécanisme passe par la formation d'une triénamine intermédiaire qui joue le rôle de diène dans la cycloaddition [4+2] avec l'oxindole insaturé. Les composés sont obtenus avec de très bons rendements et de très bons excès énantiomériques.

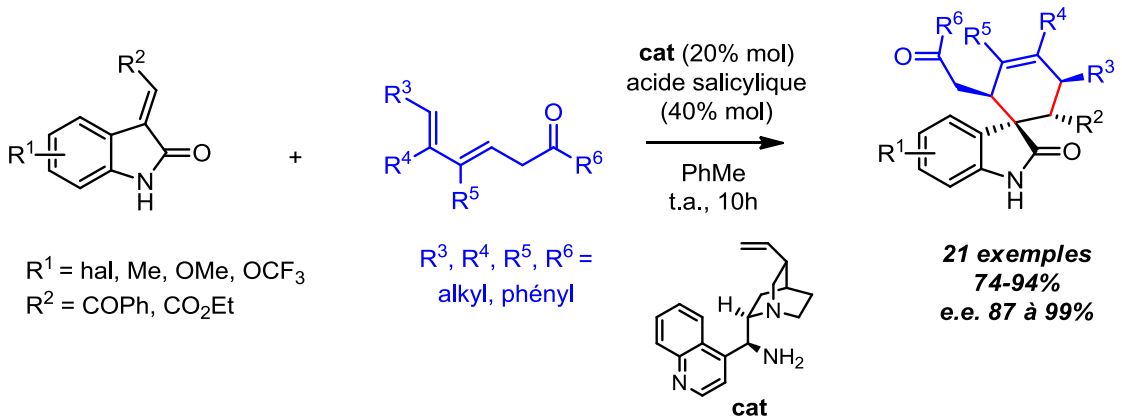


Schéma 81 : Synthèse de cycles à 6 chainons décrite par l'équipe de Chen

En 2016, le groupe de Lu reporte une stratégie de synthèse pour la formation d'un motif spirooxindole fusionné à un cycle à 5 chainons (schéma 82).[89] Leur méthode consiste à faire réagir des alkylidènes oxindoles avec des vinyl aziridines qui vont s'ouvrir en présence d'un complexe de palladium et jouer le rôle de dipôle dans une cycloaddition (3+2). Les produits sont isolés avec de très bons rendements et un bon niveau d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité.

[88] P.-Q. Chen, Y.-C. Xiao, C.-Z. Yue, Y.-C. Chen, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 490
[89] T.-R. Li, B.-Y. Cheng, S.-Q. Fan, Y.-N.Wang, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6243

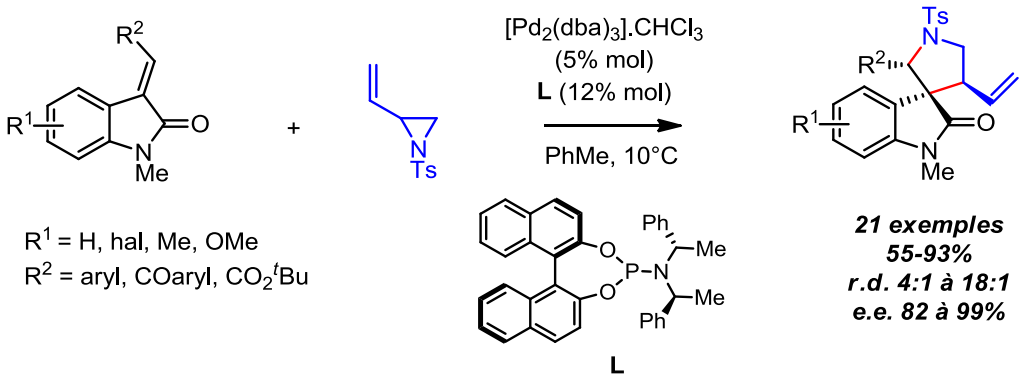


Schéma 82 : Synthèse de cycles à 5 chainons décrite par l'équipe de Lu

2. Projet initial et résultats inattendus

a- Objectif du projet

Afin de continuer nos travaux sur le piégeage de cations oxyallyliques dans des séquences domino, nous avons décidé d'étendre notre précédente stratégie à la synthèse de spirooxindoles. Nous avons envisagé d'utiliser des alkylidènes oxindoles afin d'obtenir des spirooxindoles incorporant un hétérocycle oxygéné à 5 chainons (schéma 83). Le cation oxyallylique formé *in situ* viendrait réagir sur la double liaison C-C de l'oxindole qui serait alors assimilé à un accepteur de Michael. Cette réaction nous permettrait de former de nouvelles molécules d'intérêt mais nous apporterait également des informations complémentaires sur la réactivité du cation oxyallylique formé au cours de la réaction d'iso-Nazarov. En effet, ce dernier peut aussi bien jouer le rôle de nucléophile (*via* l'alcoolate) que d'électrophile (*via* le carbocation). Ici, le cation oxyallylique devrait se comporter comme un nucléophile puisque la première étape serait l'attaque de l'alcoolate sur l'oléfine de l'oxindole selon une réaction d'oxa-Michael.

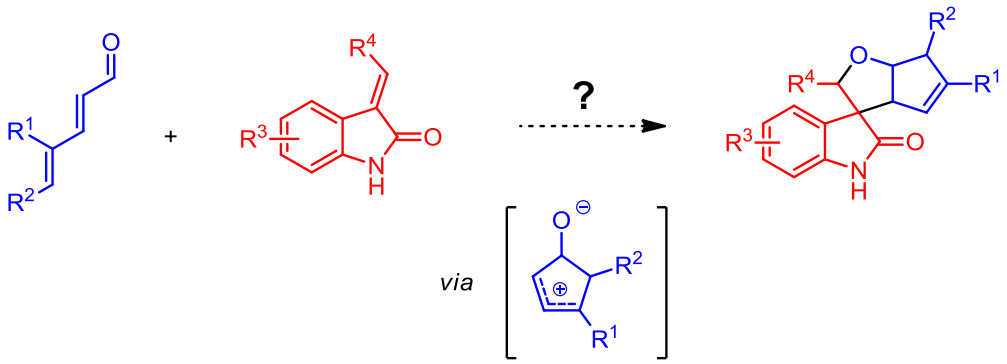


Schéma 83 : Objectif du projet

Pour débuter le projet, nous avons décidé de travailler avec le diénal **12a** et l'alkylidène oxindole **18a** portant un groupement phényle sur la double liaison. La réaction est réalisée en présence de $FeCl_3$ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 17h (schéma 84). Il s'agit des conditions employées dans le cadre du premier projet (cf chapitre 2). Aucune conversion n'est cependant observée puisque le substrat est récupéré en fin de réaction. La cyclisation d'iso-Nazarov a elle bien lieu car la cyclopenténone **13** est obtenue.

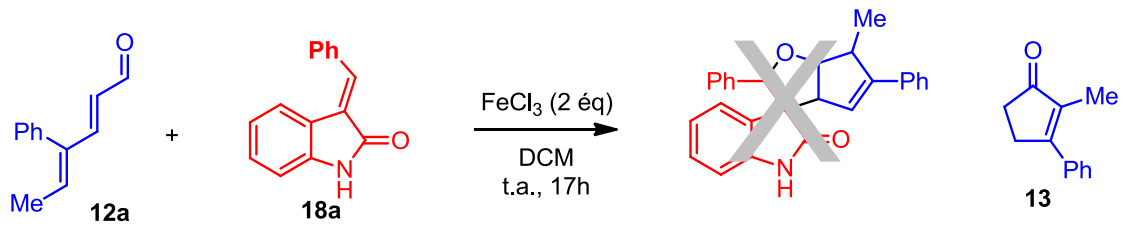


*Schéma 84 : Résultat du premier essai - Réaction entre le diénal **12a** et l'alkylidène oxindole **18a***

Nous avons ensuite fait réagir le diénal **12a** et l'alkylidène oxindole **19a** portant un groupement ester sur la double liaison dans les mêmes conditions que précédemment. Cette fois-ci la transformation fonctionne mais nous avons été surpris par le résultat puisque nous n'obtenons pas le produit attendu (schéma 85). A la place, le spirooxindole ponté **20a** est formé avec 54% de rendement sous la forme d'un seul diastéréomère. Ce composé est très intéressant de par sa complexité car il possède une structure tridimensionnelle incluant deux carbones quaternaires dont un carbone spiranique.

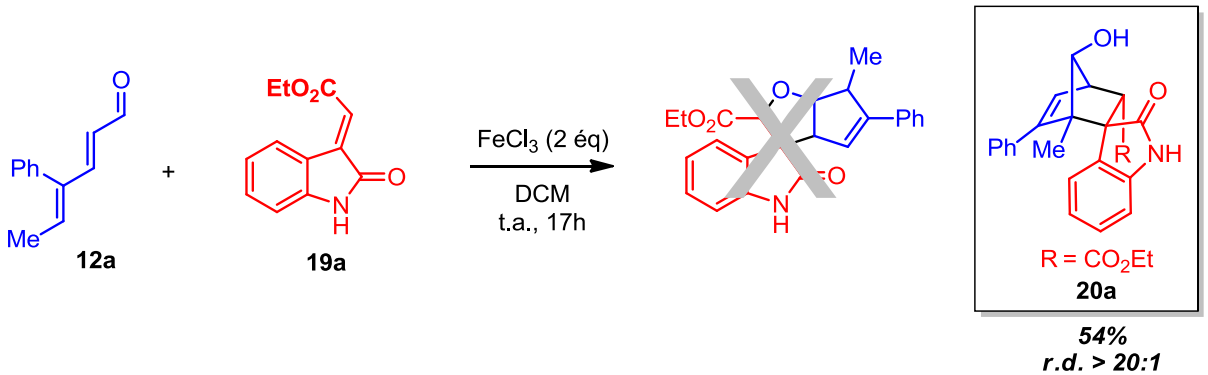


*Schéma 85 : Résultat du second essai - Réaction entre le diénal **12a** et l'alkylidène oxindole **19a***

L'élucidation de la structure du composé obtenu nous a permis de postuler qu'il pourrait être issu d'une cycloaddition [4+2] entre la double liaison de l'oxindole et un cyclopentadiénol

(schéma 86). Ce dernier pourrait être formé *in situ* à partir du cation oxyallylique qui se réarrangerait spontanément. Une étude mécanistique plus détaillée sera décrite dans la suite du chapitre.

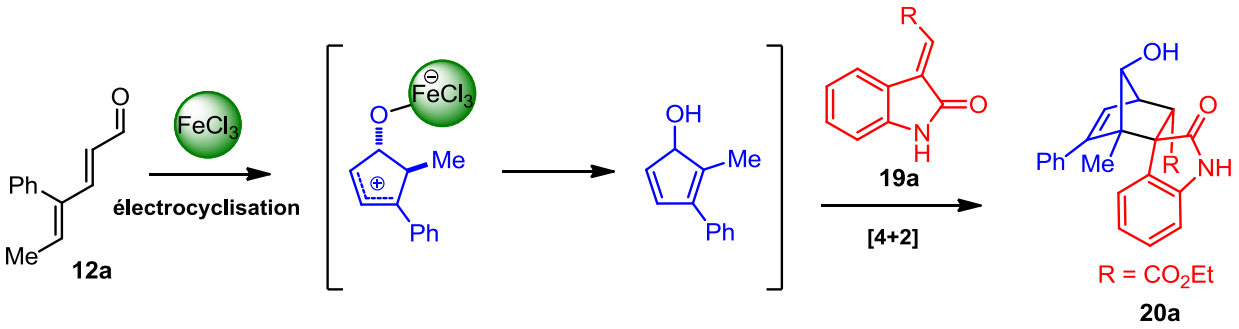


Schéma 86 : Mécanisme postulé

Des composés avec une structure similaire ont été synthétisés en 2016 par l'équipe de Coyne dans le but d'être testés comme inhibiteurs contre l'enzyme CYP121 impliquée dans la tuberculose (schéma 87). Ces molécules ont été ciblées pour leur structure tridimensionnelle qui semble plus propice à une interaction avec des protéines.[90] Leur stratégie de synthèse repose sur une réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et des alkylidènes oxindoles appauvris par un groupement ester ou nitrile. Les 10 produits décrits sont obtenus en une étape avec de bons rendements mais sous la forme de deux diastéréomères. Deux autres voies d'accès à ce type de composés avaient été reportées par Baldwin en 2004 et Volkova en 2014 et nécessitaient alors plusieurs étapes de synthèse.[91] L'équipe de Jørgensen a également mis au point une méthode aminocatalysée pour obtenir des molécules semblables mais possédant une fonction cétone α,β insaturée sur le cycle à 6 chainons.[92]

[90] H. J. Davis, M. E. Kavanagh, T. Balan, C. Abell, A. G. Coyne, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3735
[91] Z. Mao, S. W. Baldwin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2425 ; N. A. Lozinskaya, M. S. Volkova, M. Yu. Seliverstov, V. V. Temnov, S. E. Sosonyuk, M. V. Proskurnina, N. S. Zefirov, *Mendeleev Commun.*, **2014**, *24*, 260
[92] J. Stiller, D. Kowalczyk, H. Jiang, K. A. Jørgensen, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13108

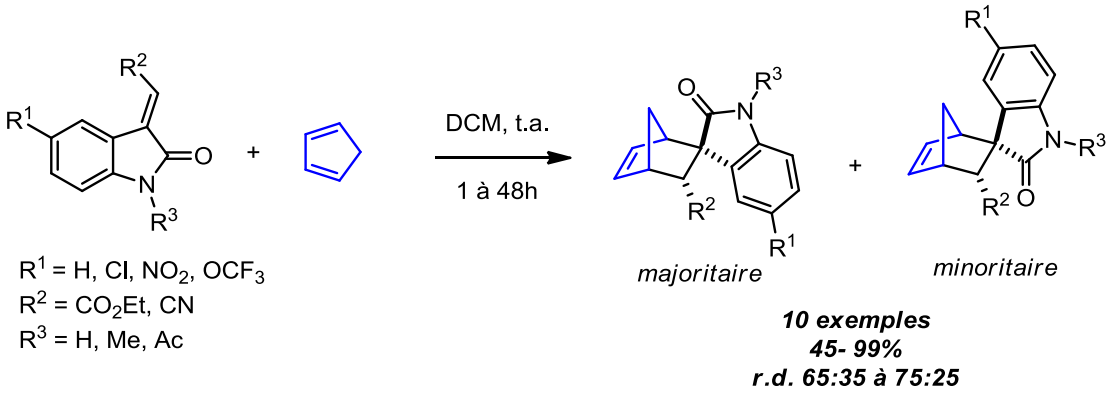


Schéma 87 : Synthèse de spirooxindoles pontés pour la découverte de nouveaux traitements contre la tuberculose

Dans notre cas, le diène n'est pas un cyclopentadiène mais un cyclopentadiénol. Ces composés sont connus pour être peu stables car ils se réarrangent spontanément en cyclopenténones. Seulement quelques synthèses de cyclopentadiénols très encombrés ont d'ailleurs été reportées dans la littérature.[93] Des substituts sont souvent employés, notamment dans la synthèse totale de produits naturels. Il est donc très intéressant de pouvoir les former et de les piéger dans une réaction de cycloaddition.

b- Substituts de cyclopentadiénols

La première réaction décrivant l'utilisation d'un substitut de cyclopentadiénol a été reportée par le groupe de Woodward en 1955.[94] Au cours de la séquence, l'acétoxydicyclopentadiène employé se dépolymérise à 190°C pour former l'intermédiaire acétoxycyclopentadiène (schéma 88). Ce dernier réagit ensuite avec l'éthylène selon une cycloaddition [4+2] pour former le 7-acétoxynorbornène *anti*.

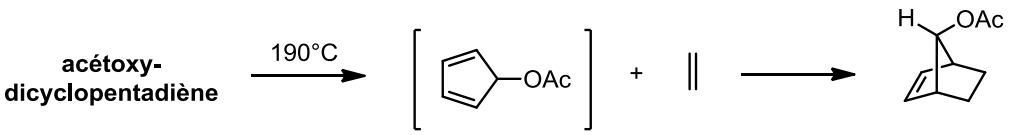


Schéma 88 : première réaction utilisant un substitut de cyclopentadiénol

[93] K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169 ; F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154 ; J. Zhang, A. Ugrinov, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6681 ; X. Li, X. Yang, Z. Qi, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6372
[94] S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4183

- A partir de complexes de métaux de transition

La formation de cyclopentadiénols à partir de complexes métalliques de type férrocène ou titanocène a été reportée plusieurs fois ces dernières années. En 1993, le groupe de Merlic synthétise des hydroxynorbornènes en faisant réagir l'acrylate de méthyle avec le dichlorure de titanocène.[95] La première étape permet de former le bicycle ponté intermédiaire qui est ensuite converti en alcool (schéma 89). D'autres diénophiles ont également été testés mais les rendements restent très modestes.

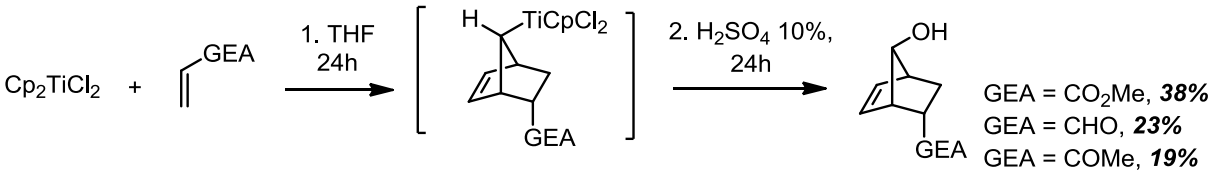


Schéma 89 : Utilisation d'un titanocène

Quelques années plus tard, l'équipe de Moinet utilise des ferrocènes qui se décomposent en présence d'air pour former des cyclopentadiénols.[96] Ces derniers réagissent ensuite avec une triazolinedione pour générer deux composés pontés dont un sans groupement hydroxyle (schéma 90). En fonction des substituants portés par le ferrocène, les rendements varient entre 12 et 80% pour le composé majoritaire.

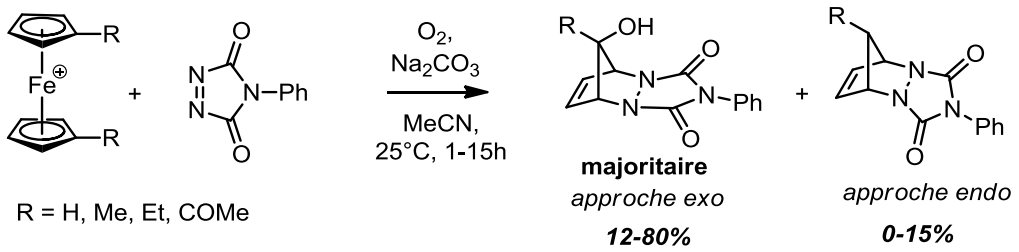


Schéma 90 : Utilisation de férrocènes

[95] C. A. Merlic, H. D. Bendorf, *Organometallics* **1993**, *12*, 559
[96] J. Lorans, F. Pierre, L. Toupet, C. Moinet, *Chem. Commun.* **1997**, 1279

En 2015, Coombs reprend cette stratégie en l'étendant à des diénophiles courants comme la quinone, l'anhydride maléique ou le maléimide (schéma 91).[97] Les produits sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréomère avec des rendements variant entre 9 et 72%.

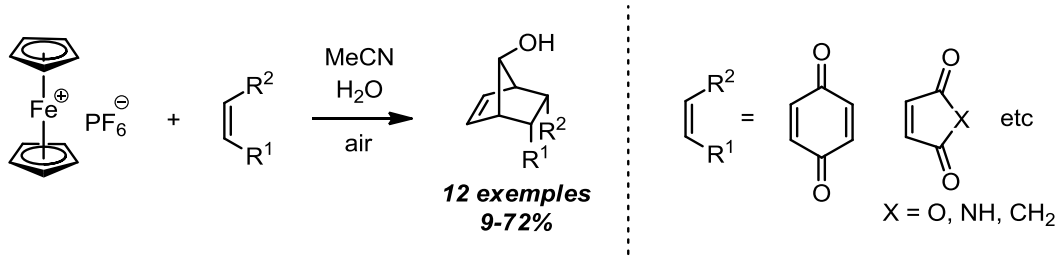


Schéma 91 : Extension de la méthode par le groupe de Coombs

- A partir de cyclopentadiénones ou dérivés

Des cyclopentadiénones ou dérivés ont également été employés comme substituts de cyclopentadiénols dans la synthèse de molécules d'intérêt.[98] La méthode consiste à les faire réagir avec des doubles liaisons appauvries selon une cycloaddition [4+2] puis d'effectuer une étape de réduction de la fonction cétone présente sur le bicycle (schéma 92).

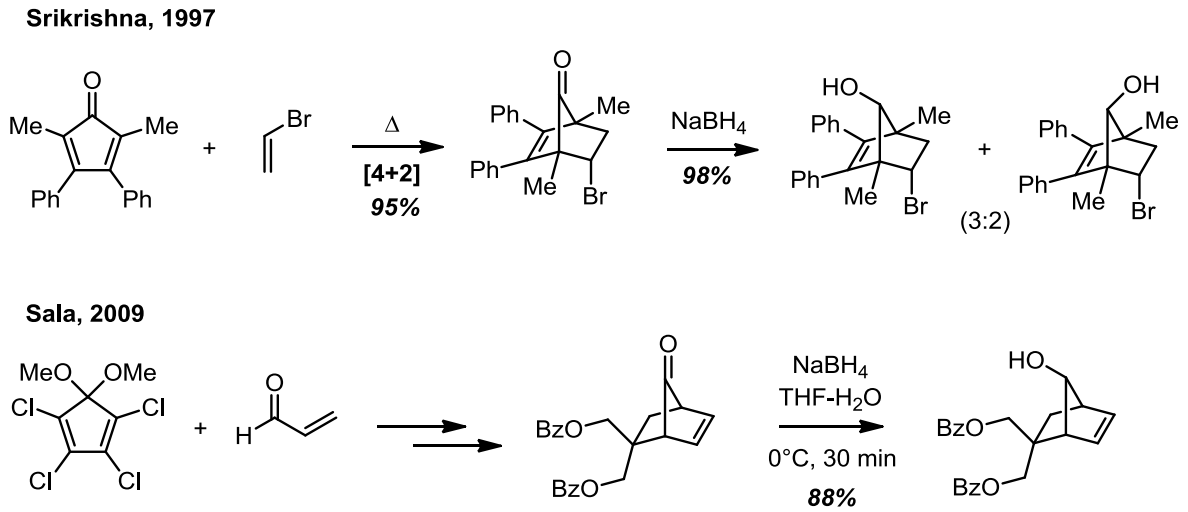


Schéma 92 : Cyclopentadiénones et dérivés comme substituts de cyclopentadiénols

[97] S. K. Allen, T. E. Lathrop, S. B. Patel, D. M. Harrell Moody, R. D. Sommer, T. C. Coombs, *Tet. Lett.* **2015**, *56*, 6038

[98] A. Srikrishna, R. Viswajanani, T. Jagadeeswar Reddy, D. Vijaykumar, P. Praveen Kumar, *J. Org. Chem.* **1997**, *62,* 5232 ; M. Sala, H. Hrebabecky, M. Dracinsky, M. Masojidkova, A. M. De Palmab, J. Neyts, A. Holy, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9291

- A partir de cyclopentadiènes silylés

Contrairement à la méthode précédente, les bicycles pontés possèdent une liaison C-Si qui est transformée en liaison C-O grâce à une oxydation de Fleming Tamao. Cette alternative à l'utilisation de cyclopentadiénols a été surtout employée dans la synthèse totale de produits naturels (schéma 93).[99]

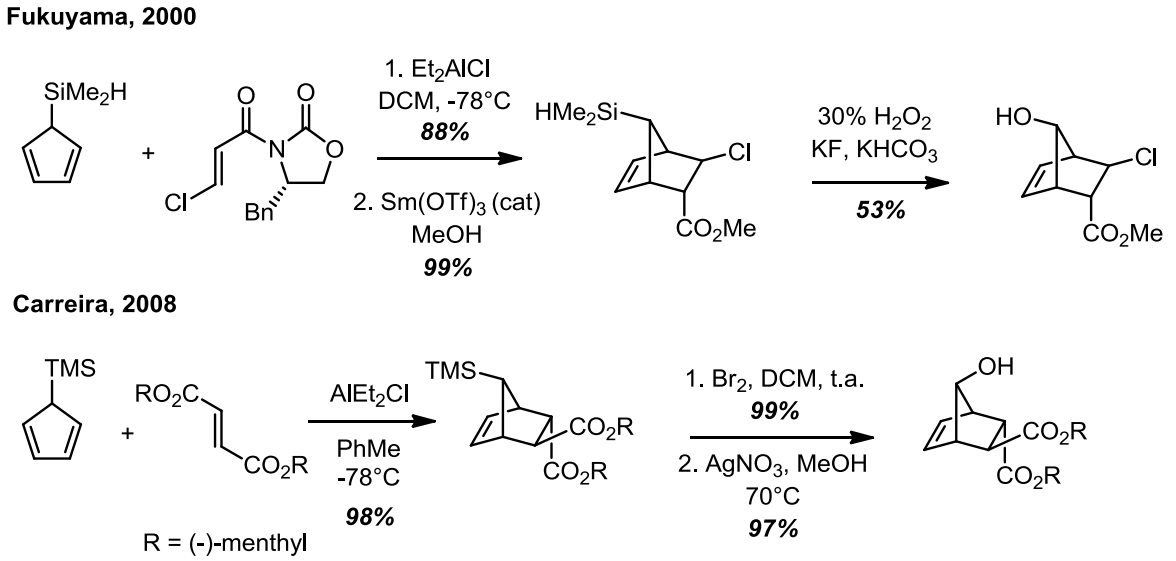


Schéma 93 : Cyclopentadiènes silylés comme substituts de cyclopentadiénols

Toutes les méthodes décrites précédemment permettent de former des motifs norbornénols mais nécessitent souvent plusieurs étapes de synthèse ou requièrent l'utilisation de substrats peu accessibles. La transformation que nous avons découverte permet, à partir de diénals, de générer facilement des cyclopentadiénols qui sont ensuite piégés dans une réaction de Diels-Alder. Cette réaction possède donc un fort potentiel synthétique que nous avons décidé d'étudier davantage.

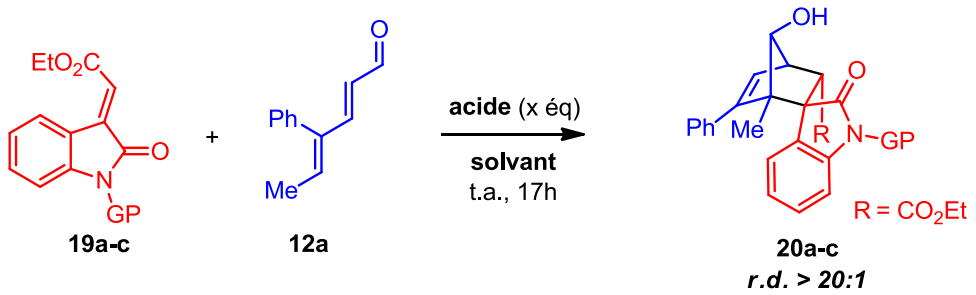
[99] I. Fleming, J. Michael, *J.C.S. Chem. Comm.* **1978**, 247 ; S. Yokoshima, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000** 39, 4073 ; A. Breder, G. M. Chinigo, A. W. Waltman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8514

II. Développement de la séquence cycloisomérisation - cycloaddition [4+2]

1. Optimisation des conditions réactionnelles

A la suite de nos premiers résultats, nous avons commencé par optimiser les conditions réactionnelles en faisant varier la nature du solvant et du promoteur (tableau 5).

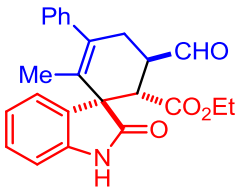
Tableau 5 : Première série d'optimisations



Entrée	GP	acide	x	solvant	rendement
1	H	$FeCl_3$	2	DCM	**20a**, 54%
2	H	$FeCl_3$	**1**	DCM	**20a**, 22%
3	H	**TfOH**	2	DCM	**20a**, 38%
4	H	$FeCl_3$	2	**$CHCl_3$**	**20a**, 27%
5	H	$FeCl_3$	2	**HFIP**	**20a**, 45% (+ un autre produit <5%)
6	**Me**	$FeCl_3$	2	DCM	**20b**, 45%
7	**Ac**	$FeCl_3$	2	DCM	**20c**, -

En diminuant de moitié la quantité de $FeCl_3$, le rendement passe de 54% à 22% (entrée 1 *vs* entrée 2). Compte tenu de ce résultat, nous n'avons pas diminué davantage la quantité d'acide. En travaillant avec 2 équivalents de TfOH, le produit **20a** est obtenu avec 38% de rendement. Il est à noter que d'autres acides ont été engagés dans la réaction mais ils n'ont pas permis de promouvoir la réaction : $BF_3.Et_2O$, $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $SnCl_2$, $MgCl_2$, $PtCl_2$, $CuCl_2$. En remplaçant le dichlorométhane par le chloroforme ou le HFIP, le produit est isolé avec des rendements inférieurs à 50% (entrées 4 et 5). Cependant, lorsque la réaction est réalisée dans le HFIP, un second produit est formé à l'état de trace.

Il s'agit du spirooxindole-cyclohexane **20'a** qui possède une fonction aldéhyde (figure 14). Il est directement issu de l'ouverture du pont du spirooxindole **20a**. Un mécanisme expliquant sa formation sera présenté plus tard dans ce chapitre.



20'a

Figure 14 : Structure du second spirooxindole formé

D'autres solvants ont également été testés : $MeNO_2$, *i*PrOH, THF, CF_3CH_2OH mais ces derniers n'ont pas permis de promouvoir la réaction. L'influence d'un groupement méthyle ou acétyle porté par l'oxindole a ensuite été étudiée. La synthèse des substrats s'effectue en deux étapes à partir de l'isatine commerciale (schéma 94). La première étape consiste à introduire le groupement protecteur sur l'isatine et la seconde étape est une réaction de Wittig qui permet de former les alkylidènes oxindoles **19** de configuration (*E*).

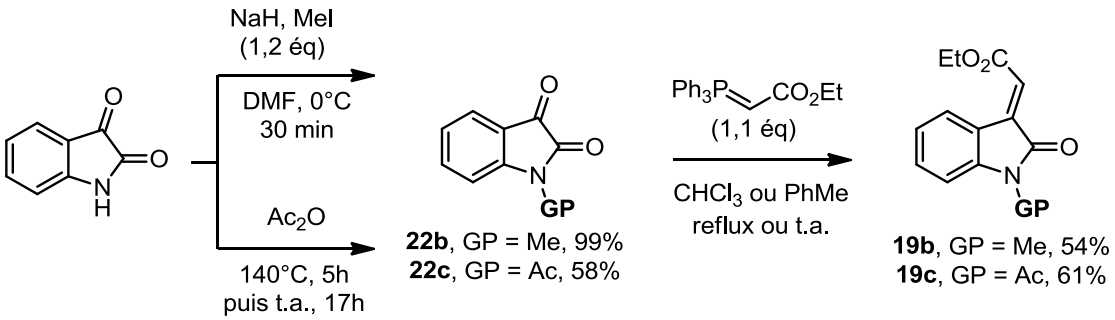
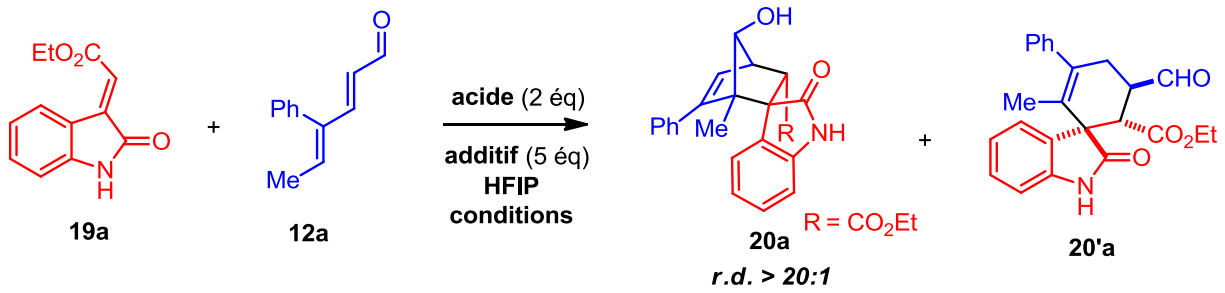


Schéma 94 : Synthèse des alkylidènes oxindoles protégés

Les substrats ont ensuite été engagés dans la réaction. Dans le cas de l'oxindole protégé par un méthyle, le produit correspondant **20b** est obtenu avec 45% de rendement (tableau 5, entrée 6). Lorsque l'oxindole est protégé par un groupement acétyle, le produit ponté n'est pas formé car la séquence domino ne fonctionne pas (tableau 5, entrée 7). Le $FeCl_3$ permet uniquement de déprotéger l'oxindole **19c**. On constate donc que l'introduction d'un groupement protecteur sur l'alkylidène oxindole ne permet pas d'améliorer l'efficacité de la réaction et qu'il est préférable de travailler avec le NH libre.

Intrigués par la présence d'un second produit lorsque la réaction est conduite dans le HFIP (entrée 5, tableau 5), une nouvelle série d'optimisations à été effectuée dans ce solvant (tableau 6).

Tableau 6 : Optimisation de la réaction dans le HFIP



Entrée	acide	additif	conditions	Rdt 20a	Rdt 20'a (r.d.)
1	$FeCl_3$	-	t.a., 17h	45%	< 5%
2	HCl 37%	-	t.a., 17h	12%	42% (5:1)
3	$FeCl_3$	H_2O	t.a., 17h	73%	10% (10:1)
4	TfOH	H_2O	t.a., 24h	51%	12% (10:1)
5	$FeCl_3$	H_2O	t.a., 24h	43%	49% (8:1)
6	$FeCl_3$	H_2O	**45°C**, 17h	non observé	72% (10:1)

L'utilisation de HCl 37% comme promoteur conduit à un mélange de **20a** et **20'a** avec des rendements relativement faibles (entrée 2). De plus, la formation de **20'a** s'accompagne d'une chute du rapport diastéréomérique. L'utilisation de HCl 37% impliquant la présence d'eau dans le milieu, la question de son influence sur le résultat se posait. Les conditions $FeCl_3$/HFIP ont donc été testées en présence de 5 équivalents d'eau. Dans ce cas, le produit **20a** est obtenu avec un meilleur rendement de 73% (entrée 3) et le deuxième spirooxindole est également obtenu avec un rendement de 10%. Une modification de la nature de l'acide ou une augmentation du temps de réaction ne permettent pas d'améliorer la sélectivité de la réaction (entrées 4 et 5). Finalement, en travaillant à 45°C, la réaction est totalement sélective en faveur du deuxième spirooxindole **20'a** qui est obtenu avec 72% de rendement et un rapport diastéréomérique de 10:1 (entrée 6).

Suite à ces résultats, nous avons commencé à étudier le champ d'application de la réaction en travaillant à 45°C. Nous avons fait varier la nature du groupement porté par l'oxindole (schéma 95).

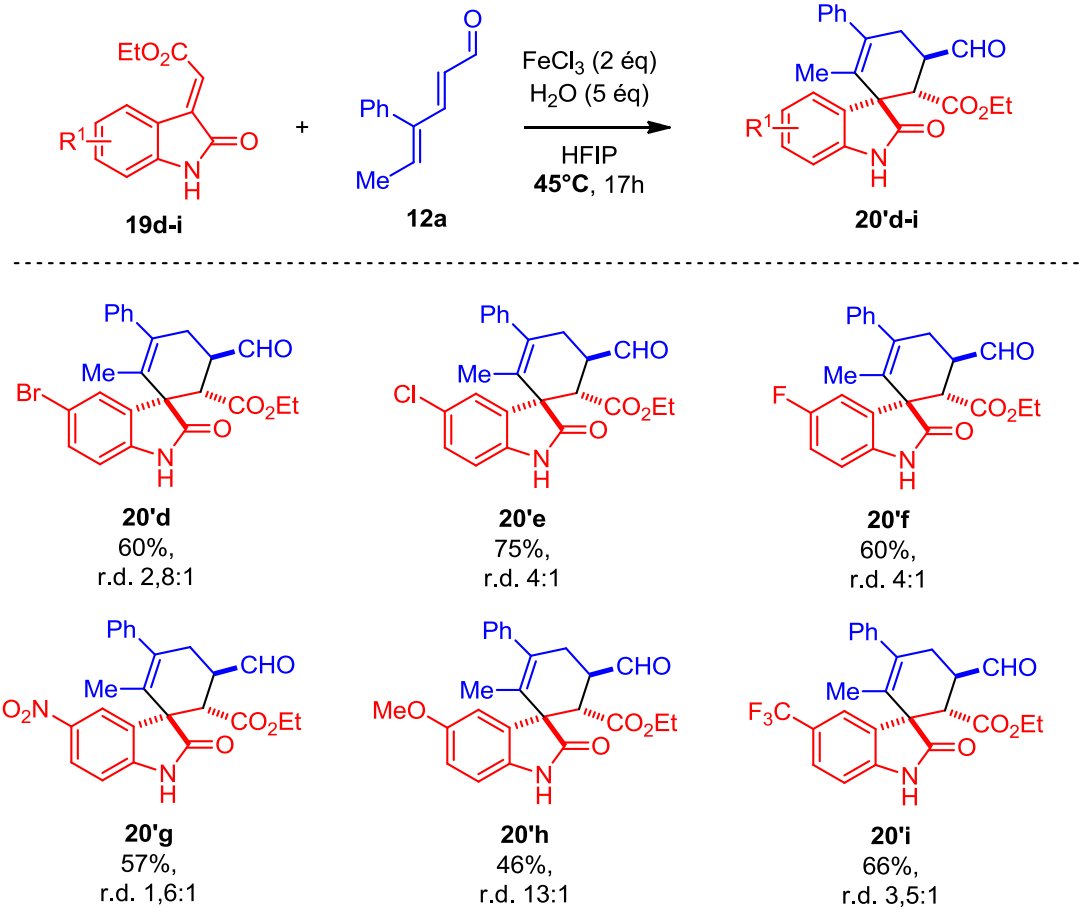


Schéma 95 : Etude du champ d'application de la réaction

Différents oxindoles substitués en position 5 ont été engagés dans la réaction. La réaction est totalement sélective en faveur des composés **20'** qui sont obtenus avec de bons rendements entre 46 et 75%. En revanche, il est à noter que le rapport diastéréomérique varie fortement en fonction du groupement porté par l'oxindole allant de 13:1 (composé **20'h**) à 1,6:1 (composé **20'g**).

Compte tenu de cette chute de diastéréosélectivité, nous avons décidé de nous limiter à ces quelques exemples.

Afin de rendre la réaction totalement sélective à température ambiante tout en améliorant le rapport diastéréomérique du deuxième produit à 45°C, nous avons décidé d'étudier

l'influence du groupement porté par le diénophile. De nouveaux alkylidènes oxindoles portant un groupement phényle, aryle, cétone, CF_3 ou encore CN ont été synthétisés. Ils s'obtiennent facilement en une étape, soit à partir de l'isatine, soit à partir de l'oxindole (schéma 96).

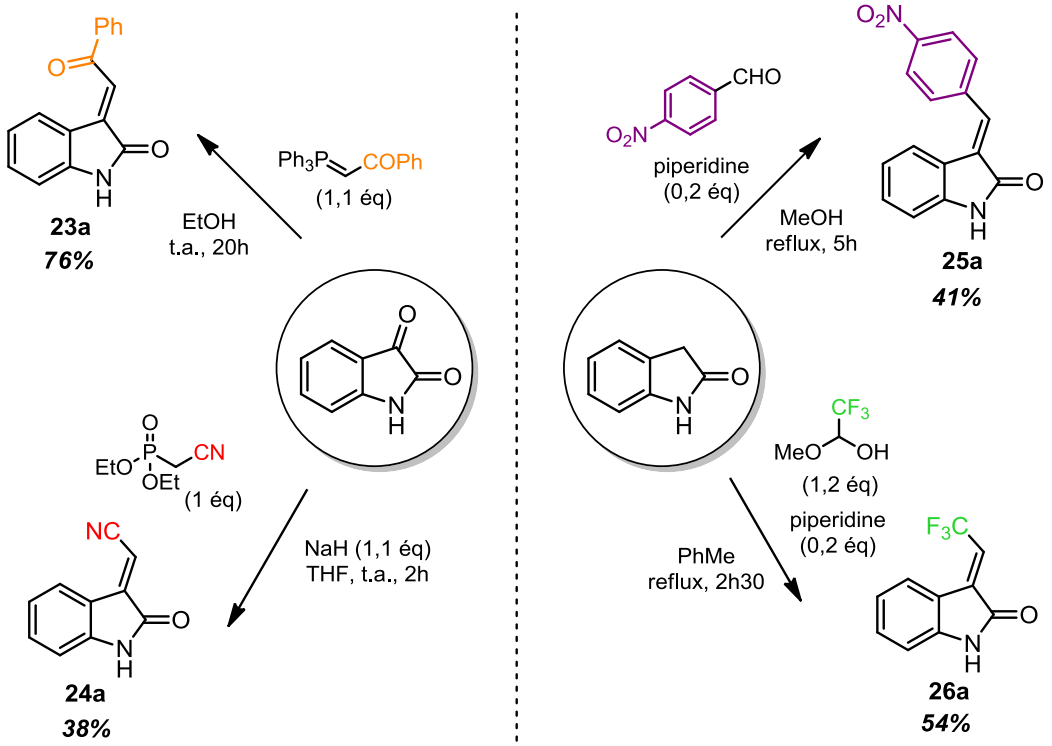
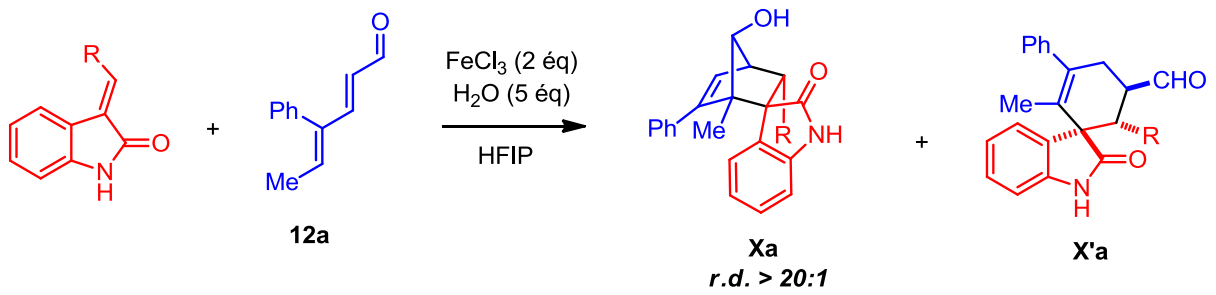


Schéma 96 : Synthèse des alkylidènes oxindoles différemment substitués

Les oxindoles **23a** et **24a** sont formés par réaction de Wittig ou de Horner-Wadsworth-Emmons à partir de l'isatine avec des rendements de 38 et 76%. Pour introduire un groupement CF_3 ou *p*-NO_2-phényle, il suffit de réaliser une réaction d'aldolisation-crotonisation à partir des aldéhydes ou hémiacétals correspondants et de l'oxindole. La réaction est sélective en faveur des isomères *E*. Les composés **25a** et **26a** sont obtenus avec des rendements de 41 et 54% respectivement.

Les alkylidènes oxindoles ont ensuite été testés dans la réaction, les résultats sont présentés au tableau 7. Pour une meilleure comparaison, les résultats obtenus avec le groupement ester sont inclus au tableau.

Tableau 7 : Etude de l'influence du groupement porté par l'oxindole



Entrée	R	Conditions	Rdt Xa	Rdt X'a (r.d.)
1	CO_2Et	t.a., 17h	**20a**, 73%	**20'a**, 10% (10:1)
2	CO_2Et	45°C, 17h	**20a**, non observé	**20'a**, 72% (10:1)
3	COPh	t.a., 17h	**27a**, 31%	**27'a**, 41% (> 20:1)
4	COPh	45°C, 17h	dégradation	dégradation
5	CN	45°C, 17h	**28a**, n.d.	**28'a**, n.d.
6	4-NO_2-C_6H_4	45°C, 17h	pas de réaction	pas de réaction
7	CF_3	t.a., 24h	**29a**, 60%	**29'a**, 0%
8	CF_3	45°C, 17h	**29a**, 0%	**29'a**, 87% (> 20:1)
9	CF_3	$FeCl_3.6H_2O$ (2éq), t.a., 17h	**29a**, 40%	**29'a**, 0%

En remplaçant le groupement ester par une cétone, les spirooxindoles **27a** et **27'a** sont obtenus en mélange à température ambiante dans un ratio quasiment de 1:1 (entrée 3). Le composé **27'a** est obtenu avec un excellent rapport diastéréomérique supérieur à 20:1 (entrée 3 *vs* 2). En revanche, nous constatons que les produits se dégradent lorsque la réaction est menée à 45°C (entrée 4). Le groupement cétone a ensuite été remplacé par un groupement nitrile mais dans ce cas, un mélange de composés difficiles à isoler est observé (entrée 5). Lorsque le diénophile est substitué par un groupement *p*-nitro-phényle, aucun produit n'est obtenu puisque la réaction ne fonctionne pas (entrées 6). Finalement, avec un groupement CF_3, nous parvenons à avoir des réactions totalement sélectives : après 24h à température ambiante, seul le composé **29a** est isolé avec 60% de rendement et après 17h à 45°C, seul le composé **29'a** est obtenu avec 87% de rendement et un excellent rapport diastéréomérique supérieur à 20:1 (entrées 7 et 8).

Nous avons ensuite testé la réaction en remplaçant le système $FeCl_3/H_2O$ par le catalyseur $FeCl_3.6H_2O$ (entrée 9). Ce promoteur est moins efficace puisque le produit **29a** est obtenu avec 40% de rendement seulement (contre 60%).

Au cours de cette série d'optimisation, nous avons remarqué que le spirooxindole **29'a** était peu stable et qu'il était préférable de l'isoler sous forme d'alcool. Nous avons montré qu'il était possible de l'engager directement dans l'étape de réduction sans purification après la séquence domino. La réduction s'effectue en présence de $NaBH_4$ pendant 1h30 dans le HFIP pour conduire à l'alcool **30a** avec 86% de rendement sur les deux étapes (schéma 97). Ce résultat étant similaire à celui obtenu pour la formation de l'aldéhyde seul (87% de rendement contre 86%) on peut en conclure que l'étape de réduction est quantitative.

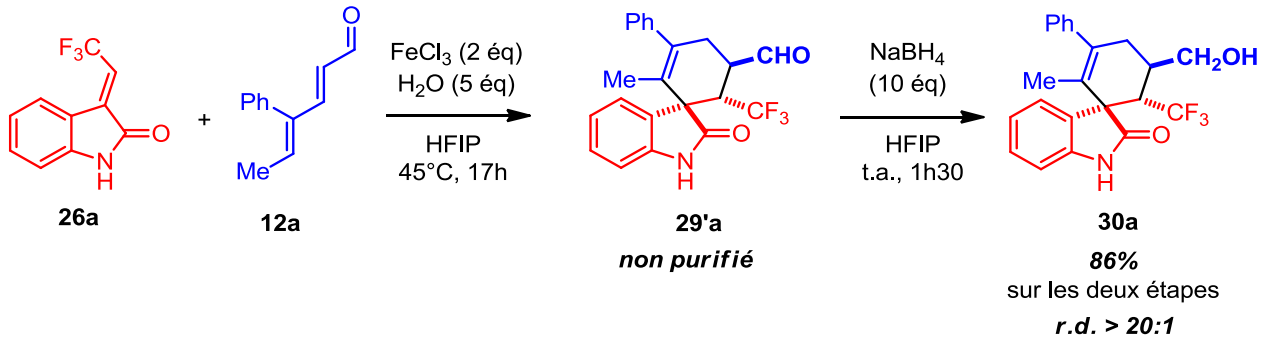
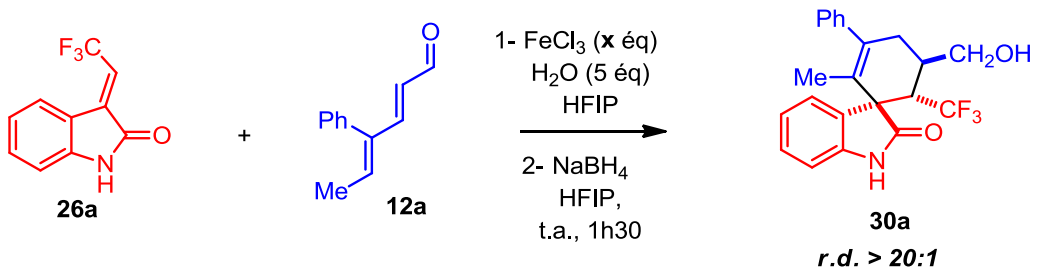


*Schéma 97 : Réduction du spirooxindole **29'a***

Finalement, deux essais dans des conditions catalytiques ont été réalisés, l'un avec 0,5 équivalent de $FeCl_3$ et l'autre avec 0,2 équivalent (tableau 8). La réaction fonctionne dans les deux cas mais l'alcool **30a** est obtenu avec des rendements plus faibles (entrée 2 et 3 *vs* entrée 1).

*Tableau 8 : Formation du spirooxindole **30a** dans des conditions catalytiques*



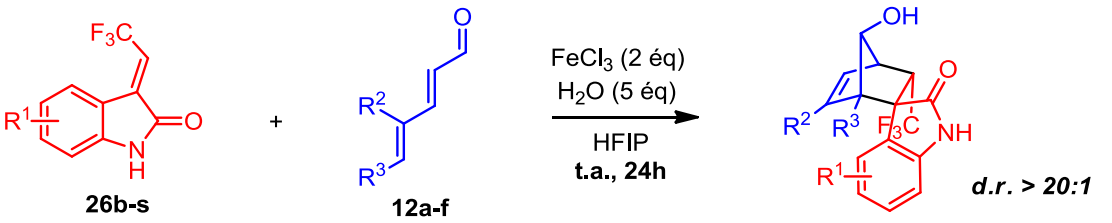
Entrée	Acide	Conditions	Rendement 30a
1	$FeCl_3$ (2 éq)	45°C, 17h	86%
2	$FeCl_3$ (0,5 éq)	45°C, 17h	61%
3	$FeCl_3$ (0,2 éq)	60°C, 48h	43%

Après avoir identifié les conditions permettant d'obtenir les meilleurs résultats, nous nous sommes tournés vers l'étude du champ d'application des deux réactions en travaillant avec des alkylidènes oxindoles substitués par un groupement CF_3.

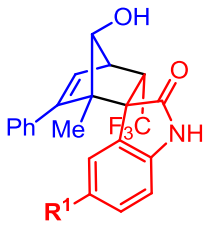
2. Etude du champ d'application des deux réactions

a- Etude du champ d'application de la réaction à température ambiante

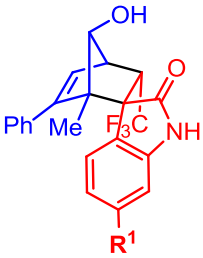
La transformation est effectuée en présence du système $FeCl_3/H_2O$ dans le HFIP à température ambiante pendant 24h. Des oxindoles et des diénals différemment substitués ont été engagés afin d'évaluer leur influence sur la réaction (schéma 98).



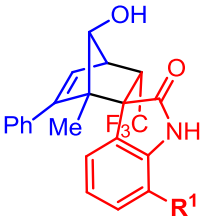
Variation de la substitution sur l'oxindole



29	R^1	Rdt
29b	F	76%
29c	Cl	72%
29d	Br	66%
29e	I	45%
29f	CF_3	68%
29g	Me	67%
29h	OMe	77%

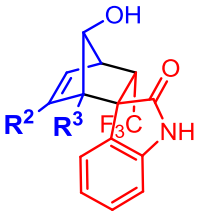


29	R^1	Rdt
29i	F	62%
29j	Cl	62%
29k	Br	70%
29l	CO_2Me	75%



29	R^1	Rdt
29m	F	64%
29n	Cl	62%

Variation de la substitution sur le diénal



29	R^2	R^3	Rdt
29o	Ph	Et	72%
29p	Ph	*i*Bu	47%
29q	Me	Ph	76%
29r	Me	Me	50%
29s	Me	Et	85%

Schéma 98 : Etude du champ d'application de la réaction à température ambiante

D'après les 13 exemples décrits, on remarque que la position et la nature du groupement porté par l'oxindole n'affecte pas l'efficacité de la réaction. Les spirooxindoles substitués en position 5 par des halogènes ou des groupements donneurs sont obtenus avec de très bons rendements entre 66 et 77% (composés **29b** à **29d** et **29f** à **29h**). Dans le cas du composé **29e** substitué par un iode, un rendement de 45% est obtenu en raison d'une faible solubilité du substrat dans le HFIP. Lorsque les alkylidènes oxindoles sont substitués en position 6 ou 7, les produits correspondants sont également isolés avec de très bons rendements, entre 62 et 75% (composés **29i** à **29n**).

Les résultats sont un peu plus mitigés lorsqu'on fait varier les groupements portés par le diénal. Les composés **29o**, **29q** et **29s** possédant un groupement éthyle ou phényle en R^3 sont obtenus avec d'excellents rendements, entre 72 et 85%. En revanche, lorsque ce groupement est un isobutyle, le produit est obtenu avec un rendement moyen de 47% (composé **29p**). Il en est de même dans le cas du spirooxindole **29r** substitué par deux méthyles.
Le développement de cette réaction nous a permis d'obtenir 19 spirooxindoles pontés avec de très bons rendements et sous la forme d'un seul diastéréomère.

La structure ainsi que la configuration relative du composé **29c** ont pu être confirmées à l'aide d'une analyse par diffraction des rayons X (figure 15).

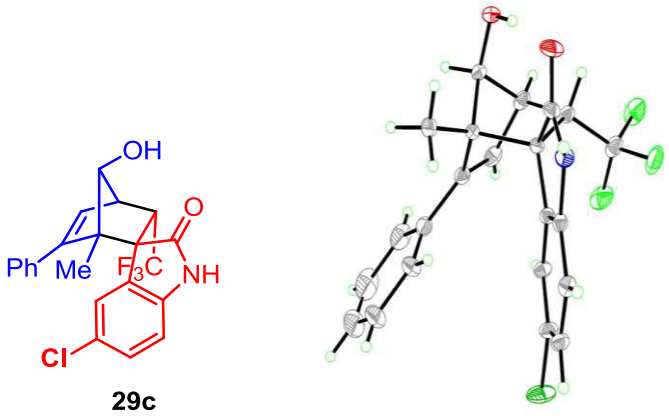
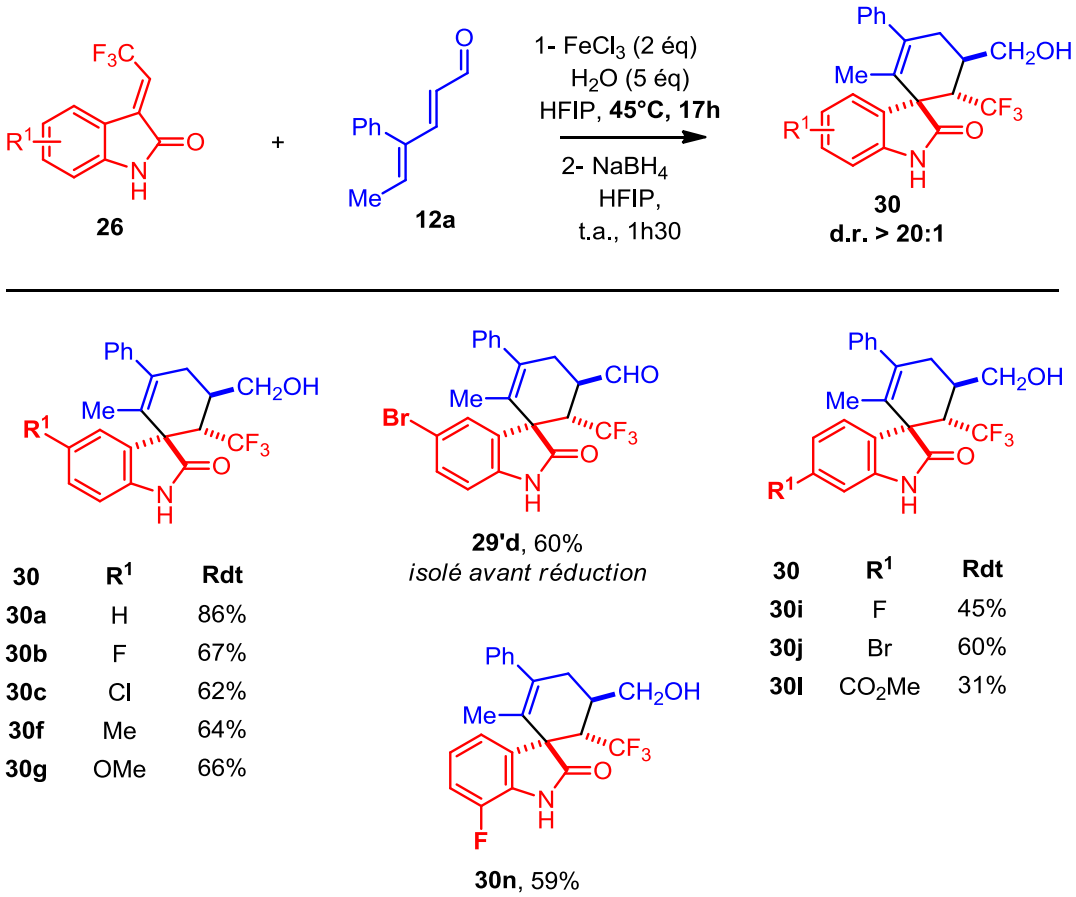


*Figure 15 : Structure RX du composé **29c***

b- Etude du champ d'application de la réaction à 45°C

La deuxième réaction est menée à 45°C pendant 17h et permet de former des spirooxindoles fusionnés à des cycles à 6 chainons et possèdant une fonction aldéhyde. Ces derniers sont ensuite réduits pour être isolés sous forme d'alcools, plus stables. Pour chaque composé, le rendement est donné sur les deux étapes (schéma 99).



30	R^1	Rdt
30a	H	86%
30b	F	67%
30c	Cl	62%
30f	Me	64%
30g	OMe	66%

30	R^1	Rdt
30i	F	45%
30j	Br	60%
30l	CO_2Me	31%

Schéma 99 : Etude du champ d'application de la seconde réaction

Comme dans le cas des spirooxindoles pontés, les 10 produits sont globalement obtenus avec de bons rendements et sous la forme d'un seul diastéréomère. Les produits substitués en position 5 par un halogène ou par un groupement donneur sont isolés avec des rendements entre 60 et 67%. Le produit **29'd** substitué par un atome de brome est isolé avant réduction.
Une substitution en position 6 fournit les produits avec des rendements plus faibles. Le spirooxindole **30l** possédant un groupement ester est d'ailleurs obtenu avec un rendement de 31%. Finalement, lorsqu'un fluor est placé en position 7, le produit est obtenu avec 59% de rendement.

La structure ainsi que la configuration relative du composé **30b** ont pu être confirmées à l'aide d'une analyse par diffraction des rayons X (figure 16).

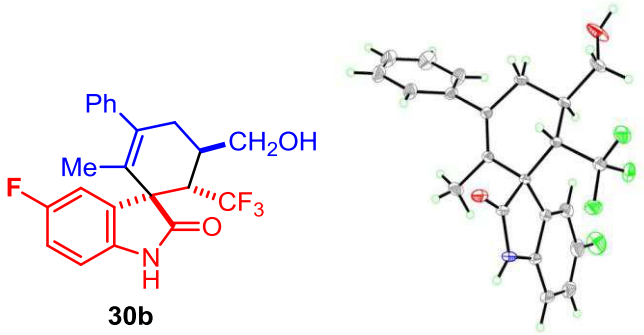


*Figure 16 : Structure RX du composé **30b***

3. Aspects mécanistiques

a- Formation du cyclopentadiénol

Le mécanisme de formation des spirooxindoles passe par une étape clé de cycloaddition [4+2] (schéma 100). Pour qu'elle ait lieu, il faut tout d'abord que le cyclopentadiénol puisse se former.

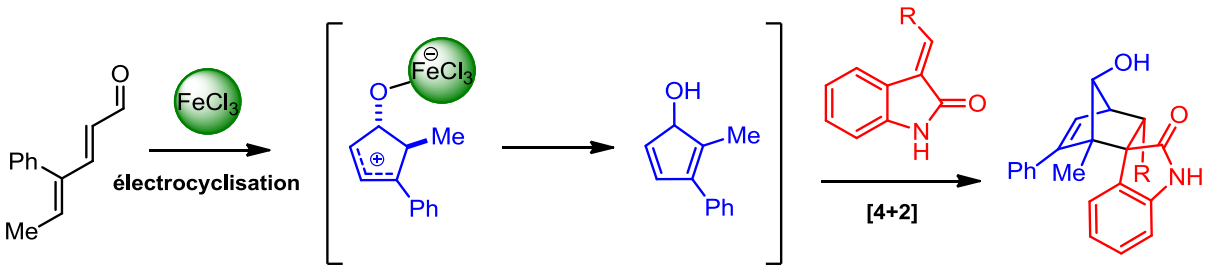


Schéma 100 : Rappel du mécanisme postulé

Nous avons donc réalisé des calculs DFT afin de comprendre et rationaliser sa formation. D'après ce que nous montre l'expérience, la réaction fonctionne beaucoup mieux en présence d'eau donc nous avons cherché à comprendre son rôle.

Le mécanisme a été étudié à partir du 4-méthylhexa-2,4-diénal **12e** et tout d'abord en l'absence d'eau. Les énergies de chaque intermédiaire ont été calculées et sont reportées à la figure 17.

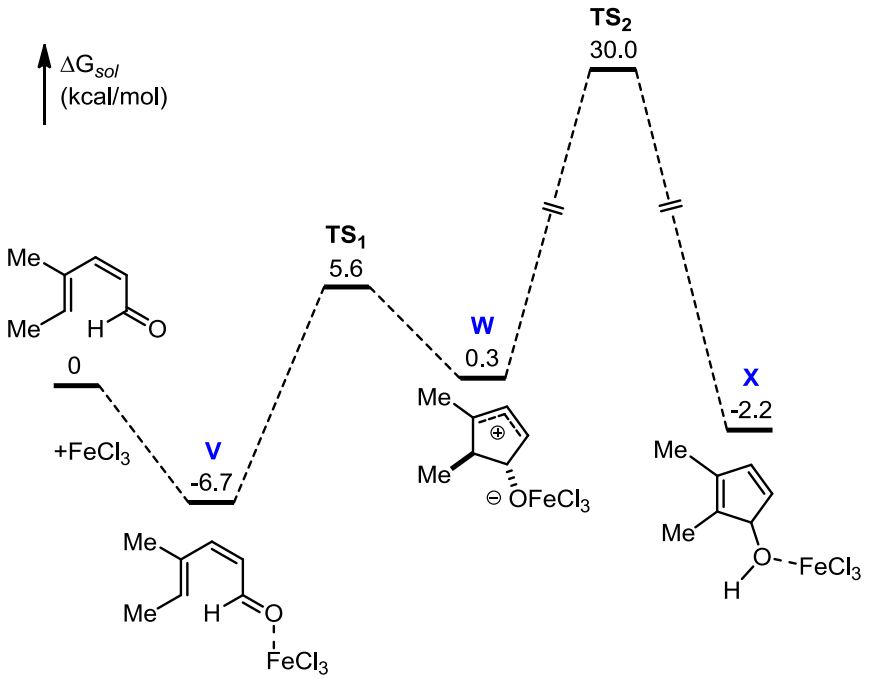


Figure 17 : Profil énergétique du mécanisme en l'absence d'eau

Dans un premier temps, le $FeCl_3$ se coordine au (2*Z*,4*E*)-4-méthylhexa-2,4-diénal qui est obtenu après isomérisation de la double liaison de l'isomère (2*E*,4*E*) correspondant. Un processus similaire a déjà été décrit dans une cyclisation d'iso-Nazarov activée par $FeCl_3$.[100] Cette étape conduit au complexe **V** avec une variation exergonique d'enthalpie libre de 6,7 kcal/mol. Ce complexe subit ensuite une réaction d'électrocyclisation 4π pour former l'intermédiaire **W** *via* l'état de transition **TS1** (figure 18). L'énergie d'activation de cette étape est de 12,3 kcal/mol.

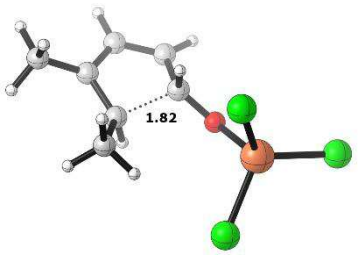


*Figure 18 : Etat de transition **TS1***

L'intermédiaire **W** évoluerait ensuite vers le cyclopentadiénol **X** selon un mécanisme concerté. Les calculs montrent qu'une énergie d'activation de 29,7 kcal/mol est nécessaire. La

[100] C. Kuroda, H. Koshio, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 962

haute barrière d'énergie serait expliquée par la formation de l'état de transition **TS2** dans lequel le transfert de proton s'effectue à partir d'un cycle tendu à 4 chainons (figure 19). La liaison C-H qui se rompt est de 1,33 Å alors que la liaison O-H qui se crée est de 1,38 Å. Cela expliquerait ainsi pourquoi des rendements plus faibles sont obtenus dans des solvants anhydres.

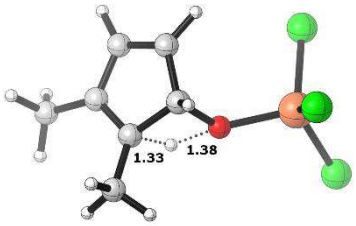


*Figure 19 : Etat de transition **TS2***

Compte tenu de la capacité de l'eau à servir de navette à protons dans des processus catalytiques, nous avons supposé que l'addition d'une molécule d'eau pouvait conduire à un état de transition à 6 chainons énergétiquement plus stable (structure **Y**, figure 20).

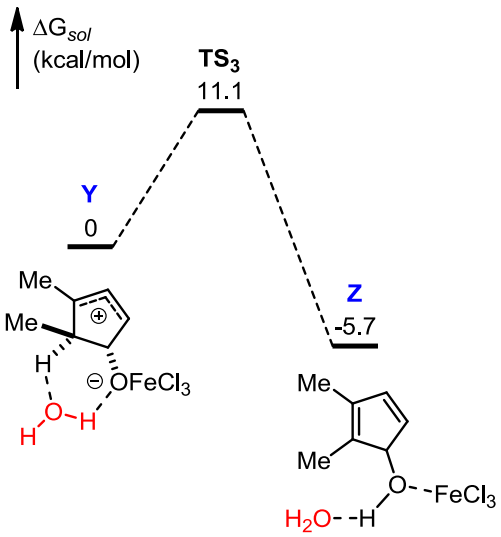


Figure 20 : Profil énergétique du mécanisme en présence d'eau

Le cyclopentadiénol de structure **Z** pourrait ainsi être formé à partir de **Y** *via* l'état de transition **TS3** (figure 21).

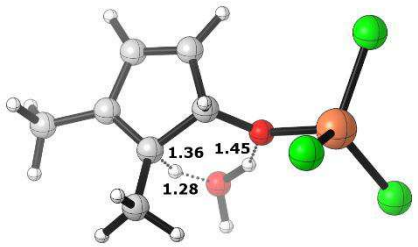


*Figure 21 : Etat de transition **TS3***

Dans cet état de transition, l'atome d'hydrogène au pied du carbone est transféré à la molécule d'eau (H-O = 1,28 Å) alors que l'atome d'hydrogène de la molécule d'eau est transféré à l'atome d'oxygène du cyclopentane (H-O = 1,45 Å). Ce transfert [1,3] de proton est assisté par une molécule d'eau et requiert une énergie d'activation plus faible que dans le cas du processus sans eau. Le cyclopentadiénol **Z** serait ainsi formé via **TS3** pour réagir ensuite en tant que diène dans une cycloaddition [4+2] avec des alkylidènes oxindoles.
L'eau joue donc un rôle essentiel et assure le bon déroulement de cette réaction.

b- Explication de la diastéréosélectivité de la cycloaddition [4+2] : modèle de Cieplak

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de Diels Alder s'effectue entre le cyclopentadiénol généré *in situ* et la double liaison C-C de l'alkylidène oxindole (schéma 101). Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour expliquer l'excellente diastéréosélectivité et régiosélectivité de la réaction.
- Tout d'abord, nous constatons que le composé endo est formé de façon exclusive.
- La valeur des coefficients des orbitales frontières du diène et du diénophile permet de conduire à la formation d'un seul régioisomère.

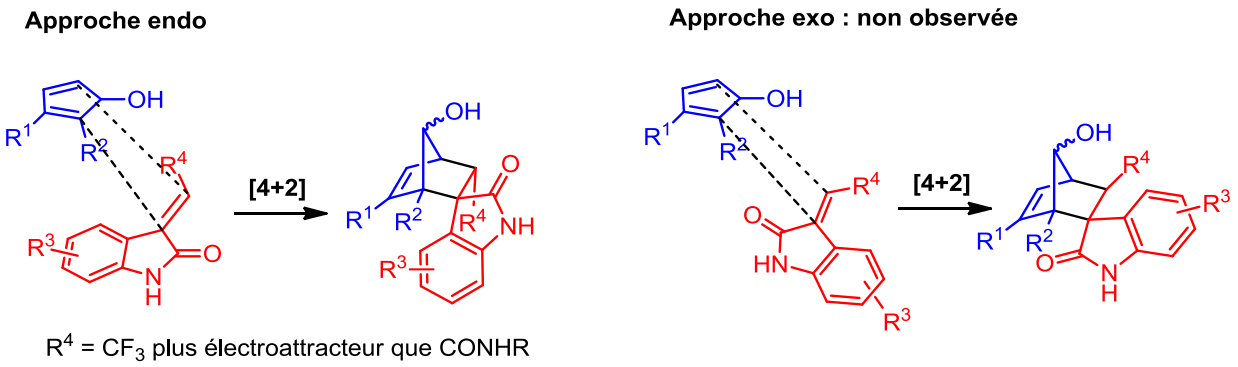


Schéma 101 : Approche endo vs exo

Ces paramètres sont valables dans la plupart des réactions de Diels Alder mais à ce stade, il reste encore un paramètre à détailler pour expliquer la diastéréosélectivité totale de la réaction. Effectivement, puisque le cyclopentadiénol possède un centre stéréogène, deux épimères pourraient être formés or, nous n'en observons qu'un seul (schéma 102).

Même s'il reste encore controversé pour ce type de réaction, le modèle de Cieplak permet d'expliquer cette sélectivité.[101] Il stipule qu'il existe une stabilisation de l'état de transition par hyperconjugaison entre les orbitales σ des liaisons antipériplanaires et les orbitales σ^* des nouvelles liaisons créées. Ce modèle prédit que l'addition s'effectuera en *anti* de la liaison la plus σ donneur (liaison C-C ou C-H) et donc en *syn* de la liaison C-O. Le diénophile s'approche donc du même coté que le groupement OH.

[101] A. S. Cieplak, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265

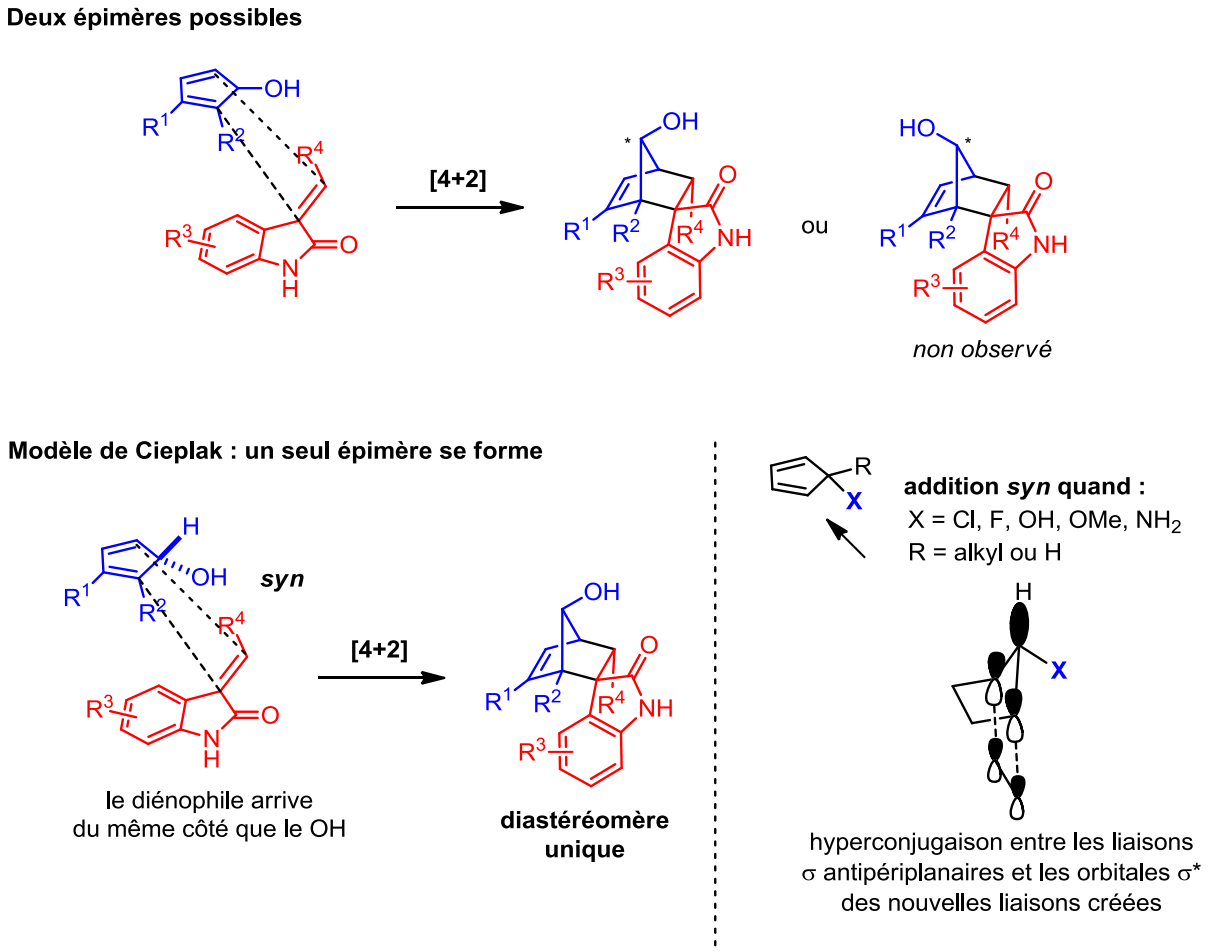


Schéma 102 : Explication du modèle de Cieplak

c- Formation du deuxième spirooxindole

Au cours de la transformation, nous avons constaté qu'un deuxième spirooxindole se forme lorsque le milieu réactionnel est chauffé. Il est directement issu de l'ouverture du composé ponté. Pour comprendre comment et pourquoi, quelques expériences supplémentaires ont été réalisées.

Tout d'abord, pour confirmer l'implication d'un promoteur autre que le chauffage dans le mécanisme, le composé **20a** est mis à réagir dans les conditions réactionnelles en l'absence de $FeCl_3$ (schéma 103). A l'issue de cet essai, aucun produit n'est formé et le substrat est récupéré. Le chauffage ne suffit donc pas à réaliser la coupure de la liaison C-C.

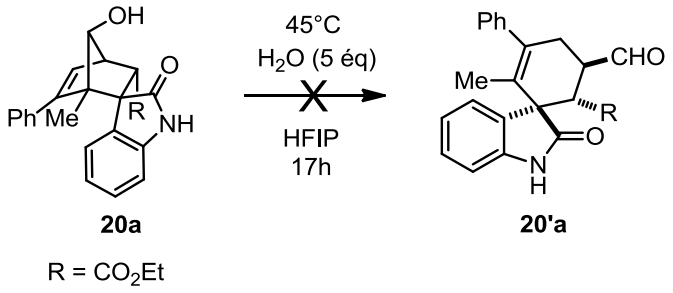


Schéma 103 : Réaction à 45°C conduite en l'absence de $FeCl_3$

Nous avons ensuite fait réagir ce même substrat en présence du système $FeCl_3/H_2O$ ou $TfOH/H_2O$ à température ambiante (schéma 104). En présence de $FeCl_3$, le spirooxindole **20'a** est obtenu avec 45% de rendement alors qu'il est obtenu avec 15% de rendement en présence de TfOH.

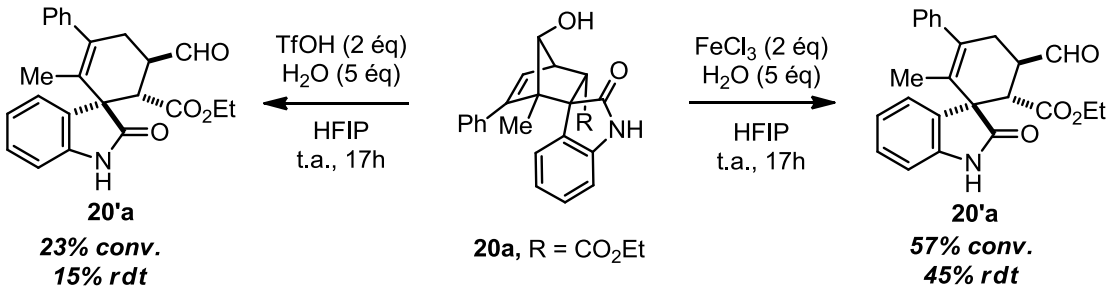


*Schéma 104 : Deux systèmes testés pour la formation de **20'a***

Nous avons ainsi postulé le mécanisme présenté au schéma 105. La première étape est une protonation de la double liaison pour conduire à un carbocation intermédiaire. Un acide de Brønsted est donc nécessaire pour le déroulement de cette étape et nous pensons qu'une petite quantité de HCl peut être formée dans le cas du système $FeCl_3/H_2O$. La liaison adjacente au carbocation pourrait se rompre générant ainsi l'ouverture du pont avec formation d'une fonction aldéhyde. Le mécanisme pourrait s'effectuer en deux étapes ou de façon concertée.

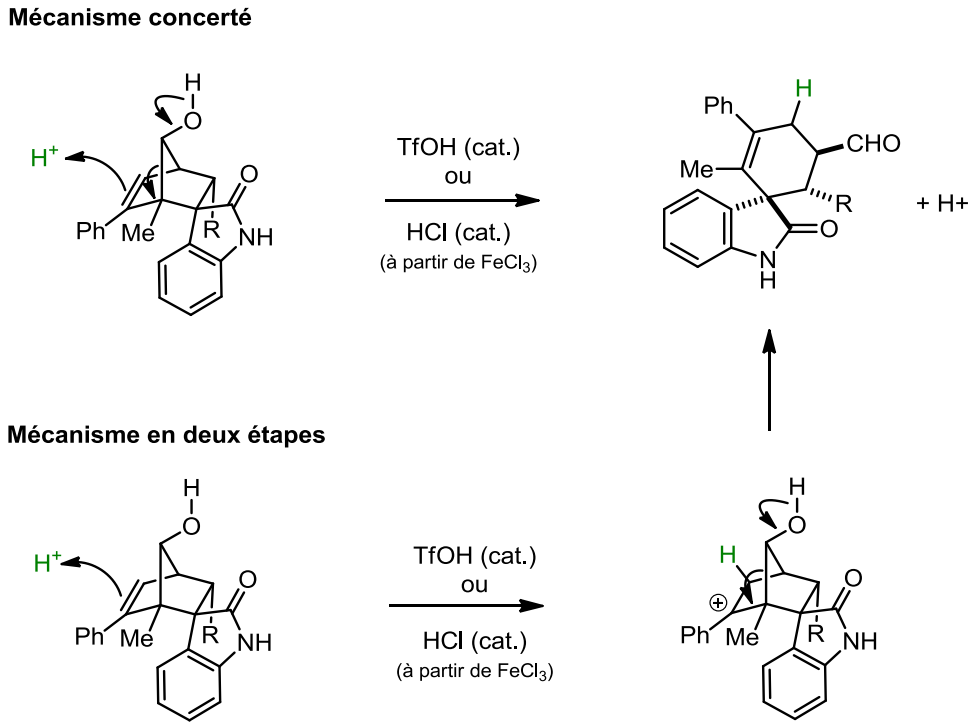


Schéma 105 : Mécanisme postulé pour la formation du deuxième spirooxondole

4. Conclusion

Pour conclure, nous avons réussi à développer deux nouveaux processus domino pour la synthèse de spirooxindoles. Des motifs structuralement différents sont obtenus en modifiant uniquement la température de réaction. La première séquence domino permet de former des spirooxindoles pontés avec la création de 2 cycles, 3 nouvelles liaisons et 5 centres stéréogènes. Les rendements sont très bons et varient entre 45 et 85%. La seconde séquence permet d'obtenir des spirooxindoles fusionnés à un cyclohexane avec la formation d'un cycle, 2 liaisons et 3 centres stéréogènes. Les rendements sont bons et varient entre 31 et 86%. Dans les deux cas, les processus sont totalement régio et diastéréo- sélectifs.

Nous avons également montré qu'un nouvel intermédiaire de type cyclopentadiénol pouvait être formé au cours de la cyclisation d'iso-Nazarov puis piégé dans une réaction de cycloaddition. L'eau facilite la formation de cet intermédiaire qui n'avait jamais été piégé auparavant. Une nouvelle voie peut ainsi être ajoutée au mécanisme général de la réaction (schéma 106).

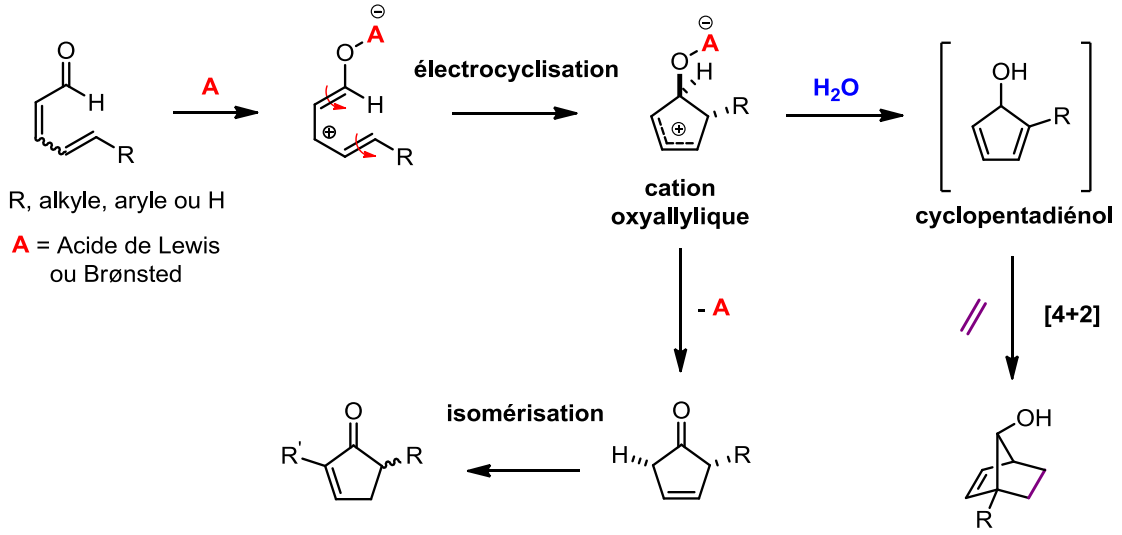


Schéma 106 : Ajout d'une nouvelle voie au mécanisme de la cyclisation d'iso-Nazarov

Toujours dans l'objectif de synthétiser de nouvelles architectures complexes à partir de la cyclisation d'iso-Nazarov, nous avons poursuivi nos recherches en travaillant avec de nouveaux substrats.

CHAPITRE 4

Une nouvelle séquence domino pour la synthèse de composés hexacycliques fusionnés

<u>Chap. 4</u> : Une nouvelle séquence domino pour la synthèse de composés hexacycliques fusionnés

I. Vers une nouvelle séquence domino

1. Le choix du substrat

Après avoir fait réagir des substrats de type indole dans une réaction de cycloaddition (3+2) (cf chapitre 2) et des alkylidènes oxindoles dans une réaction de Diels-Alder (cf chapitre 3), nous avons décidé de travailler avec un autre type de substrat pour comprendre davantage la réactivité des intermédiaires de la cyclisation d'iso-Nazarov. Les cétones ou les imines cycliques insaturées présentées à la figure 22 peuvent jouer le rôle de partenaire à 4 atomes et peuvent être engagées dans plusieurs types de cycloaddition.

Figure 22 : Nouveaux substrats envisagés

Dans notre cas, plusieurs chemins réactionnels pourraient alors être envisagés. Le cation oxyallylique pourrait réagir dans une cycloaddition (4+3) et le cyclopentadiénol pourrait réagir dans une cycloaddition [4+2] (schéma 107).

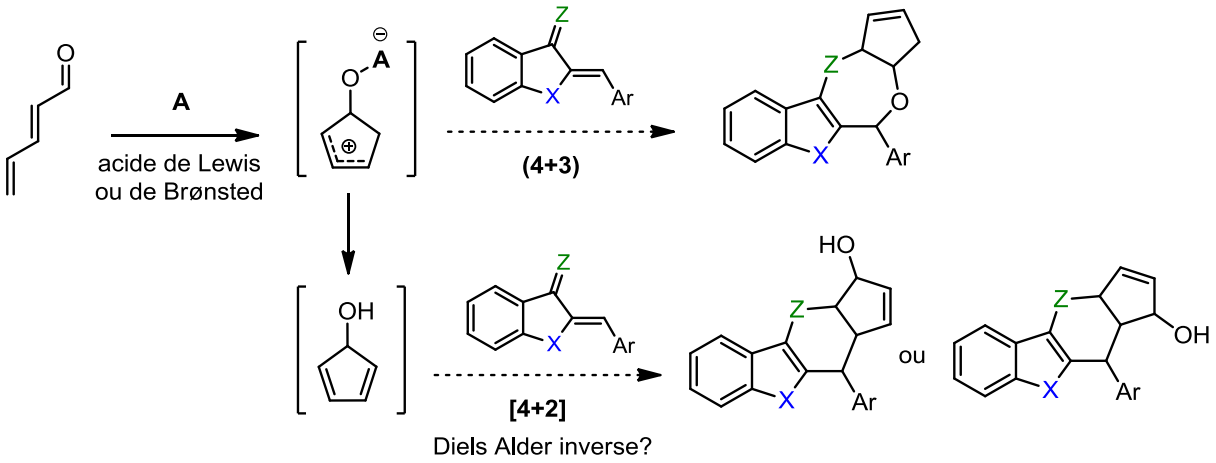


Schéma 107 : Objectif du projet

Ces substrats ont d'ailleurs été employés dans diverses réactions de cycloaddition qu'il est question de décrire dans la suite de ce manuscrit. Les exemples choisis ont été développés récemment.

2. Etat de l'art

a- Exemples à partir de cétones et d'imines α,β insaturées dérivées de benzofuran-3-ones

En 2015, l'équipe de Cheng développe une synthèse de composés tricycliques incorporant un motif benzofurane à partir d'aurones.[102] Leur stratégie repose sur une réaction de cycloaddition [4+2] avec des allénoates catalysée par l'amine tertiaire $(DHQD)_2AQN$ (schéma 108). Deux isomères sont obtenus en mélange avec des ratios variant entre 1:1 et 6:1. Dans la plupart des cas, le composé majoritaire est celui dont la double liaison est exocyclique.

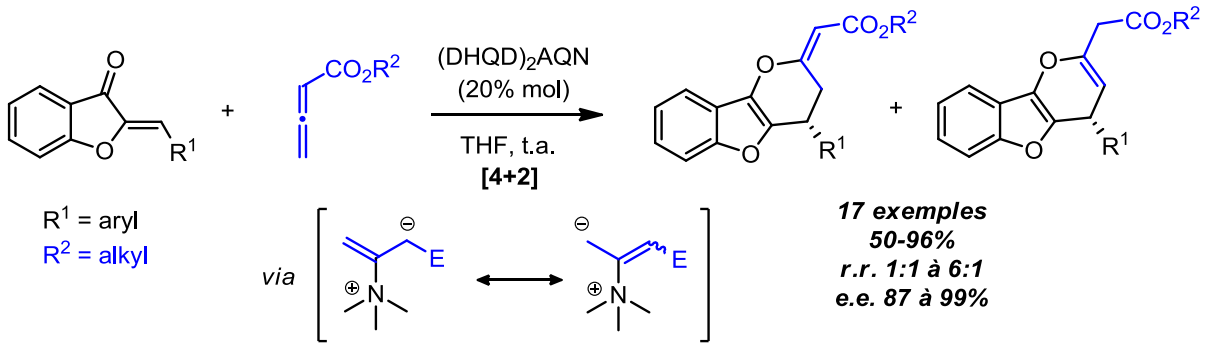


Schéma 108 : Réaction de cycloaddition [4+2] à partir d'aurones

Une autre méthode pour la formation de cycles à 6 chainons a été décrite par l'équipe de Zhao.[103] Cette réaction d'aza Diels-Alder met en jeu des imines insaturées dérivées d'aurones et des chloroaldéhydes en présence de carbènes hétérocycliques (schéma 109). Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements et un excellent niveau d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité.

[102] F. Wang, C. Luo, Y.-Y. Shen, Z.-D. Wang, X. Li, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 33
[103] Z.-Q. Rong, M. Wang, C. H. E. Chow, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9483

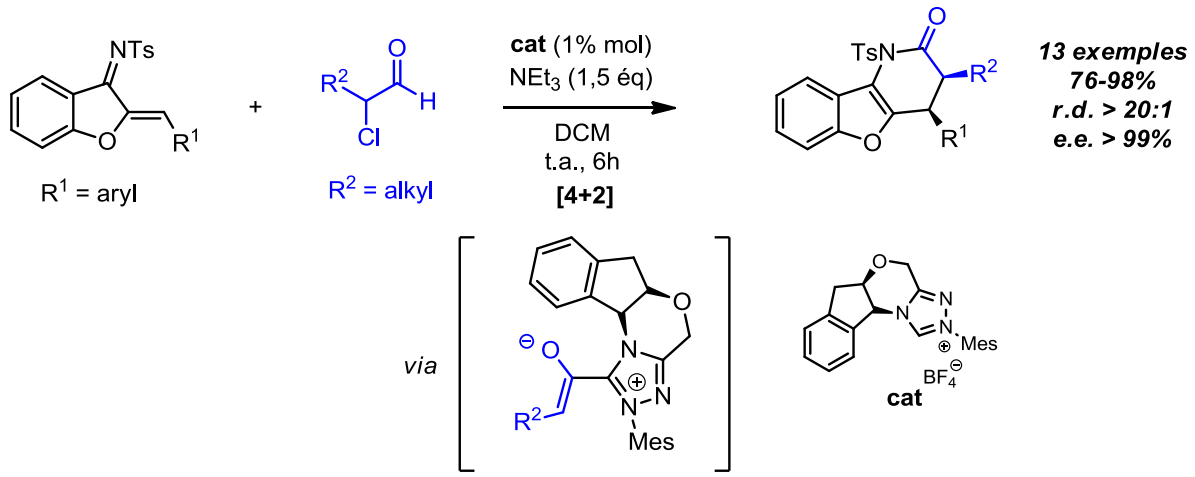


Schéma 109 : Réaction d'aza Diels-Alder à partir d'imines insaturées dérivées d'aurones

Le groupe de Huang parvient à synthétiser des cycles à 7 chainons grâce à une réaction domino catalysée par une phosphine.[104] Les substrats employés sont des azadiènes dérivés d'aurones (les mêmes qu'au schéma précédent) et des carbonates de Morita Baylis Hillman (MBH). Les tricycles sont obtenus avec de très bons rendements (schéma 110).

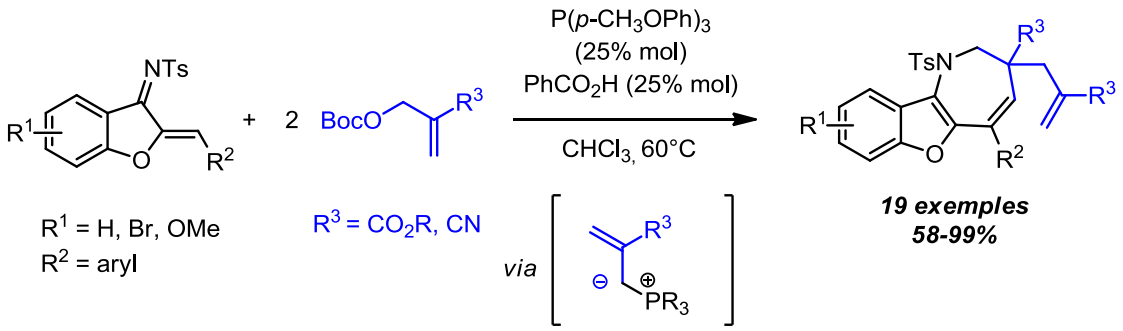


Schéma 110 : Formation de cycles à 7 chainons par une séquence domino catalysée par une phosphine

En 2017, Lu reporte une réaction de cycloaddition (4+4) à partir d'azadiènes dérivées d'aurones et de cétones alléniques (schéma 111).[105] La réaction est catalysée par une phosphine chirale et permet de former exclusivement des cycles à 8 chainons. Les polycycles sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

[104] J. Chen, Y. Huang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5609
[105] H. Ni, X. Tang, W. Zheng, W. Yao, N. Ullah, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14222

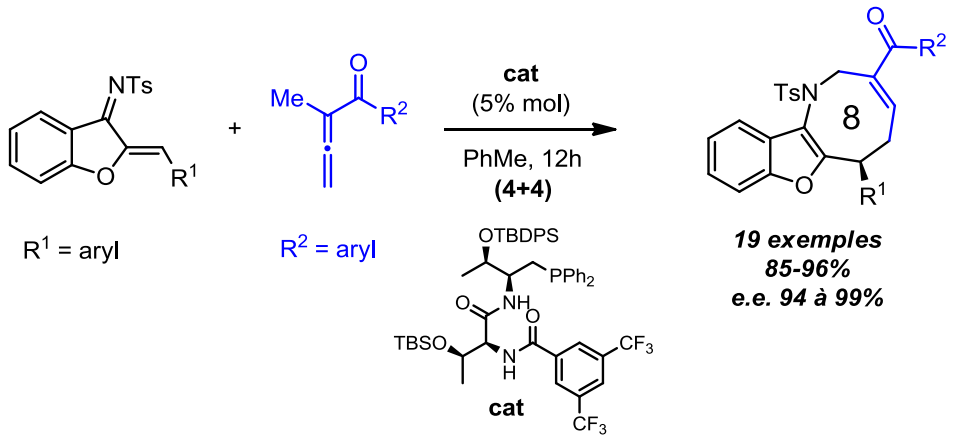


Schéma 111 : Synthèse de cycles à 8 chainons par cycloaddition (4+4)

Toujours à partir du même substrat, l'équipe de Zhao développe une séquence domino catalysée par un complexe de palladium pour obtenir des cycles à 9 chainons (schéma 112).[106] Le mécanisme passe par la formation d'un complexe π allylique à partir de carbonates de vinyléthylène. Les composés sont obtenus avec d'excellents rendements entre 70 et 97%.

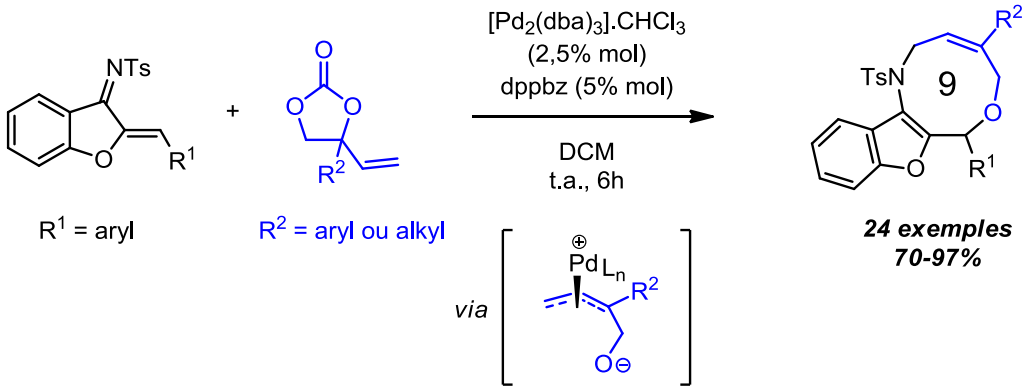


Schéma 112 : Formation de cycles à 9 chainons par cycloaddition (5+4)

Le groupe a par la suite étendue cette stratégie à la formation de cycles à 10 chainons en travaillant avec des oxétanes vinyliques (schéma 113).[107]

[106] L.-C. Yang, Z.-Q. Rong, Y.-N. Wang, Z. Yin Tan, M. Wang, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2927; Z.-Q. Rong, L.-C. Yang, S. Liu, Z. Yu, Y.-N. Wang, Z. Y. Tan, R.-Z. Huang, Y. Lan, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15304

[107] Y.-N. Wang, L.-C. Yang, Z.-Q. Rong, T.-L. Liu, R. Liu, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1596

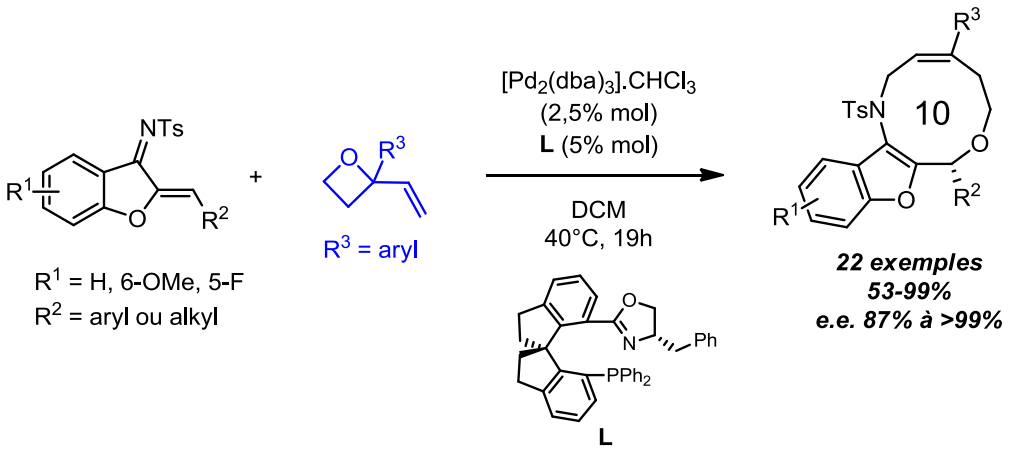


Schéma 113 : Formation de cycles à 10 chainons par cycloaddition (6+4)

b- Exemples à partir de cétones et d'imines α,β insaturées dérivées d'indolin-3-ones

L'utilisation de ce type de substrat est moins développée qu'avec les dérivés de benzofuran-3-ones, seulement quelques exemples ont été décrits.

En 2016, le groupe de Han reporte une réaction d'oxa Diels-Alder inverse par aminocatalyse pour former des composés contenant un motif indole fusionné à un cycle hydropyrane.[108] Leur stratégie consiste à faire réagir des 2-alkylidènes oxindoles en présence d'aldéhydes linéaires et du catalyseur d'Hayashi-Jørgensen (schéma 114). Le mécanisme passe par la formation d'une énamine qui joue ensuite le rôle de diénophile dans une réaction de cycloaddition [4+2] à demande inverse. La fonction alcool des produits est ensuite réduite pour conduire aux hydropyranes avec de très bons rendements et un très bon niveau d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité.

[108] L. Yang, W. Huang, X.-H. He, M.-C. Yang, X. Li, G. He, C. Peng, B. Hana, *Adv. Synth. Catal*. **2016**, *358*, 2970

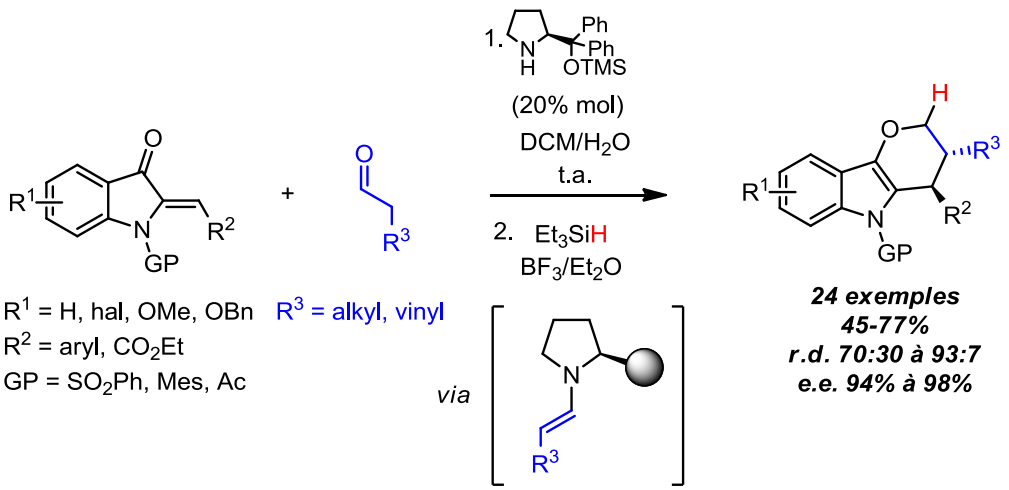


Schéma 114 : Synthèse d'indoles fusionnés à un cycle hydropyranique

En 2017, lorsque le groupe de Lu a développé sa stratégie de synthèse de cycles à 8 chainons à partir de dérivés d'aurones, il a également étendu sa méthodologie à des azadiènes dérivés d'indolin-3-ones.[105] Comme pour les dérivés oxygénés, les composés sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (schéma 115).

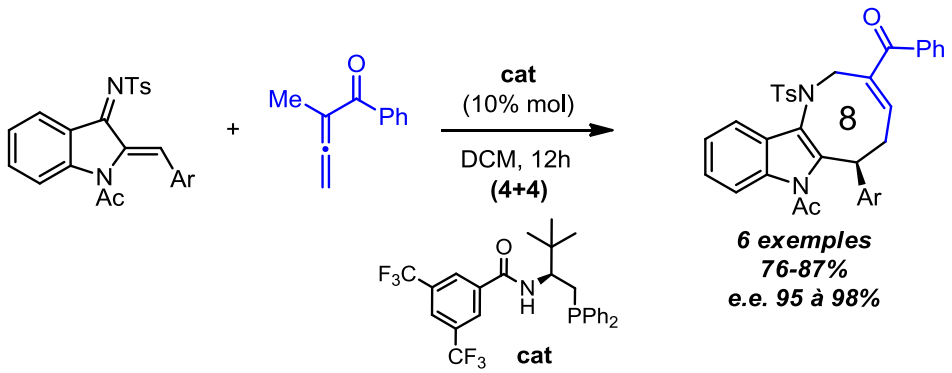


Schéma 115 : Synthèse de cycles à 8 chainons par cycloaddition (4+4) à partir d'azadiènes dérivés d'indolin-3-ones

c- Exemples à partir de cétones α,β insaturées dérivées de benzothiophèn-3-ones

Le groupe de Meng a développé plusieurs exemples sur l'utilisation de cétones α,β insaturées dérivées de benzothiophèn-3-ones dans des réactions de cycloaddition. En 2017, le groupe reporte la synthèse de composés tricycliques incorporant un cycle à 7 chainons à partir

d'ylures de soufre dérivés de crotonates (schéma 116).[109] La séquence domino est efficace, les composés sont obtenus avec de très bons rendements entre 66 et 96%.

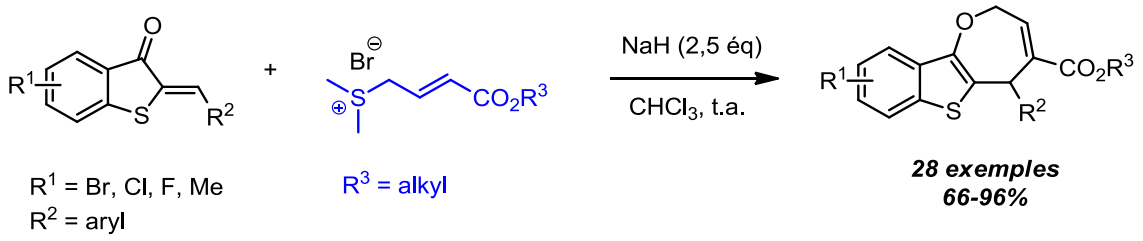


Schéma 116 : Synthèse de cycles à 7 chainons à partir de thioaurones

La même année, le groupe décrit la formation de plusieurs types de polycycles grâce à une séquence domino catalysée par une phosphine à partir de carbonates de MBH.[110] En fonction des conditions réactionnelles, les auteurs obtiennent des cycles à 6 ou 7 chainons (schéma 117, *Eq 1 et 2*) ou bien des polycycles pontés (schéma 117, *Eq 3*). Cette séquence est semblable à celle décrite au schéma 110. Les composés sont obtenus avec de bons rendements.

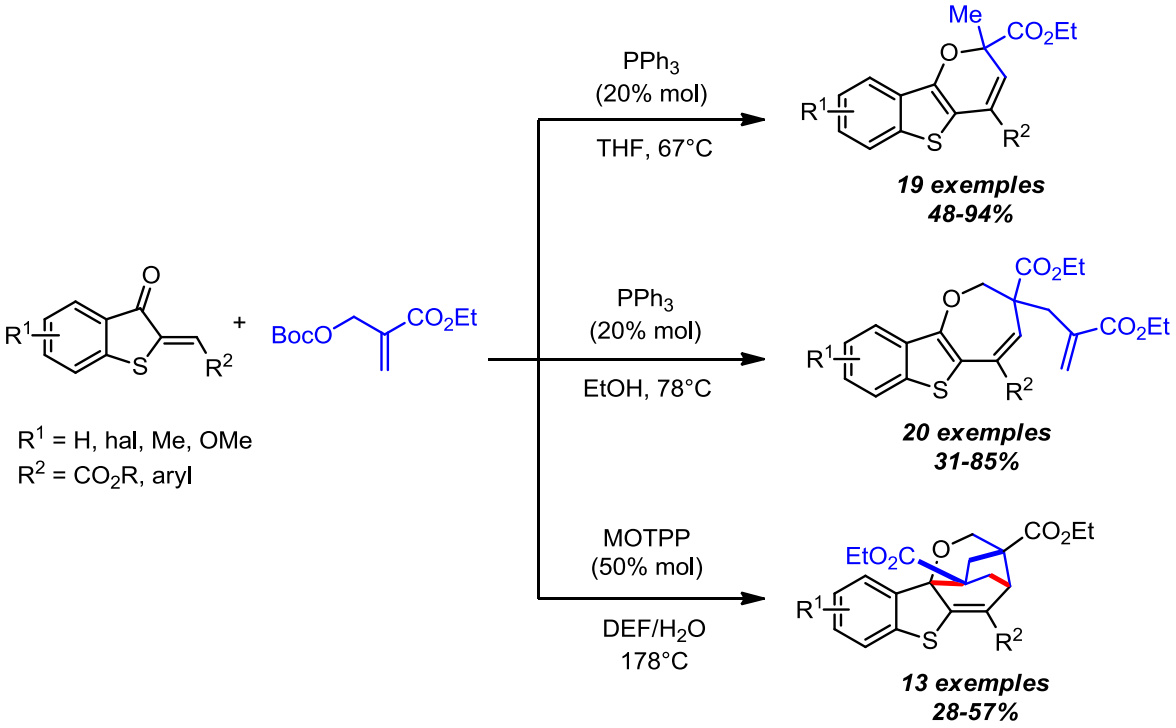


Schéma 117 : Formation de plusieurs types de composés polycycliques

[109] Y. Zhang, A. Yu, J. Jia, S. Ma, K. Li, Y. Wei, X. Meng, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10672
[110] J. Jia, A. Yu, S. Ma, Y. Zhang, K. Li, X. Meng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6084

En 2018, l'équipe de Meng s'intéresse désormais à l'utilisation d'allénoates pour former des cycles à 7 chainons pontés (schéma 118).[111] Le mécanisme passe par la formation d'un intermédiaire tricyclique qui subit ensuite une réaction de Michael intramoléculaire. En l'absence du groupement hydroxy, les auteurs parviennent à isoler l'intermédiaire tricyclique dont la structure est proche des molécules obtenues par Cheng (cf schéma 108).

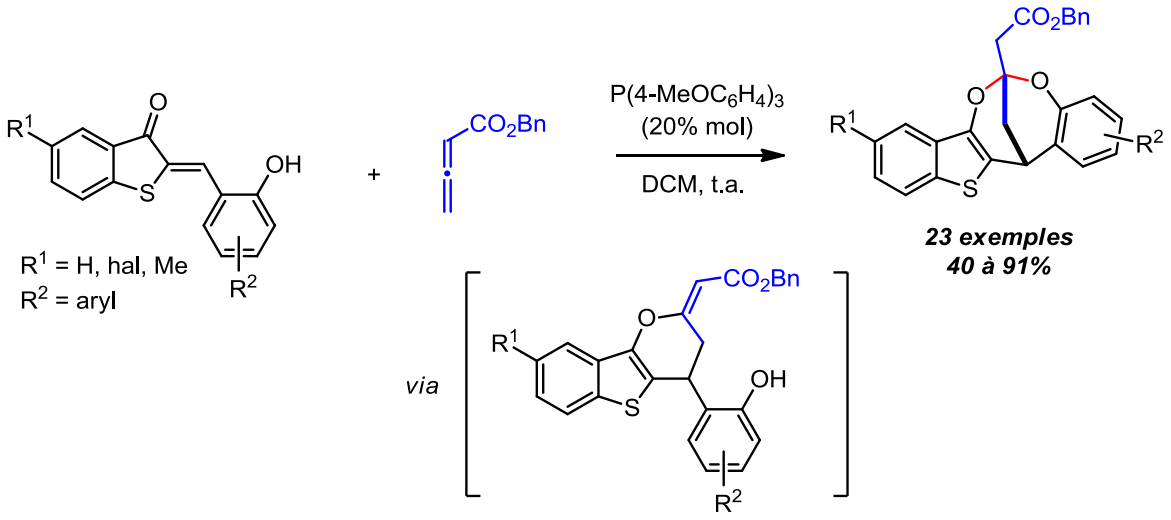


Schéma 118 : Création de polycycles pontés

d- A partir d'imines dérivées d'indanones

Les exemples avec les dérivés carbonés sont rares. A notre connaissance, il n'existe qu'un seul exemple reporté par Banerjee en 2018.[112] Dans cette séquence, les azadiènes employés réagissent avec des cyclopropanes de type donneurs-accepteurs (schéma 119). La séquence débute par l'ouverture du cyclopropane en présence de MgI_2 pour conduire à un diénophile intermédiaire. Ce dernier réagit ensuite avec l'azadiène selon une cycloaddition [4+2]. Les produits sont isolés avec de bons rendements, entre 49 et 86%.

[111] S. Ma, A. Yu, L. Zhang, X. Meng, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5410
[112] K. Vermaa, P. Banerjee, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3687

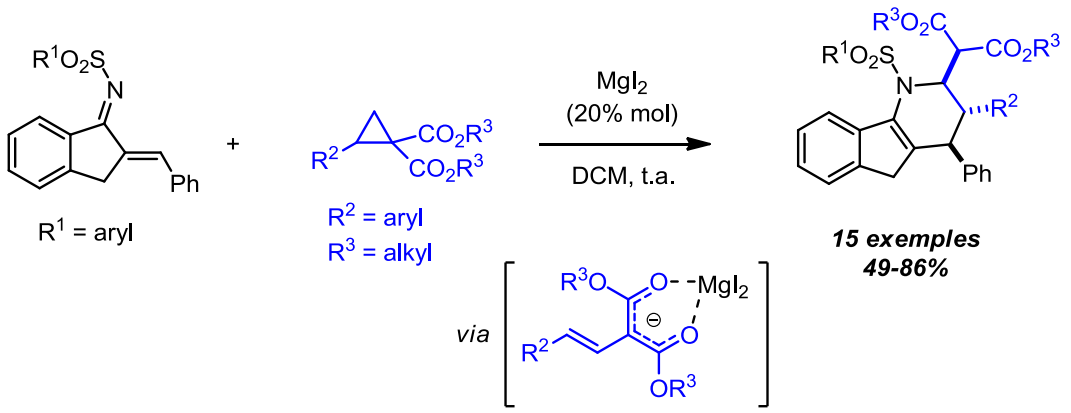


Schéma 119 : Formation de composés tricycliques possédant un motif indène

3. Premiers essais

Afin de développer une nouvelle séquence domino, nous avons tout d'abord décidé de travailler avec l'aurone et l'azadiène correspondant. Ces substrats semblent être des partenaires de choix dans des réactions de cycloaddition compte tenu des exemples de la littérature.

La synthèse de ces substrats est simple, elle s'effectue en une ou deux étapes à partir de la benzofuran-3-one commerciale (schéma 120). La première étape est une réaction d'aldolisation- crotonisation pour former l'aurone puis cette dernière est convertie en imine correspondante. L'aurone est obtenue avec un bon rendement de 70% alors que l'azadiène **31a** est isolé avec un rendement moyen de 52%.

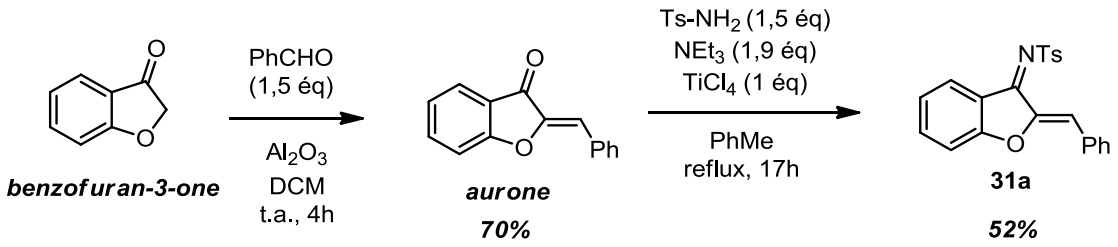


Schéma 120 : Synthèse des substrats

L'aurone a ensuite été engagée dans la réaction avec le 4-phénylhexa-2,4-diénal **12a** en présence de $FeCl_3$ dans le dichlorométhane ou dans le HFIP avec 5 équivalents d'eau. Après 17h à température ambiante, le composé ponté **32** est isolé avec 9 ou 25% de rendement sous la forme d'un seul diastéréomère (schéma 121). Il est issu d'une réaction de cycloaddition

[4+2] entre la double liaison C-C de l'aurone qui joue le rôle de diénophile et le cyclopentadiénol issu de la cyclisation d'iso-Nazarov qui joue le rôle de diène.

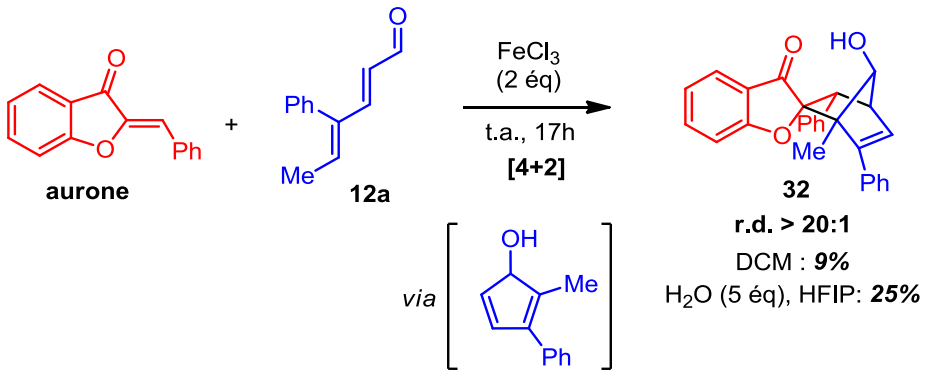


Schéma 121 : Premiers essais avec l'aurone

Etant donné que cette réactivité est semblable à celle obtenue avec les alkylidènes oxindoles (cf chapitre 3), nous avons décidé de travailler avec le second substrat : l'azadiène **31a** dérivé de l'aurone.

En le faisant réagir dans les mêmes conditions que précédemment, un produit inattendu se forme (schéma 122). Il s'agit du composé hexacyclique fusionné **33a** issu d'une séquence domino permettant la création de 4 nouvelles liaisons, 3 cycles et 4 centres stéréogènes avec un excellent niveau de diastéréosélectivité. Il est isolé avec 35% de rendement dans le dichlorométhane et 51% dans le HFIP. Sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X.

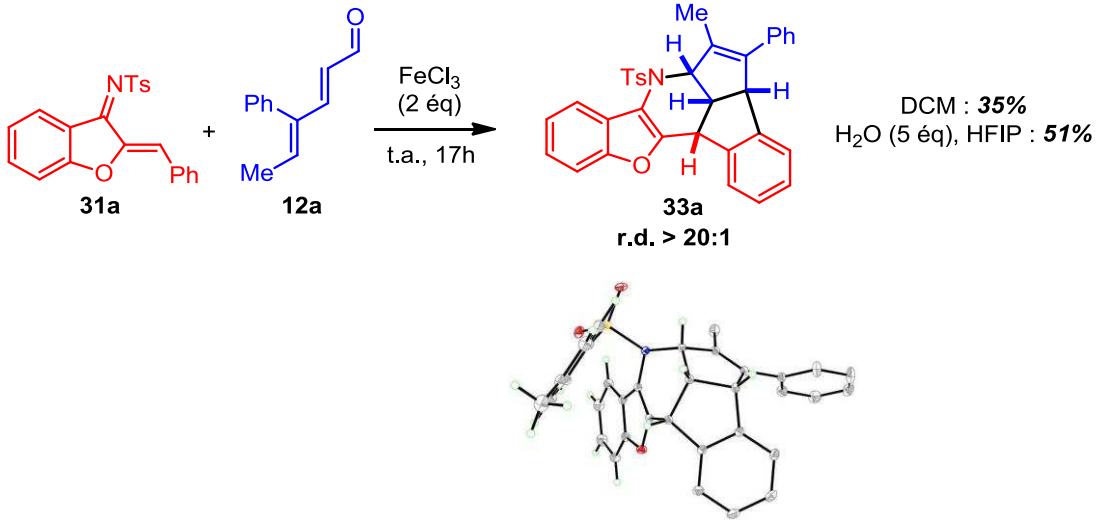


Schéma 122 : Formation d'un composé hexacyclique fusionné

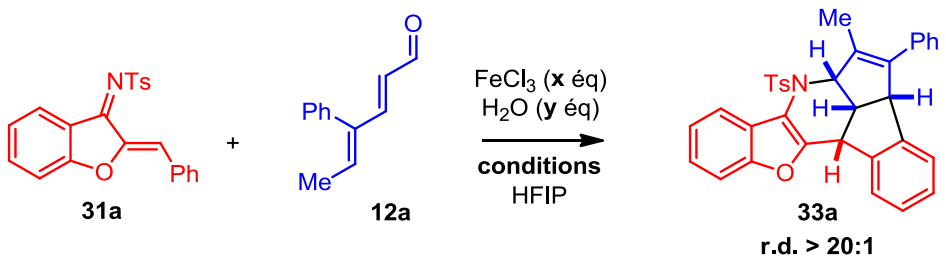
Compte tenu du caractère inattendu et original de cette nouvelle séquence domino, nous avons décidé de l'étudier plus en détails.

II. Synthèse de composés hexacycliques à partir d'azadiènes

1. Optimisation de la séquence réactionnelle

Les premiers essais ont montré que la réaction est plus efficace dans le HFIP donc il a été question d'étudier uniquement l'influence de l'acide et des conditions de température sur l'efficacité de la réaction (tableau 9).

Tableau 9 : Influence de la quantité de $FeCl_3$ sur la réaction

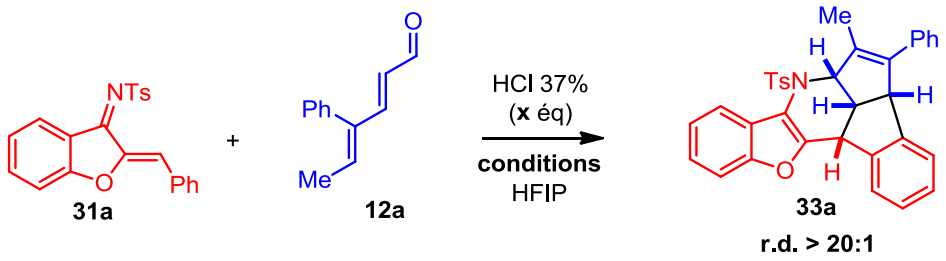


Entrée	x éq	y éq	Conditions	Rendement 33a
1	2	5	t.a., 17h	51%
2	0,5	5	t.a., 17h	21%
3	0,5	5	45°C, 17h	50%
4	0,5	1,4	45°C, 17h	38%
5	0,2	5	45°C, 17h	32%

Dans les conditions classiques mettant en jeu 2 équivalents de $FeCl_3$ et 5 équivalents d'eau à température ambiante pendant 17h, le produit est isolé avec 51% de rendement (entrée 1). En travaillant avec 0,5 équivalent de $FeCl_3$, le rendement chute à 21% (entrée 2). En revanche, en conservant cette quantité mais en augmentant la température de réaction, le produit est isolé avec un rendement de 50% (entrée 3). Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'il montre que la réaction peut être conduite avec une quantité catalytique de $FeCl_3$. Nous avons ensuite essayé de diminuer la quantité d'eau mais le produit est obtenu avec un rendement plus faible de 38% (entrée 4). Finalement, un dernier essai impliquant 0,2 équivalent d'acide de Lewis a été réalisé mais le rendement reste toujours faible (32%, entrée 5).

Nous avons ensuite voulu tester l'influence d'un acide de Brønsted sur la réaction en travaillant avec l'acide chlorhydrique à 37%. Dans ce cas, la réaction est réalisée sans ajout d'eau supplémentaire (tableau 10).

Tableau 10 : Influence de la quantité d'acide chlorhydrique sur la réaction



Entrée	x éq	Conditions	Rendement 33a
1	2	t.a., 17h	33%
2	1	t.a., 17h	26%
3	1	45°C, 17h	13%
4	0,5	t.a., 17h	11%
5	0,5	45°C, 17h	< 5%

Lorsque la réaction est réalisée avec deux équivalents de HCl à 37%, le produit est isolé avec 33% de rendement (entrée 1). Une diminution de moitié de la quantité d'acide n'a pour effet que de diminuer le rendement, même à température plus élevée (entrées 2 et 3). En travaillant avec une quantité catalytique de HCl à 37%, les rendements chutent drastiquement, passant de 33% à 11 ou <5% (entrées 4 et 5).

Les conditions réactionnelles permettant d'obtenir les meilleurs résultats sont donc les suivantes :

- Dans le cas de $FeCl_3$: 2 équivalents à température ambiante ou 0,5 équivalent à 45°C
- Dans le cas de HCl à 37% : 2 équivalents à température ambiante.

2. Etude du champ d'application de la réaction

a- Synthèse des substrats

Afin d'engager des imines α,β insaturées diversement substituées dans la réaction, deux voix de synthèse ont été utilisées. Les composés possédant des substituants sur le noyau aromatique de la partie benzylidène sont obtenus à partir de la benzofuran-3-one et des benzaldéhydes substitués correspondants (schéma 120).
Pour introduite des substituants sur le cycle aromatique du motif dihydrobenzofurane, une synthèse de plusieurs étapes doit être effectuée car il n'existe pas de benzofurane-3-ones substituées et commerciales (schéma 123).

La première étape est une addition du phénylacétylénure sur les hydroxybenzaldéhydes commerciaux pour former les alcools propargyliques **34b-j**. Ils sont ensuite utilisés directement dans la deuxième étape de réaction qui consiste à oxyder la fonction alcool en présence de MnO_2 pour former les cétones propargyliques correspondantes. Les rendements sur les deux étapes varient entre 61 et 82% pour les aurones **35c**, **35d**, **35h** et **35i**. Les autres cétones ont pu être engagées directement dans la troisième étape sans purification. Cette étape suivante est une réaction d'annélation qui s'effectue dans des conditions douces en présence de tributylphosphine dans l'éthanol absolu à température ambiante pendant 30 min.[113] Les aurones sont obtenues avec de bons rendements, entre 23 et 66% sur les 3 étapes ou entre 31 et 59% pour les composés **36c**, **36d**, **36h** et **36i**. Finalement, les aurones sont converties en imines correspondantes en présence de tosylamine et de $TiCl_4$ au reflux du toluène pendant 17h. Les azadiènes **31b-j** sont obtenus avec des rendements entre 18 et 67%.

[113] K. Saito, M. Yoshida, T. Doi, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 141

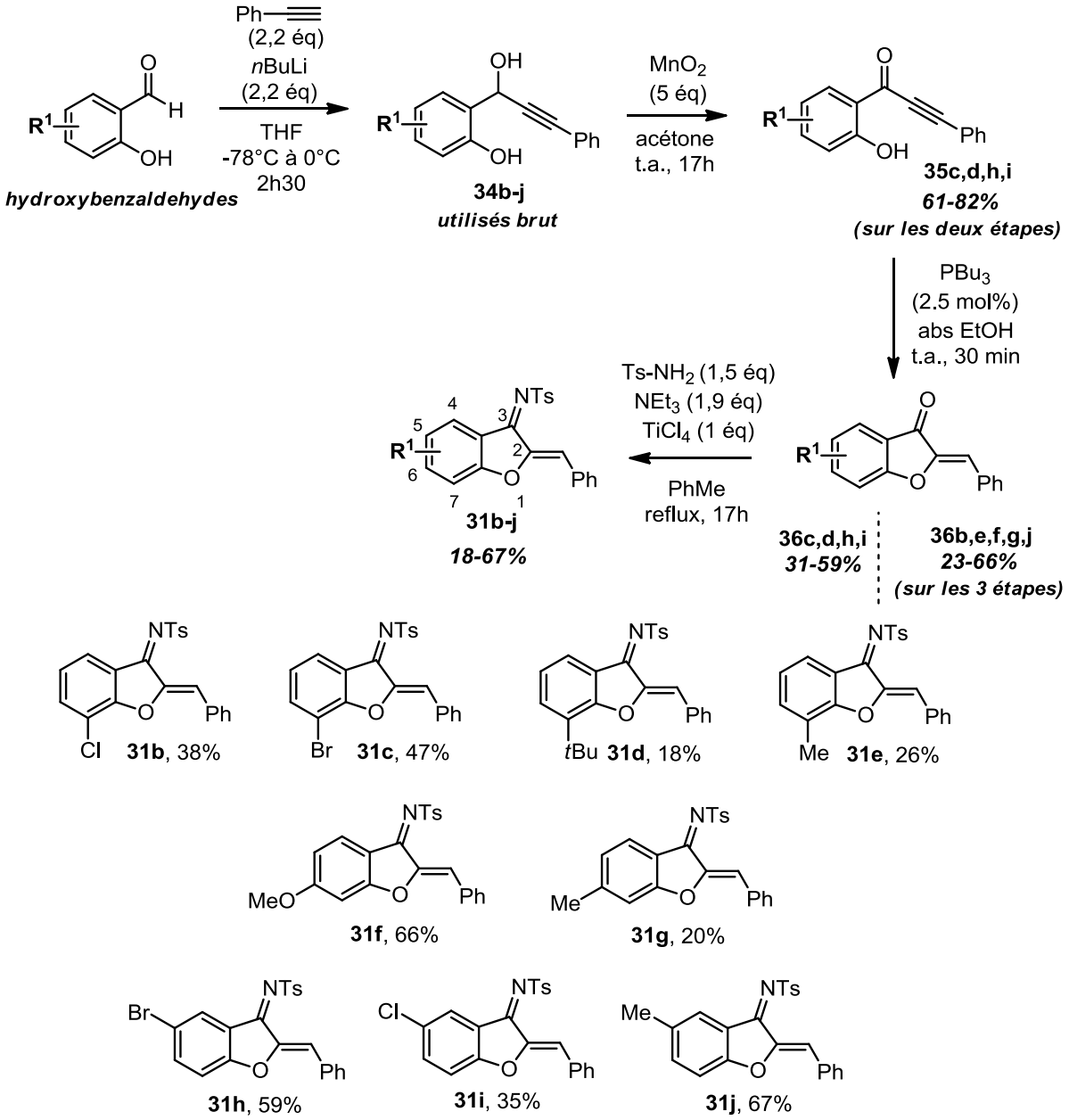


*Schéma 123 : Synthèse des substrats **31b-j***

b- Etude du champ d'application de la réaction

En étudiant le champ d'application de la réaction, nous avons constaté que les substrats et les produits étaient très sensibles aux conditions réactionnelles. Nous avons dû tester plusieurs conditions pour chaque exemple :

- **Conditions A** : 2 équivalents de $FeCl_3$, 5 équivalents d'eau, température ambiante
- **Conditions B** : 0,5 équivalent de $FeCl_3$, 5 équivalents d'eau, 45°C
- **Conditions C** : 2 équivalents de HCl à 37%, température ambiante

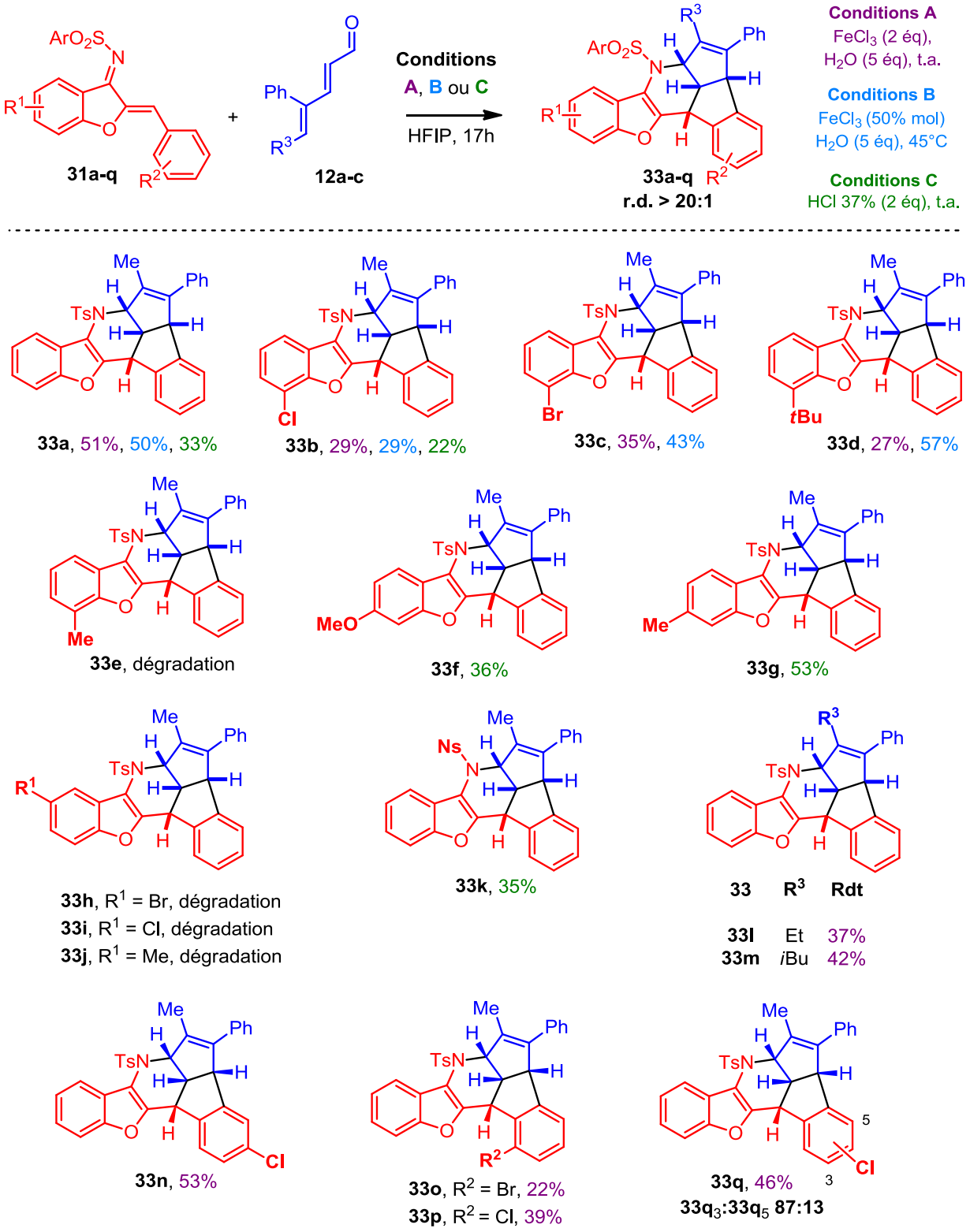


Schéma 124 : Etude du champ d'application de la réaction

Nous avons tout d'abord fait varier la nature des groupements R^1 portés par l'hétérocycle (schéma 124). Lorsque les substrats sont substitués en position 7, les produits correspondants

sont obtenus avec des rendements moyens à bons entre 29 et 57% dans les conditions B (composés **33b** à **33d**). Dans le cas du composé **33e** substitué par un méthyle en position 7, aucune des trois conditions n'a permis d'isoler le produit car ce dernier se dégrade trop rapidement. Dans le cas d'une substitution en position 6, seules les conditions C ont permis d'obtenir les produits **33f** et **33g** avec 36 et 53% de rendement respectivement. Les composés substitués en position 5 par un méthyle, chlore ou brome n'ont pas pu être obtenus car ils se sont dégradés dans le milieu (composés **33h** à **33j**).

Le groupement tosyle porté par l'azadiène a ensuite été remplacé par un groupement nosyle, le produit correspondant **33k** est obtenu avec 35% de rendement dans les conditions B. Dans les autres conditions, il se dégrade.

Les diénals **12b** et **12c** ont ensuite été testés dans la réaction pour conduire aux composés **33l** et **33m** avec 37 et 42% de rendement dans les conditions A. Les autres conditions n'ont pas été testées.

Nous avons ensuite fait varier la nature des groupements R^2 portés par le cycle aromatique du groupement benzylidène. Le composé **33n** substitué par un chlore en para est obtenu avec 53% de rendement. Avec une substitution en ortho par un atome de brome ou de chlore, les produits sont isolés avec 22 et 39% de rendement respectivement. Enfin, lorsqu'un atome de chlore se trouve en position méta sur le substrat, le produit **33q** correspondant est obtenu avec 46% de rendement sous la forme de deux régioisomères. Les conditions A sont celles ayant permis d'obtenir les meilleurs rendements.

Etonnement, lorsque les substrats sont substitués en para par un groupement alkyle, les hexacycles formés sont obtenus sous la forme d'un mélange de produits dans lequel le produit majoritaire est celui attendu (schéma 125). Le second composé **33'** possède une structure proche du composé majoritaire mais sa formation est assez inattendue. Les rendements et les ratios varient en fonction des conditions employées. Les composés **33s** et **33's** ont pu être séparés par HPLC préparative et analysés par RMN.

Un mécanisme expliquant leur formation sera proposé et discuté dans la suite de ce manuscrit.

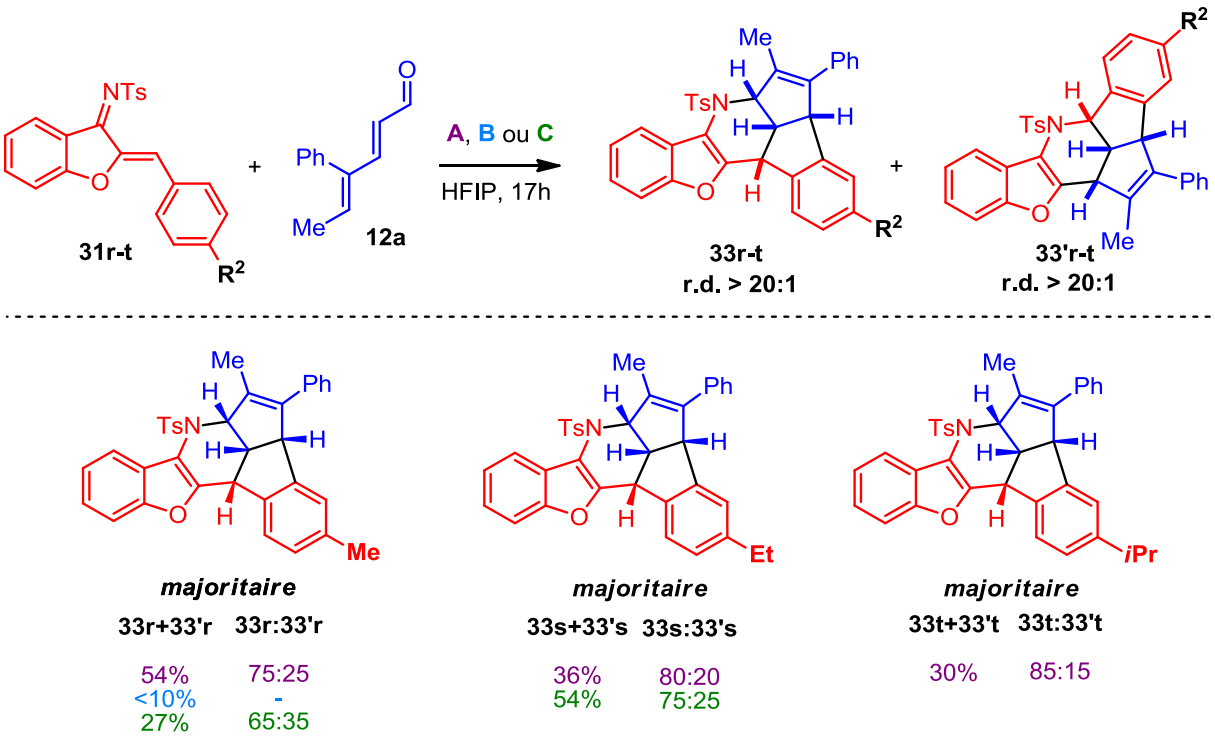


Schéma 125 : Etude du champ d'application de la réaction – Variation du groupement R^2

3. Extension de la méthodologie à différentes imines α,β insaturées

a- Imines dérivées d'oxindoles

Nous avons réalisé la synthèse du substrat azoté **37** en deux étapes à partir de la 1-acétylindolin-3-one commerciale (schéma 126).[114] La synthèse débute par une réaction d'aldolisation-crotonisation en présence de benzaldéhyde et de pipéridine au reflux du toluène pendant 24h. Le produit est obtenu avec 75% de rendement sous la forme d'un mélange d'isomères *Z*:*E* qui sont ensuite séparés par chromatographie sur colonne. L'alkylidène oxindole *Z* est ensuite transformé en imine correspondante dans les conditions décrites précédemment pour conduire à l'azadiène **37** avec un rendement très faible de 10%.

[114] M. P. Carrasco, M. Machado, L. Gonçalves, M. Sharma, J. Gut, A. K. Lukens, D. F. Wirth, V. André, M. T. Duarte, R. C. Guedes, D. J. V. A. dos Santos, P. J. Rosenthal, R. Mazitschek, M. Prudêncio, R. Moreira, *Chem. Med. Chem.* **2016**, *7*, 1561

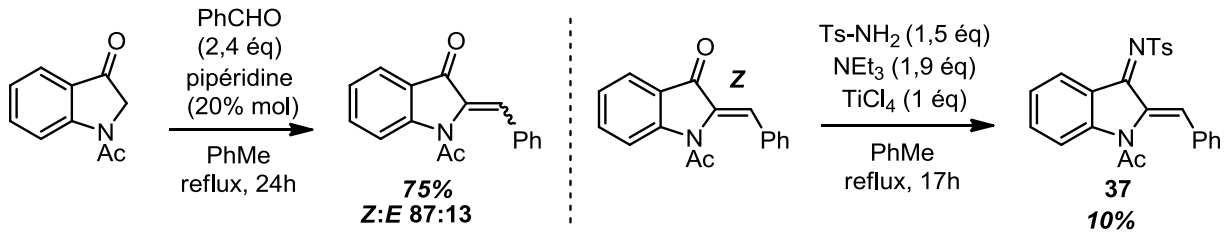


*Schéma 126 : Synthèse de l'azadiène **37** dérivé d'oxindole*

L'azadiène **37** a ensuite été engagé dans la réaction, soit en présence de $FeCl_3$ à température ambiante (conditions A) soit en présence d'acide chlorhydrique (37%) à température ambiante pendant 17h (conditions C). Dans les deux cas, une dégradation du substrat est observée et aucun produit n'est isolé (schéma 127).

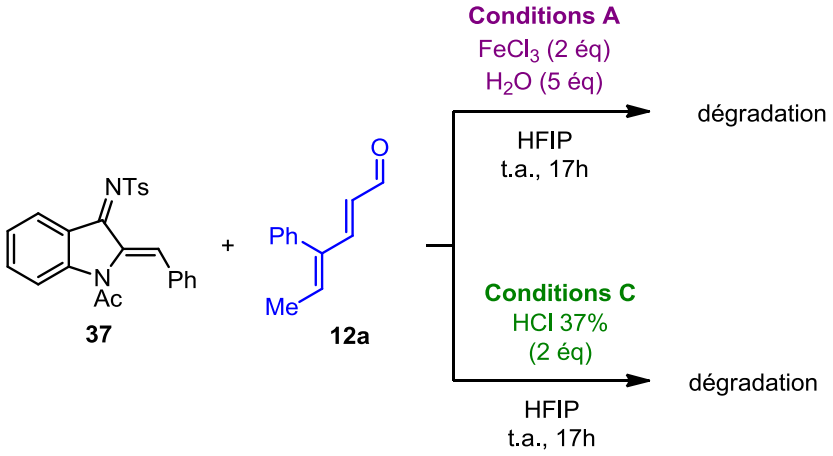


*Schéma 127 : Réaction avec l'azadiène **37** dérivé d'oxindole*

b- Imines α,β insaturées dérivées de benzothiophénones

Nous avons ensuite focalisé nos recherches sur le dérivé soufré **38**. Il s'obtient en trois étapes à partir de la 2-nitroacétophénone (schéma 128). La première étape est une réaction d'aldolisation-crotonisation pour former la chalcone correspondante avec un rendement quantitatif. La deuxième étape est une réaction d'annélation en présence de soufre pour conduire à la thioaurone avec un très bon rendement de 89%.[115] Cette dernière est ensuite convertie en imine dans les conditions précédemment décrites. Cette dernière étape est peu efficace et également difficile à reproduire.

[115] T. B. Nguyen, P. Retailleau, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 186

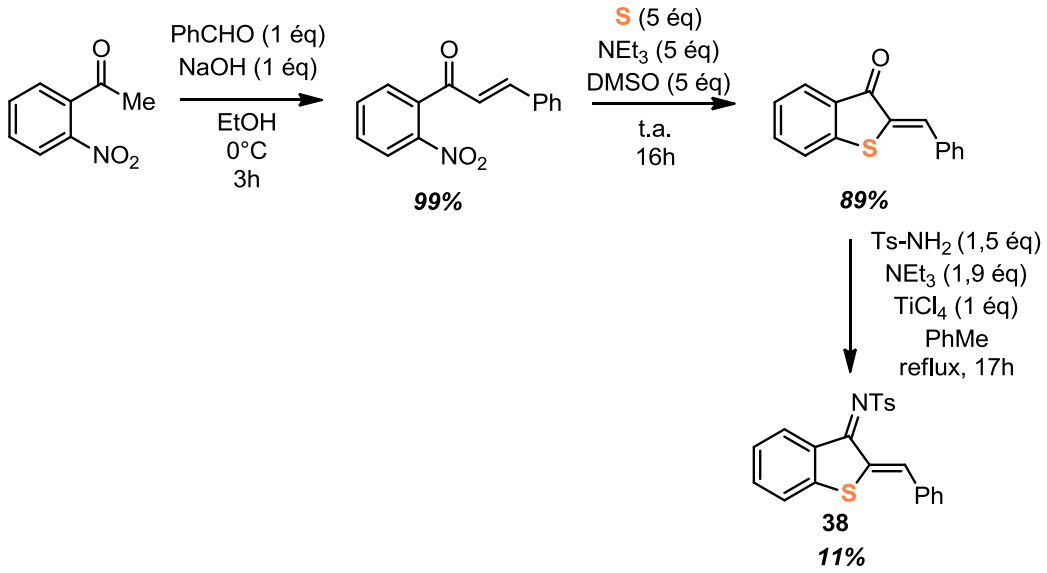


*Schéma 128 : Synthèse de l'imine α,β insaturée **38** dérivée de benzothiophénone*

Le substrat a ensuite été engagé dans la réaction en présence de 2 équivalents de 4-phénylhexa-2,4-diénal **12a** et de 2 équivalents d'acide chlorhydrique à 37% à température ambiante pendant 17h (conditions C). La transformation fonctionne puisque le produit hexacyclique attendu est isolé avec 32% de rendement (schéma 129). Cependant, au cours du processus, un deuxième produit se forme avec un rendement de 14%. Il s'agit du produit tétracyclique **40** dans lequel une migration du groupement tosyle s'est produite. Les deux composés sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréomère et leurs structures ont été confirmées par diffraction des rayons X. Un mécanisme expliquant la formation du deuxième produit sera proposé dans la suite du manuscrit.

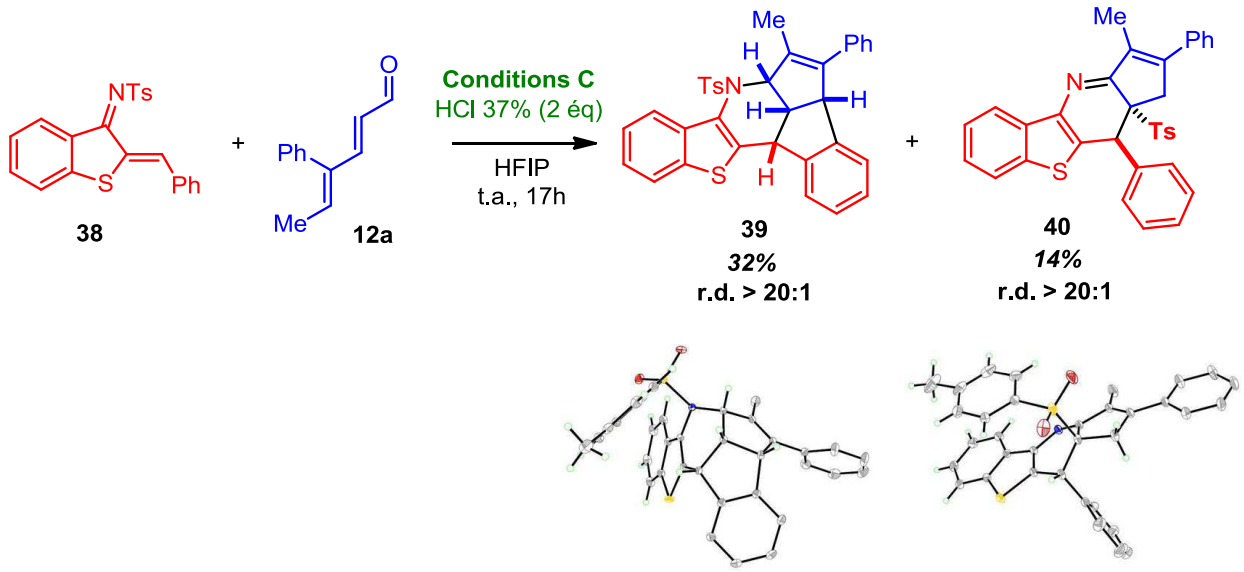


Schéma 129 : Développement de la séquence avec un dérivé soufré

Compte tenu de la difficulté de synthèse du composé **38**, nous avons décidé de ne pas poursuivre le projet avec ce type de substrat.

Nous avons ensuite voulu étendre la stratégie à d'autres imines cycliques.

c- Synthèse de composés hexacycliques à partir d'azadiènes dérivés d'indanones

La synthèse des substrats est relativement simple et s'effectue en deux étapes à partir de la 1-indanone (schéma 130). Elle débute par une réaction d'aldolisation-crotonisation pour former les alkylidènes indanones intermédiaires **41** qui sont ensuite engagées dans la seconde réaction sans purification. Les azadiènes **42** correspondants sont formés dans les conditions précédemment décrites et purifiés par simple recristallisation.

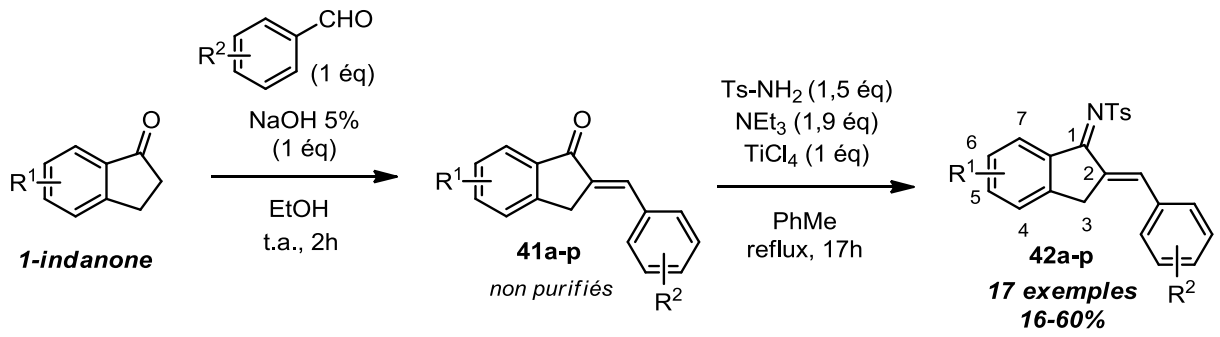


*Schéma 130 : Synthèse des azadiènes **42***

L'azadiène **42a** a ensuite été engagé dans la réaction en présence de 2 équivalents de $FeCl_3$ et 5 équivalents d'eau à température ambiante pendant 17h (conditions A). Cependant dans ces conditions, aucun produit ne se forme (schéma 131). Nous avons constaté que le milieu réactionnel devenait rouge et que la réaction était inhibée car les substrats sont récupérés en fin de réaction.

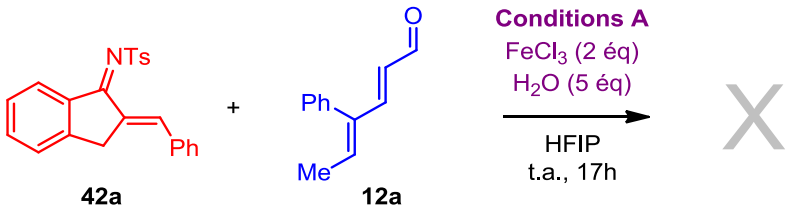


Schéma 131 : Utilisation de $FeCl_3$ comme promoteur de la transformation

La réaction a ensuite été conduite dans les conditions C : 2 équivalents d'acide chlorhydrique à température ambiante pendant 17h. Cette fois-ci, la transformation fonctionne et le produit hexacyclique est obtenu avec un excellent rendement de 83% sous la forme d'un seul diastéréomère (schéma 132).

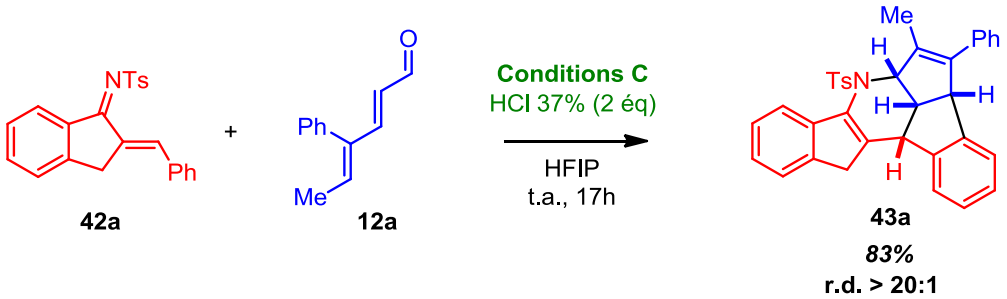


Schéma 132 : Utilisation de HCl 37% comme promoteur de la transformation

Le champ d'application de la réaction a ensuite été étudié en faisant varier la nature des groupements portés par le substrat et le diénal (schéma 133).

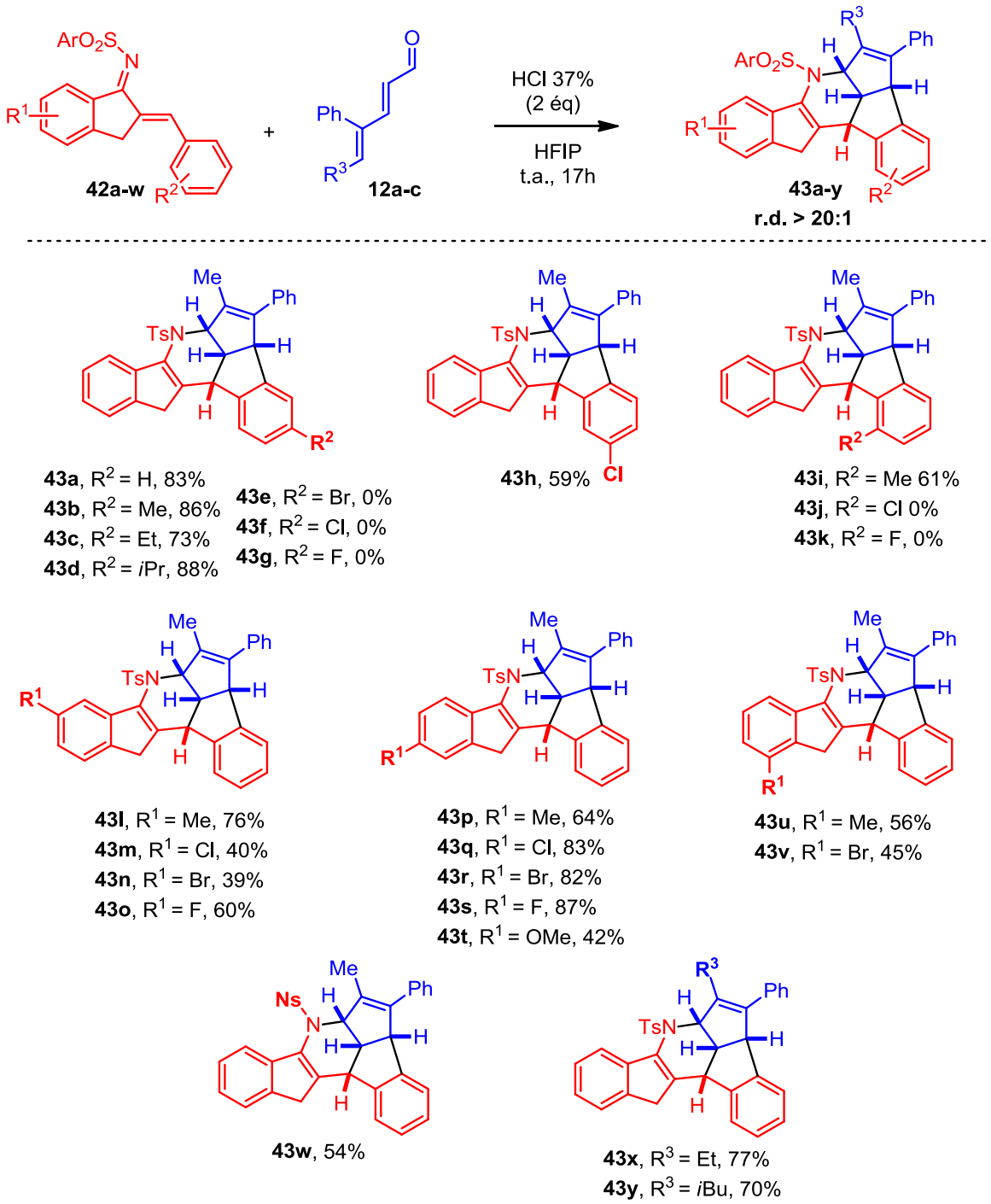


Schéma 133 : Etude du champ d'application de la réaction

Nous avons tout d'abord fait varier la nature du groupement R^2 porté par l'azadiène. Contrairement à la série de produits oxygénés, lorsque les substrats sont substitués en para par un groupement alkyle, les produits correspondants sont obtenus sous la forme d'un seul régioisomère avec d'excellents rendements, entre 73 et 88% (composés **43b** à **43d**). En

revanche, lorsque le groupement alkyle est remplacé par un atome d'halogène, la réaction ne fonctionne pas (composés **43e** à **43g**). Ceci pourrait être dû à une hydrolyse des substrats au cours du processus.
Un groupement alkyle ou un atome de chlore en position ortho et méta respectivement sont bien tolérés puisque les hexacycles sont isolés avec de bons rendements autour de 60% (composés **43h** et **43i**). La présence d'atomes d'halogène en ortho ne permet cependant pas d'obtenir les produits de réaction (composés **43j** et **43k**). Une hydrolyse rapide des substrats au cours de la séquence pourrait expliquer ce résultat.

Nous avons ensuite fait varier la nature du groupement R^1 porté par l'azadiène. D'un point de vue général, les produits sont obtenus avec des rendements bons à excellents entre 39 et 87%. Lorsque les produits sont substitués en position 6 par un atome d'halogène, les rendements sont légèrement plus faibles, autour de 40% (produits **43m** et **43n**). Il en est de même dans le cas d'un groupement méthoxy en position 5 ou d'un atome de brome en position 4 (composés **43t** et **43v** respectivement).

En remplaçant le groupement tosyle par un groupement nosyle, le produit **43w** est isolé avec 54% de rendement. Enfin, en remplaçant le groupement méthyle portés par le diénal par un autre groupement alkyle, les composés sont obtenus avec de très bons rendements (composés **43x** et **43y**).

Les hexacycles carbonés **43** sont donc obtenus avec de meilleurs rendements et une plus grande diversité structurale que les produits oxygénés **33**. Ceci s'explique notamment par leur plus grande tolérance aux conditions réactionnelles et une meilleure stabilité des substrats dont ils sont issus.
La structure du composé **43c** a pu être confirmée par diffraction des rayons X (figure 23).

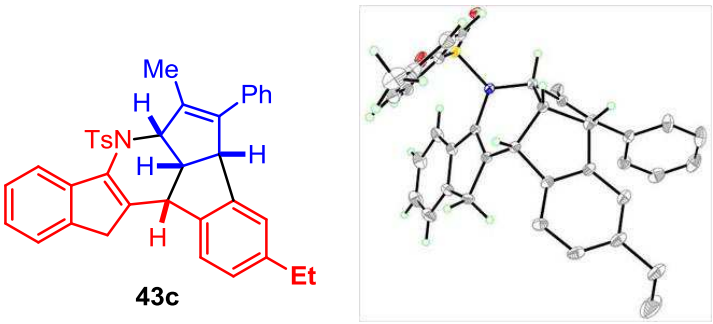


*Figure 23 : Structure RX du composé **43c***

Afin d'augmenter davantage la diversité fonctionnelle des produits, plusieurs transformations ont ensuite été réalisées.

Le composé bromé **43r** peut être engagé dans une réaction de Suzuki-Miyaura dans des conditions classiques impliquant l'utilisation d'acide phénylboronique, de palladium tétrakis et de carbonate de potassium.[116] Après 2h à reflux dans un mélange THF/eau, le produit de couplage **44** est obtenu avec un très bon rendement de 72% (schéma 134).

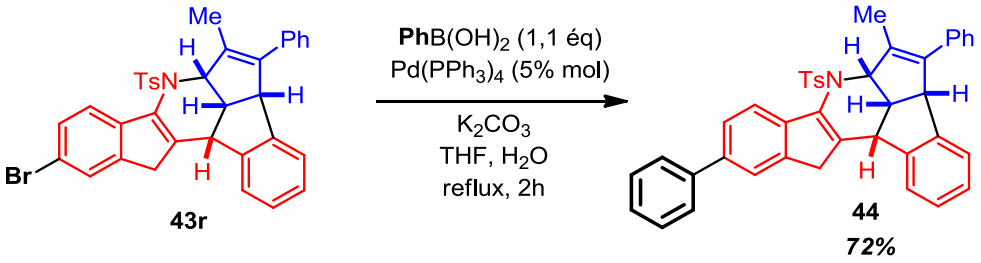


*Schéma 134 : Couplage de Suzuki-Miyaura entre le composé **43r** et l'acide phénylboronique*

Nous avons ensuite réalisé une réaction de déprotection de la fonction amine du composé **43w** dans des conditions douces (schéma 135).[117] La transformation s'effectue en présence de thiophénol et de carbonate de potassium pendant 17h à température ambiante. L'amine secondaire **45** est isolée avec 57% de rendement.

[116] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457
[117] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 6373 ; T. Kan, T. Fukuyama *Chem. Commun.* **2004**, 353

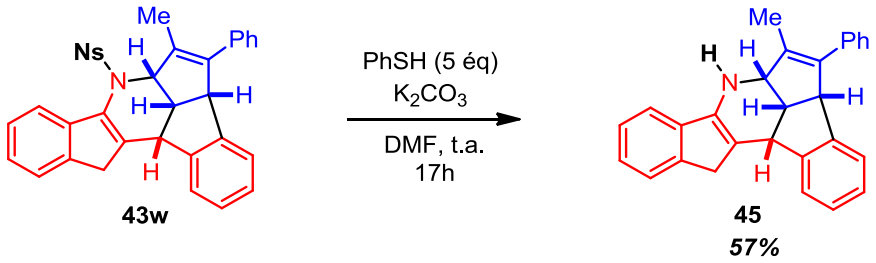


*Schéma 135 : Réaction de déprotection du composé **43w***

Enfin, nous avons réussi à oxyder sélectivement la position benzylique présente sur la partie indène du composé **43v** (schéma 136).[118] La réaction est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre à 60°C dans le DMF pendant 17h sous atmosphère de dioxygène. L'indénone **46** est obtenue avec 68% de rendement.

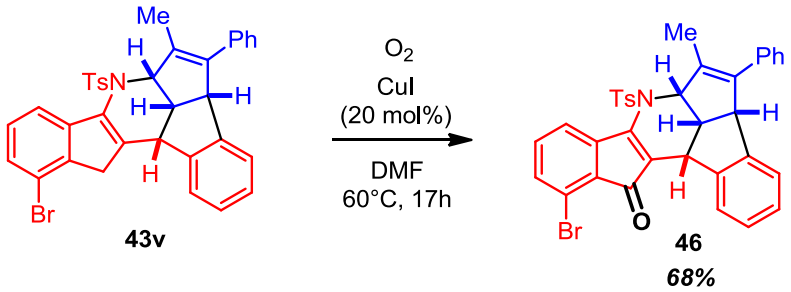


*Schéma 136 : Oxydation de la position benzylique du composé **43v***

Dans toutes ces réactions, aucune érosion de la diastéréosélectivité n'a été observée. Les produits transformés sont obtenus avec rétention de configuration.

III. Aspects mécanistiques

Afin de comprendre cette nouvelle séquence domino et de proposer un mécanisme plausible pour la formation du produit hexacyclique majoritaire, des réactions supplémentaires ont été réalisées.

[118] J. De Houwer, K. Abbaspour Tehrani, B. U. W. Maes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2745 ; H. Sterckx , J. De Houwer , C. Mensch , I. Caretti, K. Abbaspour Tehrani, W. A. Herrebout, S. Van Doorslaer, B. U. W. Maes, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 346 ; H. Sterckx, C. Sambiagio, V. Médran-Navarrete, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3226

Il a tout d'abord été question de savoir si le cyclopentadiénol, formé par une cyclisation d'iso-Nazarov, était effectivement impliqué dans le mécanisme de réaction. Nous avons donc décidé de le générer non plus à partir du diénal mais par oxydation de l'hexafluorophosphate de férrocénium en présence d'oxygène moléculaire selon une méthode décrite par Coombs en 2015 (schéma 91).[97]

L'azadiène **42a** a été mis en réaction avec Cp_2FePF_6 dans un mélange HFIP/H_2O en présence d'air (schéma 137). A l'issue de la transformation, 4 produits sont obtenus :

• Le produit **47**, directement issu de la cycloaddition [4+2] entre le cyclopentadiénol et la double liaison C-C du substrat **42a**

• Le produit **48** dans lequel l'hydrolyse de l'imine a eu lieu

• Le produit **49** dans lequel l'hydrolyse de l'imine a eu lieu ainsi que la substitution de la fonction hydroxy en fonction tosylamine

• Et enfin, le produit **50** qui correspond au produit attendu.

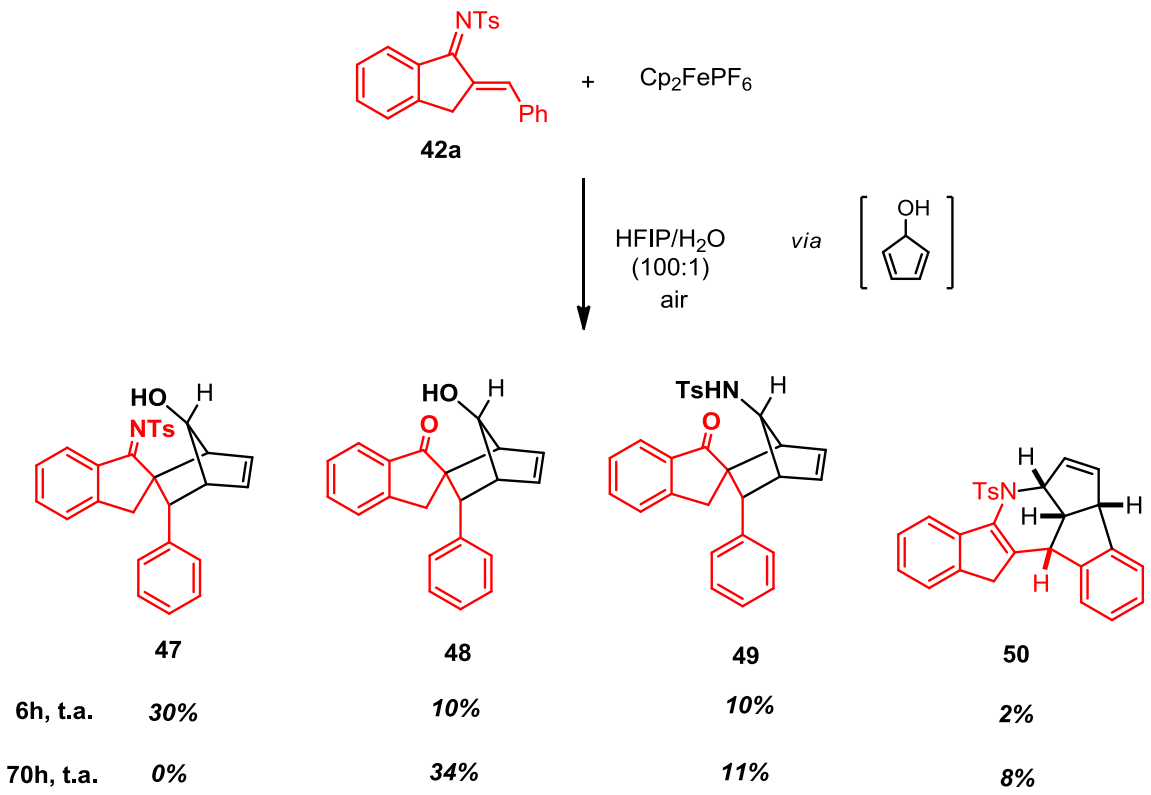


*Schéma 137 : Génération du cyclopentadiénol par la méthode de Coombs et réaction avec **42a***

Après 6h à température ambiante, le mélange des produits **47**, **48** et **49** est obtenu avec 50% de rendement dans un ratio de 3:1:1. En ce qui concerne le produit hexacyclique **50**, il est obtenu à l'état de traces avec seulement 2% de rendement. En revanche, après 70h de

réaction, son rendement augment à 8%. Dans ces conditions le produit **47** n'est pas isolé et le rendement du produit **48** augmente à 34%.

Afin de comprendre de quel intermédiaire pourrait être issu le produit **50**, les composés pontés **47**, **48** et **49** on été placés dans les conditions de la réaction.

La réaction du composé **47** avec HCl (37%) pendant 20h à température ambiante conduit uniquement au produit d'hydrolyse **48** (schéma 138). En revanche, lorsqu'une solution de HCl (4M) dans le dioxane est utilisée, des traces de composé **50** sont observées ainsi qu'un mélange de produit de départ **47** et de produit hydrolysé **48**. Le rendement du produit **50** augmente à 8 % lorsque la réaction est conduite à 50°C pendant 48h. Aucun autre produit n'est observé dans ce cas. Finalement, en présence de Cp_2FePF_6 dans le HFIP, le composé **47** conduit également au produit hexacyclique **50** attendu avec 15% de rendement.

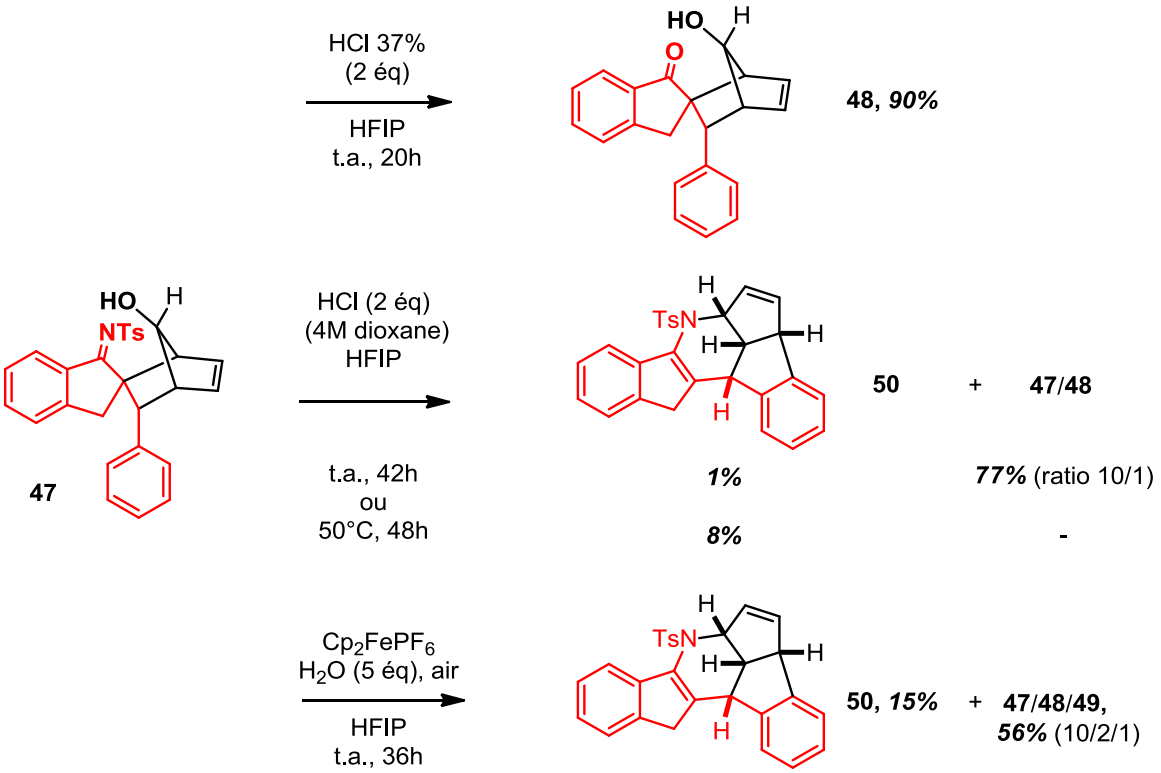


*Schéma 138 : Composé **47** placé en conditions acides*

Lorsque le produit **48** est placé dans les mêmes conditions réactionnelles, aucun nouveau produit n'est isolé puisqu'il est récupéré à 90% (schéma 139).

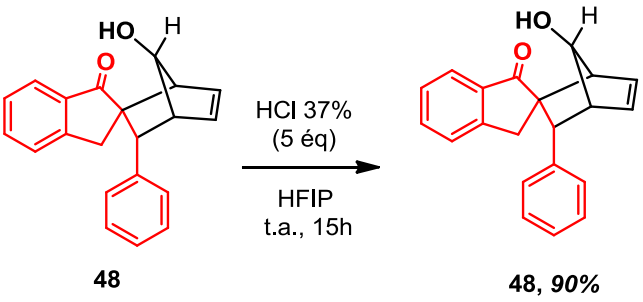


*Schéma 139 : Composé **48** placé en conditions acides*

Lorsque le composé **49** est placé en présence d'une solution de HCl ou en présence d'hexafluorophosphate de férrocénium, aucun nouveau produit n'est isolé et ce composé est récupéré dans tous les cas (schéma 140).

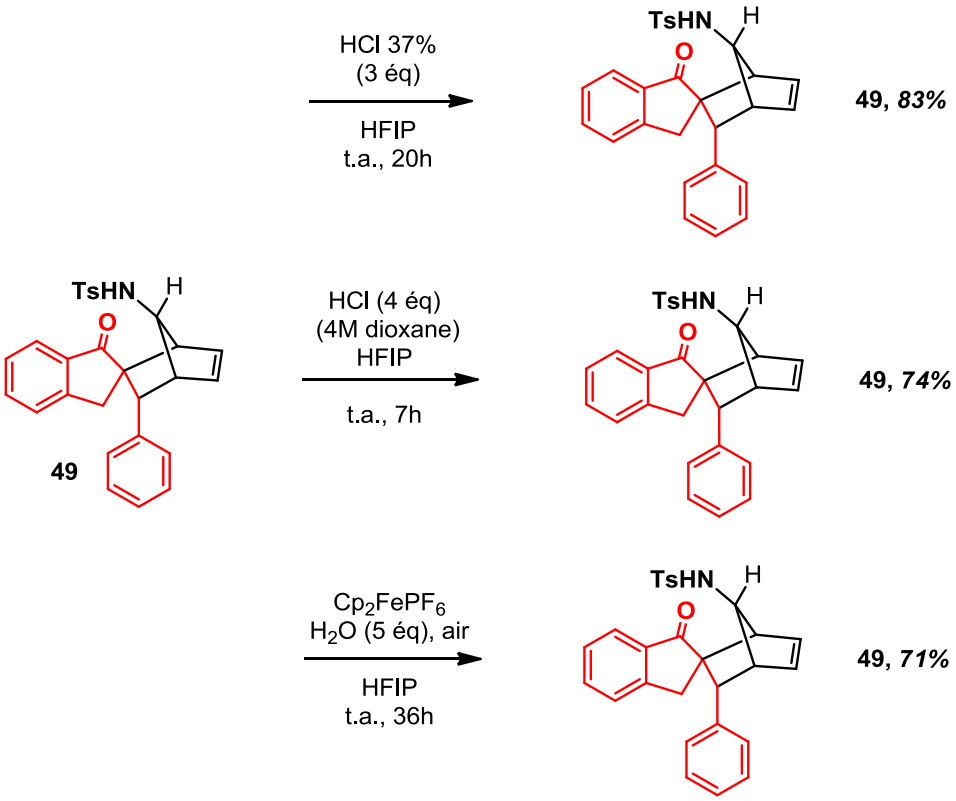


*Schéma 140 : Composé **49** placé en conditions acides*

Finalement, nous avons envisagé que ce produit **49** provienne d'une réaction de substitution nucléophile entre le cycloadduit hydrolysé **48** et le sulfonamide généré au cours de cette étape d'hydrolyse. Ainsi, nous avons fait réagir le composé **48** avec de la tosylamine en présence de HCl (37%). Après 15h à température ambiante, le produit **49** est isolé avec un rendement de 25% (schéma 141).

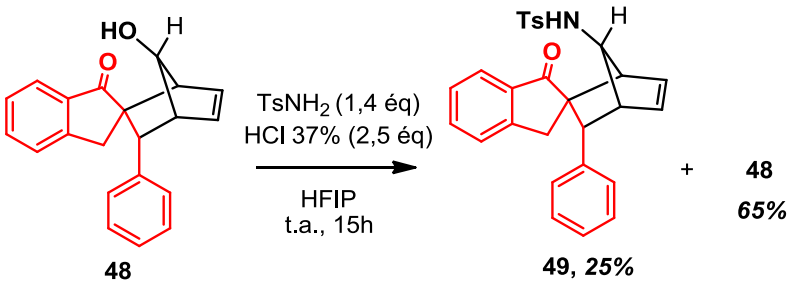


*Schéma 141 : Formation du composé **49** à partir du produit **48***

Il semblerait donc que le composé **50** soit issu du cycloadduit **47**, les produits **48** et **49** étant uniquement des sous-produits de la réaction.

Nous pensons donc que la première étape du mécanisme de formation des composés hexacycliques fusionnés pourrait débuter par une cycloaddition [4+2] entre le cyclopentadiénol et la double liaison C-C de l'azadiène **42a** qui jouerait le rôle de diénophile (schéma 142). Une protonation de la fonction alcool (prototropie) suivie d'une perte d'une molécule d'eau conduirait à la formation d'un carbocation stabilisé par assistance anchimérique de la double liaison endocyclique voisine. Finalement, l'azote de la fonction imine viendrait réagir sur ce carbocation pour conduire à la formation d'un nouveau carbocation allylique porté par un produit tétracyclique après rupture d'une liaison C-C. Finalement une substitution électrophile aromatique fournirait le produit hexacyclique majoritaire.

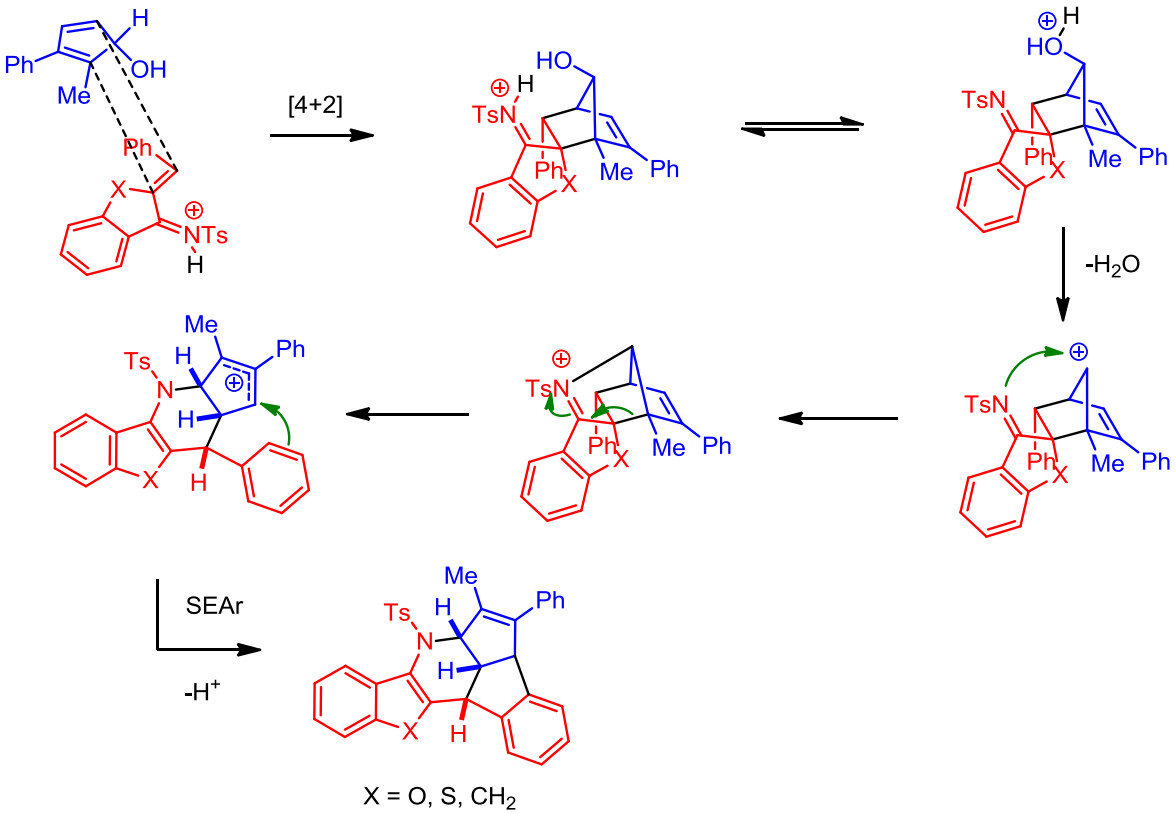


Schéma 142 : Mécanisme postulé pour la formation des composés hexacycliques majoritaires

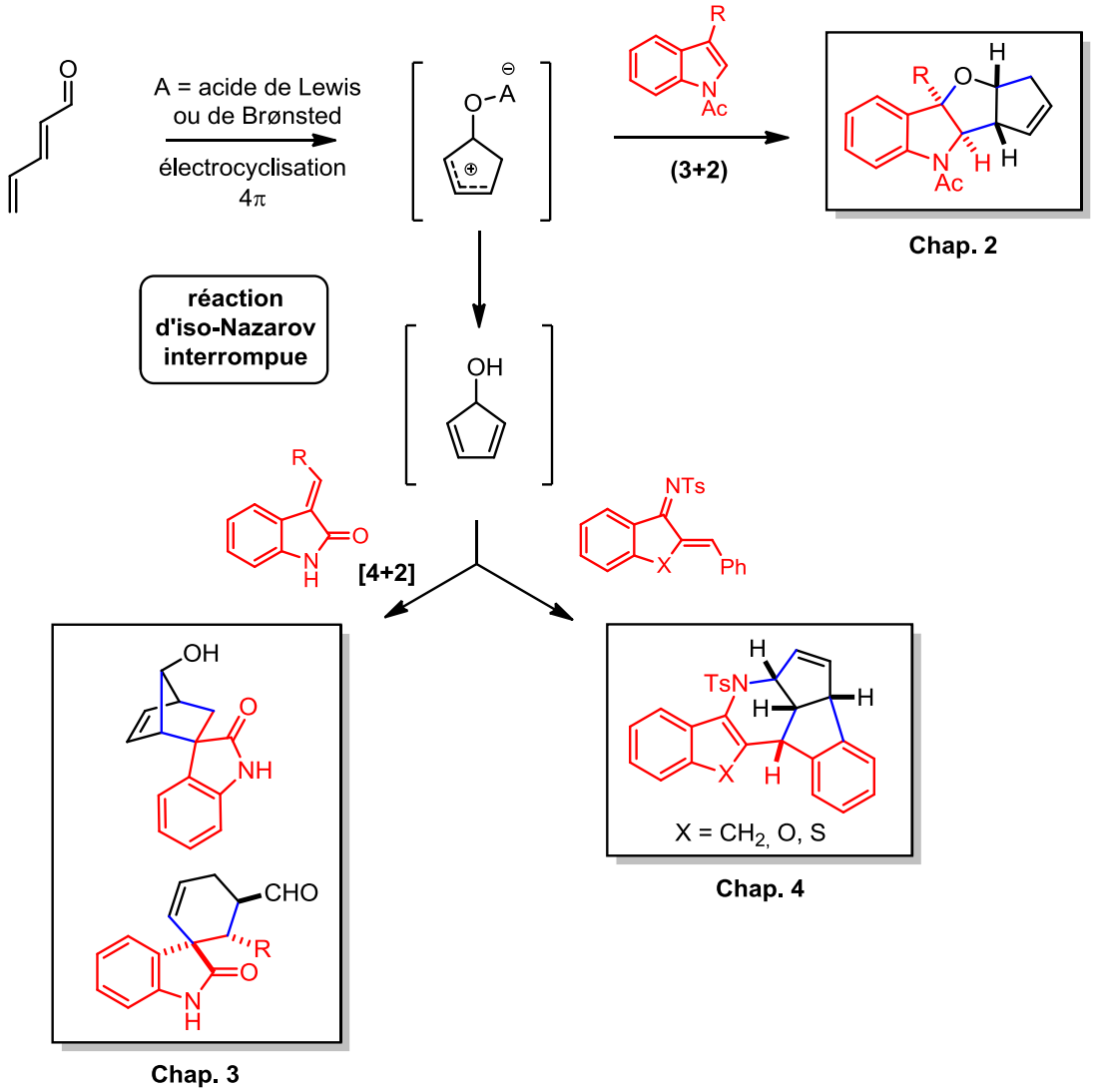
Des calculs DFT sont actuellement en cours pour essayer d'apporter des informations supplémentaires aux mécanismes et pour comprendre la formation des produits secondaires.

IV. Conclusion

Une nouvelle séquence domino dans des conditions douces a été développée à partir de diénals et de différentes imines cycliques α,β insaturées. Le processus permet la formation de 4 liaisons, 3 cycles et 4 centres stéréogènes en une seule étape avec des rendements moyens à excellents en fonction des substrats. Les composés hexacycliques fusionnés obtenus possèdent une structure complexe et différente des produits des précédents projets. Le cation oxyallylique obtenu par cyclisation d'iso-Nazarov n'a pas pu être piégé avec les substrats employés puisqu'il évolue spontanément vers la formation du cyclopentadiénol. Cette nouvelle réaction est donc le deuxième exemple de formation de cyclopentadiénols éphémères et de leur piégeage dans une séquence domino. Des calculs DFT sont actuellement en cours pour comprendre davantage le mécanisme de la transformation.

Conclusion générale

Les travaux de cette thèse concernent le développement de nouvelles réactions domino débutant par une cyclisation d'iso-Nazarov. Cette réaction encore peu décrite dans la littérature a ainsi été mise en lumière et son potentiel synthétique a pu être évalué. Les séquences mises au point sont des outils puissants pour accéder efficacement à des architectures complexes à partir de substrats simples avec la formation de plusieurs liaisons, cycles et centres stéréogènes en une seule étape. Elles s'effectuent dans des conditions douces en présence de promoteurs peu chers et non toxiques comme le fer ou l'acide chlorhydrique et le plus souvent à température ambiante. Ces résultats s'inscrivent parfaitement dans une approche de synthèses orientées vers la diversité puisque toutes les séquences font intervenir le même précurseur de type diénal pour conduire à une large bibliothèque de composés aux structures diverses.



Ce travail de thèse a donné lieu à 2 publications et 13 communications en congrès nationaux et internationaux. Une publication supplémentaire vient d'être soumise et une nouvelle publication est actuellement en cours d'écriture.

Liste des publications

1. **A.-S. Marques**, V. Coeffard, I. Chataigner, G. Vincent, X. Moreau.
   Iron-mediated domino interrupted iso-Nazarov/dearomative (3 + 2)-cycloaddition of electrophilic indoles.
   Organic Letters, **2016**, *18*, 5296

2. **A.-S. Marques**, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau.
   In situ generation of cyclopentadienol intermediates from 2,4 dienals. Application to the synthesis of spirooxindoles *via* a domino polycyclization.
   Organic Letters, **2018**, *20*, 792

3. **A.-S. Marques**, T. Duhail, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau.
   Fused hexacyclic ring system through interrupted iso-Nazarov initiated diastereoselective domino polycyclization of 2,4-dienals.
   Soumise

Liste des communications

• Iron-mediated dearomative (3+2) cycloaddition between oxyallyl cations and *N*-acetyl indoles

1. **Poster**, Juillet 2016, Journée Scientifique du LabEx CHARM$_3$AT, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines
2. **Poster**, Septembre 2016, Journées de Chimie Organique, Ecole Polytechnique, Palaiseau
3. **Communication orale**, Novembre 2016, Journée de l'Ecole Doctorale 2MIB, CEA Saclay
4. **Communication orale**, Avril 2017, Ecole de Catalyse CHARM$_3$AT, Cabourg

• **Synthesis of bridged spirooxindoles *via* tandem cycloisomerisation - cycloaddition sequence**

5. **Poster**, Juin 2017, 7ème Symposium francophone de Synthèse Totale, Université Paris-Sud, Orsay
6. **Poster**, Juillet 2017, Journée Scientifique du LabEx CHARM$_3$AT, Ecole Polytechnique, Palaiseau
7. **Poster**, Octobre 2017, Journée de l'Ecole Doctorale 2MIB, Ecole Normale Supérieure, Cachan
8. **Communication orale (flash)**, Octobre 2017, Journée de l'Ecole Doctorale 2MIB, Ecole Normale Supérieure, Cachan
9. **Poster**, Avril 2018, 3ème Journées de Catalyse de Paris Saclay, Gif-sur-Yvette

• **Development of domino reactions for the synthesis of polycyclic indole derivatives**

10. **Communication orale**, Mai 2018, Semaine d'Etude en Chimie Organique (SECO 55), Lacanau

• **Development of domino pericyclic reactions for the synthesis of spirooxindoles**

11. **Communication orale**, Juin 2018, "A. Corbella" International Summer School on Organic Synthesis, Gargnano (Italie)

• **Iron-mediated dearomative (3+2) cycloaddition between oxyallyl cations and *N*-acetyl indoles**

12. **Poster**, Juin 2018, "A. Corbella" International Summer School on Organic Synthesis, Gargnano (Italie)

• **Development of iso-Nazarov-initiated domino reactions for the synthesis of polycyclic compounds**

13. **Communication orale**, Juin 2018, Journée Scientifique du LabEx CHARM$_3$AT, Cachan

Partie expérimentale

General Information

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

Dichloromethane was dried prior to use over CaH2 under argon atmosphere. HFIP and anhydrous FeCl3 were purchased from commercial suppliers and used without further purification.

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

Analyses

All NMR spectra were recorded on Brüker Avance 200 (QNP probe) or 300 (BBI or BBFO probes) spectrometers at 200 or 300 MHz, respectively, for ^{1}H analyses; and at 50 or 75 MHz, respectively, for ^{13}C analyses, using the residual solvent peak as an internal standard. Chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) and coupling constants (*J*) are given as absolute values expressed in Hz. When necessary, COSY, HMQC, HMBC, NOESY or Variable Temperature experiments were employed to confirm structures and rotamers (with the assistance of Flavien Bourdreux). Spectra were processed by MestreNova software. Mass spectra were recorded on a Q-TOF apparatus provided by Waters, using Leucine-Enkephalin as accurate mass standard and electrospray ionization (ESI+). UPLC-MS measurements were carried out on the same instrument; with prior injection of a 30 µL sample (1 µg/mL) in acetonitrile or methanol, through an Acquity BEH C18 1.7µm 2.1*50mm column, at 40 °C, with 0.1% formic acid in water / 0.1% formic acid in acetonitrile gradient mixtures as eluent, at a flow rate of 0.45mL/min. Exact mass is calculated for [M+H]+ or [M+Na]+ unless otherwise noted. All mass spectra were processed with the massLynx v4.1 (Waters) software by Estelle Loire or Aurélie Damond. Infrared spectra were recorded with a Nicolet iS10 Infrared FT ATR spectrometer using neat samples. Melting points were measured on a Büchi Melting Point B-545 apparatus.

DFT Calculations

Chapter 2

• The structure of the molecules investigated was firstly pre-optimized using the Gaussian 09W software package[119] at the AM1 level and further optimized at the B3LYP/6-311+g(2d,p) level.[120] The effect of the solvent has been taken into account *via* the inclusion of the polarizable continuum model (IEF-PCM), which is the default solvent option in Gaussian 09 (scrf=(solvent=dmso). When more than one conformer was conceivable, the choice was based on the experimentally observed NOESY correlations reported in the NMR section. Using the pre-optimized structures, the NMR isotropic shielding tensors were then calculated from a single point calculation at the B3LYP/6-311+g(2d,p) level by taking into account of the DMSO effects through the polarizable continuum model (IEF-PCM), which is the default solvent option in Gaussian 09 (scrf=(solvent=dmso). The scaling factors previously reported by G. K. Pierens were used to convert the NMR isotropic shielding tensor to a chemical shift.[121]

Chapter 3

• All calculations were carried out with the Gaussian 09 software package.[122] The molecular geometries were optimized using DFT calculations at the B3LYP level.[123] Frequency

---

[119] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2009**.

[120] (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *J. Phys. Chem.* **1993**, *98*, 5648.

[121] Pierens, K. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 1388.

[122] Gaussian 09, Revision A.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

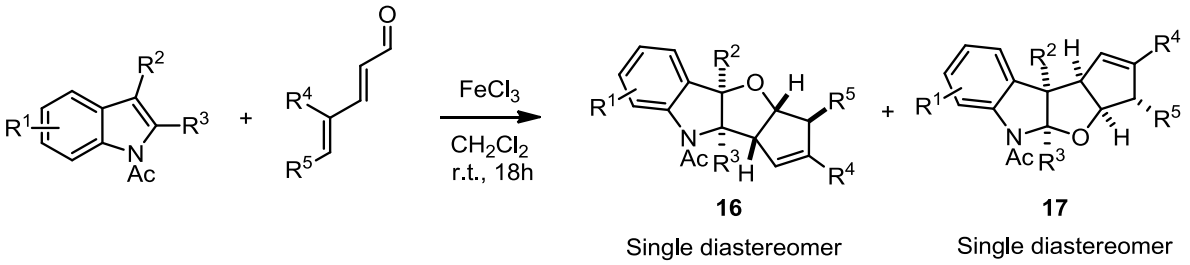
[123] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. (b) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**; *37*, 785-789. (c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211. (d) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.

calculations were also performed at the same level of theory to identify the stationary points as minima (zero imaginary frequencies) or transition states (one imaginary frequency), as well as the free energies at 298 K. IRC analyses were performed on both sides of the transition states to confirm the connection of each TS to its corresponding reactant and product. The Fe atom in this analysis was described using the LANL2DZ (Los Alamos National Laboratory 2 Double-Zeta) effective core potential and associated valence basis set.[124] The 6-31+G(d,p) basis was used for the other atoms. The energetics reported for iron-containing compounds were based on the most stable spin state, which is the sextet state. Single point energies were calculated using the SMD solvation model in HFIP. Given that the parameters for HFIP was not available in Gaussian 09, the parameters of isopropanol were used and the dielectric constant of the solvent was changed to the dielectric constant of HFIP (ε=16.7). 3D computed structures are illustrated using CYLView.[125]

[124] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.
[125] CYLview, 1.0b; C. Y. Legault, University of Sherbrooke, **2009**, http://www.cylview.org.

Partie expérimentale du Chapitre 2

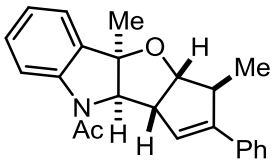
General procedure for the synthesis of indolines 16 and 17



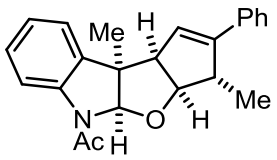
To a solution of *N*-Ac indole derivative (0.144 mmol) in dry dichloromethane (0.290 ml, 0.5 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.288 mmol) and anhydrous iron (III) chloride (47 mg, 0.288 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18h. The mixture was then diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 15 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford a crude mixture of polycycles **16** and **17**. The regiomeric ratio (**16/17**) was determined before purification by ^{1}H NMR of the crude product.

1-(3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16a**)

1-(3,9b-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17a**)



16a



17a

Compounds **16a** and **17a** were prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and $FeCl_3$ (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 75/25). Preparative TLC purification (Petroleum ether/EtOAc) afforded an inseparable mixture of **16a** and **17a** as brown oil (39.4 mg, 0.114 mmol, 79%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16a : 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

17a : 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

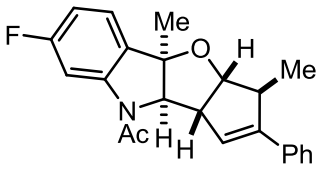
16a : 168.6, 146.3, 141.8, 134.3, 134.2, 129.2, 128.6 (2C), 127.6, 126.1 (2C), 124.2, 123.9, 123.4, 116.0, 88.5, 87.5, 71.9, 58.8, 45.0, 25.9, 24.2, 16.9.

17a : 169.5, 145.0, 141.6, 134.7, 134.4, 128.4 (2C), 127.5, 127.3, 125.9 (2C), 124.7, 124.3, 123.4, 115.6, 100.0, 88.4, 59.3, 55.0, 44.9, 25.5, 23.4, 16.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3031.3, 2961.7, 2973.7, 1665.3, 1478.8, 1396.1, 758.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{24}NO_2$ $[M + H]^+$: 346.1807, Found : 346.1804.

1-(7-fluoro-3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16b**)



16b

Compound **16b** and **17b** were prepared from *N*-acetyl-6-fluoro-3-methylindole (27.5 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron (III) chloride (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 90/10). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16b** as brown oil (44.4 mg, 0.122 mmol, 85%). **17b** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.85 (dd, J = 11.1 ; 2.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.92 (td, J = 8.7; 2.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.89 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.64 (bs, 1H), 3.26 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

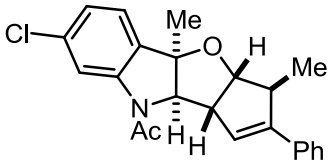
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.1, 162.6 (d, J = 241.5 Hz), 146.4, 143.1 (d, J = 12.9 Hz), 134.3, 130.2, (d, J = 1.9 Hz), 128.6 (2C), 127.6, 126.2 (2C), 124.8 (d, J = 10.7 Hz), 124.0, 110.4 (d, J = 23.1 Hz), 103.3 (d, J = 29.0 Hz), 88.1, 87.5, 72.7, 58.7, 45.0, 26.0, 24.2, 16.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3034.3, 2964.6, 2923.5, 1665.1, 1613.1, 1598.8, 1482.8, 1393.5, 759.8.

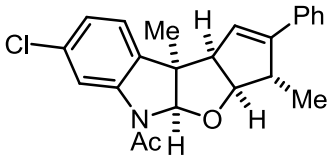
HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}FNO_2$ $[M + H]^+$: 364.1713, Found: 364.1716.

1-(7-chloro-3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16c**)

1-(7-chloro-3,9b-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17c**)



16c



17c

Compounds **16c** and **17c** were prepared from *N*-acetyl-6-chloro-3-methylindole (25 mg, 0.120 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (41.5 mg, 0.240 mmol) and iron (III) chloride (39 mg, 0.240 mmol) following the general procedure (r.r. 85/15). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded **16c** as brown oil (29.6 mg, 0.078 mmol, 65%) and **16c** as brown oil (5 mg, 0.012 mmol, 10%).

Compound 16c

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.88 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 3.26 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.2, 146.4, 143.0, 134.3, 133.4, 133.3, 128.7 (2C), 127.7, 126.2 (2C), 125.1, 124.1, 123.7, 115.7, 88.1, 87.6, 72.4, 58.7, 45.0, 25.8, 24.2, 16.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3031.1, 2971.0, 2926.6, 1669.3, 1597.9, 1473.0, 1391.6, 759.8.HRMS

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}ClNO_2$ [M + H]$^+$: 380.1417, Found : 380.1421.

Compound 17c

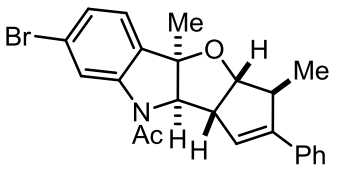
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 170.0, 145.3, 142.7, 134.3, 134.0, 131.8, 128.6 (2C), 127.5, 126.2, 126.0 (2C), 124.0, 123.2, 115.3, 100.3, 88.6, 59.2, 54.9, 44.8, 25.2, 23.4, 17.0.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3031.1, 2960.8, 2925.0, 1676.3, 1597.0, 1475.2, 1393.0, 760.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}ClNO_2$ [M + H]$^+$: 380.1417, Found : 380.1412.

1-(7-bromo-3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16d**)



16d

Compounds **16d** and **17d** were prepared from *N*-acetyl-6-bromo-3-methylindole (36 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron (III) chloride (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 80/20). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded **16d** as brown oil (40.9 mg, 0.096 mmol, 67%). **17d** was not isolated.

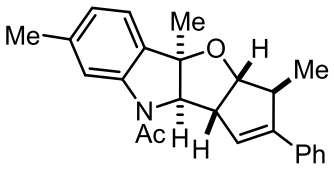
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.89 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 3.26 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.2, 146.4, 143.1, 134.3, 133.7, 128.6 (2C), 127.6, 126.6, 126.1 (2C), 125.5, 124.0, 121.9, 118.5, 88.2, 87.6, 72.3, 58.6, 45.0, 25.7, 24.2, 16.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3028.0, 2964.6, 2923.5, 1667.8, 1595.4, 1470.0, 1389.8, 759.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}BrNO_2$ $[M + H]^+$: 424.0912, Found : 424.0918.

1-(3,4a,7-trimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16e**)



16e

Compounds **16e** and **16e** were prepared from *N*-acetyl-3,6-dimethylindole (27 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16e** as brown oil (33.5 mg, 0.093 mmol, 65%). **17e** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) mixture of rotamers

Major rotamer : 8.08 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

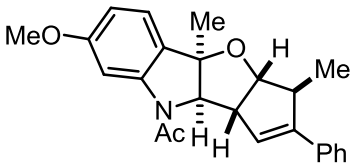
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

Major rotamer : 168.5, 148.8, 142.1, 140.0, 134.7, 131.4, 128.7 (2C), 128.1, 126.5, 125.6 (2C), 123.1, 122.7, 117.7, 89.1, 88.1, 73.9, 59.8, 46.2, 26.3, 24.6, 21.9, 16.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3026.1, 2967.1, 2920.3, 1659.8, 1605.0, 1495.1, 1393.8, 760.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{26}NO_2$ $[M + H]^+$: 360.1964, Found: 360.1965.

1-(7-methoxy-3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16f**)



16f

Compound **16f** was prepared from *N*-acetyl-6-methoxy-3-methylindole (29.3 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron (III) chloride (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16f** as brown oil (16.3 mg, 0.043 mmol, 30%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.89 (bd, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (bs, 1H), 3.26 (bq, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

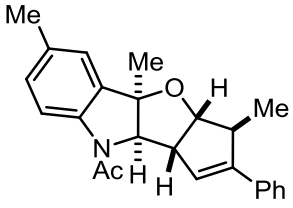
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.8, 160.3, 146.3, 143.0, 134.4, 128.6 (2C), 127.6, 126.2, 126.1 (2C), 124.3, 124.0, 109.7, 102.0, 88.2, 87.3, 72.6, 58.9, 55.3, 44.9, 26.2, 24.4, 16.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3025.3, 2965.3, 2924.2, 1662.0, 1598.5, 1489.0, 1396.1, 760.6.

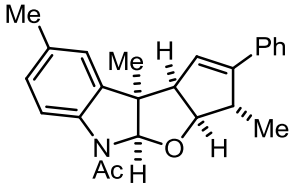
HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{26}NO_3$ [M + H]+: 376.1913, Found: 376.1918.

1-(3,4a,6-trimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16g**)

1-(3,8,9b-trimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17g**)



16g



17g

Compounds **16g** and **17g** were prepared from *N*-acetyl-3,5-dimethylindole (27.0 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron (III) chloride (47.0 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 80/20). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16g** and **17g** as brown oil (37.1 mg, 0.103 mmol, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16g : 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

17g : 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

4g : 168.2, 146.3, 139.6, 134.3, 134.2, 133.1, 129.7, 128.6 (2C), 127.6, 126.2 (2C), 124.3, 123.8, 115.8, 88.7, 87.4, 72.1, 58.9, 45.0, 26.0, 24.2, 20.6, 16.4.

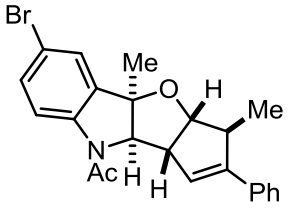
5g : 169.2, 145.0, 139.4, 134.8, 134.5, 132.4, 128.5 (2C), 128.0, 127.4, 126.0 (2C), 125.0, 124.3, 115.3, 100.2, 88.5, 59.3, 55.0, 45.0, 25.5, 23.3, 20.8, 16.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3021.6, 2964.6, 2923.5, 1653.2, 1485.1, 1390.6, 759.2.

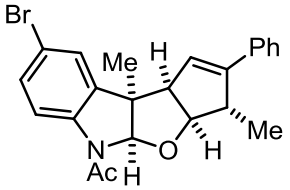
HRMS (ESI) Calcd for C24H26NO2 [M + H]$^{+}$: 360.1964, Found: 360.1960.

1-(6-bromo-3,4a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16j**)

1-(8-bromo-3,9b-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17j**)



16j



17j

Compound **16j** and **17j** were prepared from *N*-acetyl-5-bromo-3-methylindole (36 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 25/75). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16j** and **17j** as brown oil (25.9 mg, 0.061 mmol, 42%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16j : 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.45-7.18 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.95 (d, J = 7.3Hz, 3H).

17j : 7.86 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.18 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

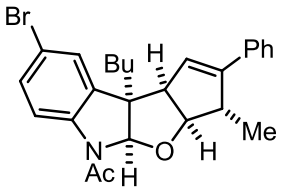
16j : 168.9, 146.4, 141.1, 136.9, 134.3, 132.0, 128.6 (2C), 127.6, 127.4, 126.2 (2C), 124.0, 117.8, 88.3, 87.7, 72.2, 58.7, 45.0, 30.5, 25.7, 24.2, 16.3.

17j : 169.7, 145.4, 140.9, 137.4, 134.4, 130.4, 128.5 (2C), 127.6, 127.5, 126.0 (2C), 123.9, 117.2, 115.0, 100.1, 88.6, 59.3, 55.2, 45.0, 25.1, 23.4, 17.0.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3056.6, 2964.8, 2920.5, 1672.2, 1494.2, 1390.5, 759.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}BrNO_2$ $[M + H]^+$: 424.0912, Found: 424.0918.

1-(8-bromo-9b-butyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17k**)



17k

Compounds **16k** and **17k** were prepared from *N*-acetyl-5-bromo-3-butylindole (42.4 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 30/70). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **17k** as brown oil (20.1 mg, 0.043 mmol, 30%). **16k** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (bd, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.5 ; 2.1 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.60 (bd, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.18 (bq, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.96-0.90 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

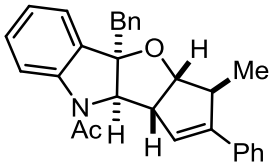
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.6, 145.2, 141.5, 136.0, 134.4, 130.4, 128.5 (2C), 127.9, 127.4, 125.9 (2C), 124.1, 117.2, 114.9, 97.8, 88.5, 59.1, 58.3, 44.9, 38.0, 26.0, 23.4, 22.5, 17.1, 13.8.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.5, 2957.3, 2927.9, 1675.8, 1471.4, 1388.7, 760.0.

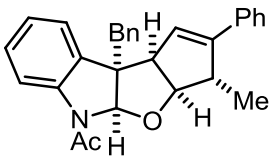
HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{29}BrNO_2$ $[M + H]^+$: 466.1382, Found: 466.1389.

4a-benzyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16l**)

9b-benzyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17l**)



16l



17l

Compounds **16l** and **17l** were prepared from *N*-acetyl-3-benzylindole (35.9 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 25/75). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16l** and **17l** as brown oil (21.3 mg, 0.051 mmol, 35%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16l : 8.00 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.06 (m, 6H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.87 (bd, J = 5.1 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

17l : 7.78 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.06 (m, 6H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (bd, J = 5.1 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16l : 168.1, 146.3, 142.4, 135.7, 134.4, 132.7, 130.3 (2C), 129.3, 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 126.5, 126.2 (2C), 126.0 (2C), 124.2, 123.7, 116.0, 87.4, 69.5, 58.5, 44.9, 43.6, 24.2, 16.4.

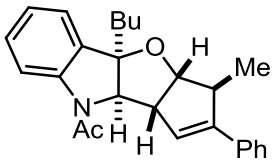
17l : 168.8, 144.9, 136.7, 135.5, 129.9 (2C), 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.4 (2C), 126.5, 126.2, 125.9 (2C), 124.5, 123.6, 123.1, 115.7, 97.2, 91.3, 88.0, 59.5, 57.9, 44.5, 43.7, 24.2, 17.0.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3056.5, 2958.3, 2926.7, 1668.7, 1599.1, 1494.5, 1397.2, 757.8.

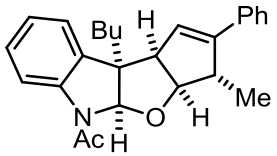
HRMS (ESI) Calcd for $C_{29}H_{28}NO_2$ $[M + H]^+$: 422.2120, Found: 422.2126.

1-(4a-butyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16m**)

1-(9b-butyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17m**)



16m



17m

Compounds **16m** and **17m** were prepared from *N*-acetyl-3-butylindole (31 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 65/35). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16m** and **17m** as brown oil (49.2 mg, 0.127 mmol, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16m : 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.18-7.06 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.87 (bd, J = 5 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 3H), 0.94-0.92 (m, 1H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

17m : 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.18-7.06 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.47 (bd, J = 5.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.92 (m, 1H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16m : 168.5, 146.4, 142.2, 134.4, 133.2, 128.5 (2C), 127.6, 127.5, 126.1 (2C), 124.1, 123.9, 123.7, 116.0, 91.4, 87.3, 69.8, 58.8, 45.1, 38.0, 25.6, 24.3, 22.3, 16.5, 13.8.

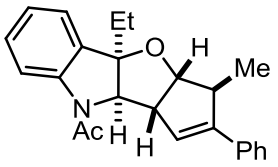
17m : 169.4, 144.7, 133.1, 129.2, 128.6 (2C), 128.4, 127.3, 125.8 (2C), 125.2, 124.5, 123.3, 115.6, 97.8, 88.3, 59.0, 58.2, 45.1, 44.7, 38.5, 26.1, 23.4, 22.6, 17.0, 13.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3047.0, 2955.2, 2926.7, 1661.8, 1598.9, 1461.5, 1392.4, 755.8.

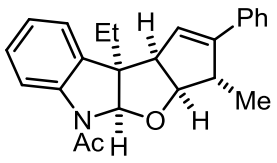
HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{30}NO_2$ $[M + H]^+$: 388.2277, Found: 388.2275.

1-(4a-ethyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16n**)

1-(9b-ethyl-3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17n**)



16n



17n

Compounds **16n** and **17n** were prepared from *N*-acetyl-3-ethylindole (27 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 70/30). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16n** and **17n** as brown oil (37.1 mg, 0.103 mmol, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16n : 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42-7.06 (m, 7H), 6.29 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.87 (bd, J = 5 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

17n : 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42-7.06 (m, 7H), 5.75 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.47 (bd, J = 5.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

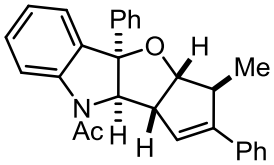
16n : 168.6, 146.4, 142.3, 134.4, 133.1, 128.6 (2C), 127.6 (2C), 126.1 (2C), 124.0, 123.8, 132.7, 115.9, 91.8, 87.4, 69.3, 58.8, 45.1, 30.8, 24.3, 16.5, 8.2.

17n : 169.4, 144.8, 142.4, 134.4, 132.9, 129.2, 128.5 (2C), 127.3, 125.9 (2C), 125.2, 124.6, 123.3, 115.6, 97.6, 88.4, 59.4, 57.9, 44.7, 31.2, 23.5, 17.0, 8.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3050.1, 2964.1, 2926.4, 1661.8, 1599.2, 1495.5, 1395.1, 758.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{26}NO_2$ $[M + H]^+$: 360.1964, Found: 360.1960.

1-(3-methyl-2,4a-diphenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16o**)



16o

Compounds **16o** and **17o** were prepared from *N*-acetyl-3-phenylindole (33.9 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 85/15). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer 4l as brown oil (24.7 mg, 0.061 mmol, 42%). **17o** was not isolated.

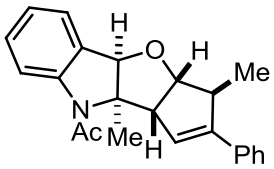
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.07 (bd, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.4, 146.7, 143.2, 142.6, 134.3, 133.3, 129.6, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.7, 127.3, 126.2 (2C), 125.1 (2C), 124.3, 124.0, 116.2, 92.3, 87.9, 74.4, 58.9, 45.2 (2C), 24.3, 16.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3059.6, 2958.3, 2926.7, 1660.5, 1599.8, 1477.3, 1392.7, 757.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{26}NO_2$ $[M + H]^+$: 408.1964, Found: 408.1964.

1-(3,9a-dimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16p**)



16p

Compound **16p** was prepared from *N*-acetyl-2-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded **16p** as brown oil (6 mg, 0.0174 mmol, 12%).

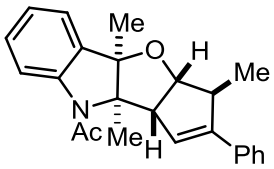
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.41 (bs, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : 169.5, 145.4, 142.1, 134.3, 130.8, 128.6 (2C), 127.8, 127.6, 126.1 (2C), 126.0, 124.7, 123.8, 116.1, 103.6, 89.3, 58.0, 57.3, 44.6, 26.1, 23.7, 16.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) : 3053.3, 2927.3, 1658.4, 1603.2, 1479.5, 1378.0, 759.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{24}NO_2$ $[M + H]^+$: 346.1807, Found: 346.1807.

1-(3,4a,9a-trimethyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16q**)



16q

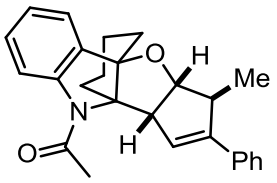
Compounds **16q** and **17q** were prepared from *N*-acetyl-2,3-dimethylindole (54 mg, 0.288 mmol), 4-methylhex-2,4-dienal (63.8 mg, 0.580 mmol) and iron chloride (III) (94 mg, 0.580 mmol) following the general procedure (r.r. 65/35). Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 97/3) afforded the major regioisomer **16q** as brown oil (22 mg, 0.0612 mmol, 21%). **17q** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.6 ; 1.4 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4 ; 1.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.39 (bd, J = 5.1 Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.5, 145.8, 140.9, 137.3, 134.5, 128.6 (2C), 127.6, 127.6, 126.2 (2C), 123.9, 123.1, 123.0, 116.1, 105.7, 87.0, 61.6, 56.0, 44.3, 23.8, 21.6, 19.3, 16.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3053.3, 2964.9, 2907.2, 1654.9, 1495.3, 1380.0, 758.9.

1-(3-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydro-4a,9a-butanocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(9bH)-yl)ethanone (**16r**)



16r

16r was prepared from *N*-acetyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (30.7 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhex-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded **16r** as brown oil (10.5 mg, 0.0272 mmol, 19%).

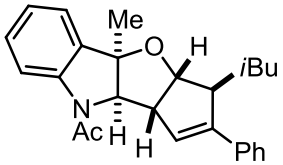
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39 (bd, J = 5.5 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18-1.71 (m, 6H), 1.56-1.39 (m, 2H), 0.99 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 170.1, 146.5, 142.9, 135.9, 135.0, 129.0 (2C), 128.1, 128.0, 126.6 (2C), 124.3, 123.4, 123.3, 116.4, 105.4, 88.1, 62.3, 56.9, 44.7, 31.1, 27.2, 24.1, 17.9, 17.6, 17.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.5, 2955.2, 2931.8, 1656.0, 1494.4, 1377.2, 759.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{28}NO_2$ $[M + H]^+$: 386.2120, Found : 386.2127.

1-(3-isobutyl-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16s**)



16s

Compounds **16s** and **17s** were prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (62.2 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.289 mmol) following the general procedure (r.r. 66/33). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16s** as brown oil (28.9 mg, 0.075 mmol, 52%). **17s** was not isolated.

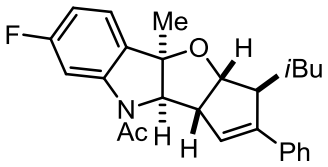
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.96 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.19 (bd, J = 10.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.57 (bs, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.14-0.98 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.6, 145.5, 141.8, 134.5, 134.2, 129.1, 128.6 (2C), 127.6, 126.1 (2C), 124.7 (2C), 123.9, 123.4, 116.0, 88.6, 85.5, 71.9, 59.1, 48.9, 26.2, 26.0, 24.2, 23.4, 21.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3045.0, 2954.8, 2923.4, 1659.7, 1477.9, 1394.2, 756.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{30}NO_2$ $[M + H]^+$: 388.2277, Found : 388.2275.

1-(7-fluoro-3-isobutyl-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16s'**)



16s'

Compound **16s'** was prepared from *N*-acetyl-6-fluoro-3-methylindole (27.5 mg, 0.144 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (62.2 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16s'** as brown oil (40.9 mg, 0.101 mmol, 70%).

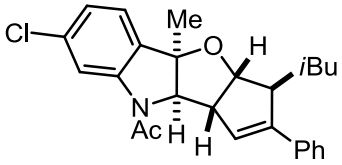
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.84 (dd, *J* = 11.1 ; 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 3.20 (bd, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.15-0.97 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.6, 163.1 (d, J = 241.6 Hz), 146.0, 143.5 (d, *J* = 13.2 Hz), 134.9, 130.7, 129.1, 128.1 (2C), 126.5 (2C), 125.3 (d, *J* = 11.0 Hz), 125.0 (2C), 110.9 (d, *J* = 23.1 Hz), 103.8 (d, *J* = 28.9 Hz), 88.6, 86.0, 73.1, 59.4, 49.4, 26.7, 26.5, 24.6, 23.9, 22.0.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.2, 2956.0, 2923.7, 1668.1, 1483.2, 1395.8, 758.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{29}FNO_2$ $[M + H]^+$: 406.2182, Found : 406.2191.

1-(7-chloro-3-isobutyl-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16s''**)



16s"

Compounds **16s''** and **17s''** were prepared from *N*-acetyl-6-chloro-3-methylindole (29.9 mg, 0.144 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (62.2 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.289 mmol) following the general procedure (r.r. 85/15). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **4o** as brown oil (34.6 mg, 0.082 mmol, 57%). **17s''** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.12-8.11 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.30 (bs, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.00 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 3.20 (bd, J = 9.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.15-1.01 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

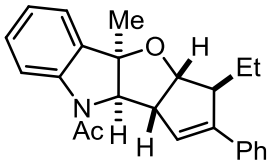
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.2, 145.6, 142.9, 134.5, 133.4, 133.3, 128.6 (2C), 127.6, 126.1 (2C), 125.0 (2C), 124.6, 123.8, 115.7, 88.2, 85.7, 72.4, 58.9, 48.9, 26.2, 25.8, 24.2, 23.4, 21.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 2955.9, 2926.7, 1670.0, 1472.6, 1390.1, 728.3.

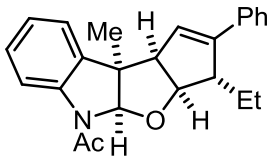
HRMS (ESI) Calcd for $C_{26}H_{29}ClNO_2$ $[M + H]^+$: 422.1887, Found : 422.1899.

1-(3-ethyl-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16t**)

1-(3-ethyl-9b-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17t**)



16t



17t

Compounds **16t** and **17t** were prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhepta-2,4-dienal (54 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 75/25). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded an inseparable mixture of **16t** and **17t** as brown oil (39.8 mg, 0.111 mmol, 77%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

16t : 8.10 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), , 4.46 (s, 1H), 3.98 (bd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

17t : 7.93 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.67 (bd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)

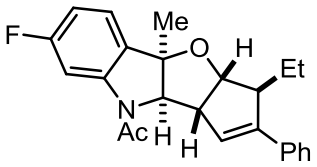
16t : 168.6, 144.7, 141.7, 134.6, 134.2, 129.2, 128.5 (2C), 128.4, 127.6, 126.2 (2C), 125.1, 123.9, 116.0, 88.4, 85.4, 72.1, 59.5, 51.7, 26.0, 24.2, 22.9, 11.4.

17t : 169.5, 143.3, 141.5, 134.7, 127.5, 127.3, 125.9 (2C), 125.3, 124.7 (2C), 123.4, 123.3, 115.6, 99.9, 86.4, 60.0, 55.1, 52.1, 30.4, 25.6, 23.4, 23.3, 11.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3047.1, 2958.5, 2920.5, 1660.8, 1600.0, 1478.6, 1394.2, 757.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{26}NO_2$ $[M + H]^+$: 360.1964, Found: 360.1959.

1-(3-ethyl-7-fluoro-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16t'**)



16t'

Compound **16t'** was prepared from *N*-acetyl-6-fluoro-3-methylindole (27.5 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhept-2,4-dienal (54 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16t'** as brown oil (42.0 mg, 0.111 mmol, 77%).

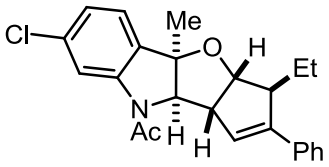
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.84 (dd, J = 11.0 ; 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.16 (bd, J = 8.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.1, 162.6 (d, J = 240.7 Hz), 144.8, 143.1 (d, J = 13.0 Hz), 134.6, 130.3, 128.6 (2C), 127.6, 126.2 (2C), 125.0, 124.8 (d, J = 10.7 Hz), 110.5 (d, J = 23.7 Hz), 103.4 (d, J = 28.9 Hz), 88.0, 85.5, 72.8, 59.4, 52.1, 26.1, 24.2, 22.9, 11.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 2961.5, 2926.7, 1666.5, 1483.4, 1395.3, 759.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{25}FNO_2$ $[M + H]^+$: 378.1869, Found : 378.1869.

1-(7-chloro-3-ethyl-4a-methyl-2-phenyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16t''**)



16t"

Compounds **16t''** and **17t''** were prepared from *N*-acetyl-6-chloro-3-methylindole (29.9 mg, 0.144 mmol), 4-phenylhept-2,4-dienal (54 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. 80/20). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16t''** as brown oil (33.7 mg, 0.086 mmol, 60%). **17t''** was not isolated.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.11 (bs, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0 ; 2.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 1H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

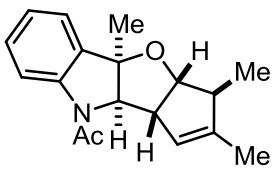
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.1, 144.8, 142.9, 134.6, 133.4, 133.3, 128.6 (2C), 127.6, 126.2 (2C), 125.0, 124.9, 123.7, 115.7, 88.0, 85.6, 72.5, 59.3, 52.1, 25.8, 24.2, 22.9, 11.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3034.3, 2961.5, 2923.5, 1670.3, 1472.9, 1391.5, 759.2.

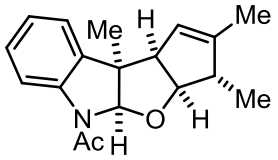
HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{25}ClNO_2$ $[M + H]^+$: 394.1574, Found : 394.1580.

1-(2,3,4a-trimethyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16u**)

1-(2,3,9b-trimethyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-b]indol-5(4aH,9bH,9cH)-yl)ethanone (**17u**)



16u



17u

Compounds **16u** and **17u** were prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (50 mg, 0.290 mmol), 4-methylhex-2,4-dienal (63.8 mg, 0.580 mmol) and iron chloride (III) (94 mg, 0.580 mmol) following the general procedure (r.r. 75/25). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded **16u** as brown oil (26.0 mg, 0.092 mmol, 32%) and **17u** as brown oil (9.1 mg, 0.032 mmol, 11%).

Compound 16u

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.4 , 0.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.72 (bd, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.5, 144.7, 141.7, 134.3, 129.1, 123.9, 123.4, 123.2, 115.9, 88.5, 87.9, 72.0, 58.6, 48.8, 26.0, 24.1, 15.6, 14.5.

IR (neat) □ (cm^{-1}) : 3043.8, 2959.8, 2909.4, 1673.0, 1480.9, 1396.2, 754.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{18}H_{22}NO_2$ $[M + H]^+$: 284.1651, Found : 284.1648.

Compound 17u

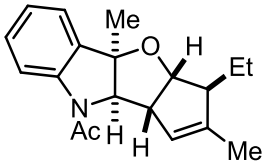
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.4 , 1.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.8 , 1.4 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.4 , 1.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 0.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 169.6, 142.7, 141.6, 135.0, 127.4, 124.6, 123.3, 123.2, 115.5, 100.4, 89.3, 59.1, 54.6, 48.3, 25.6, 23.4, 16.1, 14.4

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3034.5, 2961.7, 2923.7, 1664.0, 1477.9, 1394.9, 756.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{18}H_{22}NO_2$ $[M + H]^+$: 284.1651, Found : 284.1644.

1-(3-ethyl-2,4a-dimethyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16v**)



16v

Compounds **16v** and **17v** were prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 4-methylhepta-2,4-dienal (36.0 mg, 0.290 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.289 mmol) following the general procedure (r.r. 70/30). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16v** as brown oil (13.4 mg, 0.045 mmol, 31%). **17v** was not isolated.

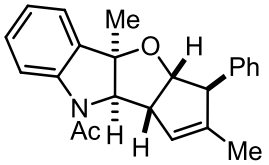
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.9 (td, *J* = 7.4 , 0.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.85 (bd, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.18-1.03 (m, 1H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.5, 142.7, 141.6, 134.4, 129.1, 124.2, 123.9, 123.4, 116.0, 88.3, 85.8, 72.1, 59.3, 55.8, 26.1, 24.1, 22.2, 14.7, 11.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3031.1, 2962.9, 2925.1, 1663.5, 1477.7, 1395.3, 756.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{19}H_{24}NO_2$ $[M + H]^+$: 298.1807, Found : 298.1806.

1-(3-ethyl-2,4a-dimethyl-3,3a-dihydrocyclopenta[4,5]furo[3,2-b]indol-9(4aH,9aH,9bH)-yl)ethanone (**16w**)



16w

Compound **16w** was prepared from *N*-acetyl-3-methylindole (25 mg, 0.144 mmol), 4-methyl-5-phenylpent-2,4-dienal (49.7 mg, 0.289 mmol) and iron chloride (III) (47 mg, 0.290 mmol) following the general procedure (r.r. > 95/5). Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 75/25) afforded the major regioisomer **16w** as brown oil (22.5 mg, 0.065 mmol, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.84 (bd, J = 5.1 Hz, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

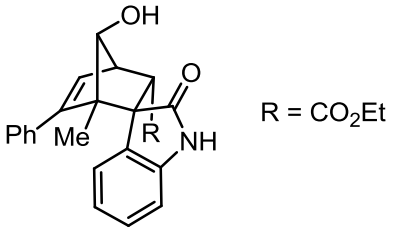
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 168.6, 142.6, 141.6, 140.2, 134.0, 129.2, 128.6 (2C), 127.4 (2C), 126.7, 125.7, 123.9, 123.4, 116.0, 88.6, 88.4, 71.7, 61.1, 59.8, 26.1, 24.2, 14.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3028.0, 2967.8, 2907.7, 1657.0, 1603.2, 1473.4, 1397.4, 754.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{24}NO_2$ $[M + H]^+$: 346.1807, Found: 346.1819.

Partie expérimentale du Chapitre 3

Ethyl 7-hydroxy-1-methyl-2'-oxo-6-phenylspiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indoline]-3-carboxylate (**20a**)



20a

Compound **20a** was prepared from (*E*)-ethyl 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)acetate (21.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) in HFIP at room temperature for 17h. Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 60/40) afforded **20a** as orange oil (28.4 mg, 0.073 mmol, 73%).

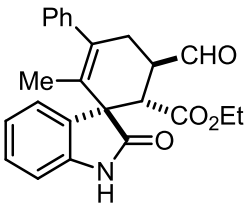
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 5H), 6.98-6.95 (m 1H), 6.86-6.78 (m, 4H), 6.68 (td, J = 7.7 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.52 (bs, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.63 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 184.2, 171.1, 148.9, 141.3, 136.3, 131.3, 129.1, 128.7, 127.9 (2C), 127.7 (2C), 127.4 (2C), 123.0, 109.8, 88.5, 64.1, 62.0, 60.5, 56.2, 51.2, 13.6, 11.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3186.3, 2976.2, 2876.0, 1732.7, 1688.8, 1620.4, 1472.2, 1372.5, 730.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{23}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 412.1525, Found : 412.1524.

Ethyl 6-formyl-3-methyl-2'-oxo-4-phenylspiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indoline]-1-carboxylate (**20'a**)



20'a

Compound **20'a** was prepared from (*E*)-ethyl 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)acetate (21.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal 34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) at 45°C for 17h. Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 60/40) afforded **20'a** as yellow oil (28.2 mg, 0.072 mmol, 72%).

Major diasteromer

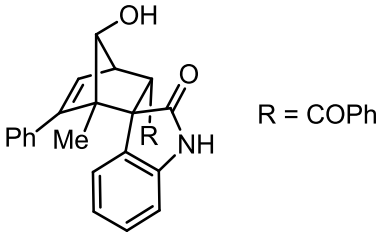
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 201.3, 180.8, 170.7, 141.9, 141.8, 135.2, 130.3, 129.2, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 126.9, 124.9, 122.9, 110.1, 61.3, 56.7, 47.7, 44.9, 31.5, 15.2, 13.6.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3219.9, 2980.7, 2831.9, 1721.1, 1697.8, 1616.7, 1471.3, 730.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{23}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 412.1525, Found : 412.1523.

3-benzoyl-7-hydroxy-1-methyl-6-phenylspiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**27a**)



27a

Compound **27a** was prepared from (*E*)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)indolin-2-one (24.9 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) in HFIP at room temperature for 17h. Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 60/40) **27a** as brown oil (13.2 mg, 0.031 mmol, 31%).

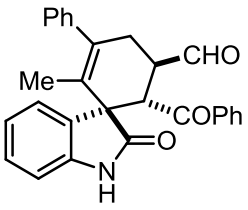
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17-7.07 (m, 6H), 7.03 (bd, J = 3.9 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.7 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.56 (bd, J = 9.5 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.1, 184.1, 147.4, 140.3, 137.8, 136.4, 132.7, 132.6, 128.5, 128.4, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 127.6 (3C), 127.5 (2C), 127.3, 123.1, 109.3, 88.2, 64.7, 61.6, 59.6, 51.7, 11.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3178.3, 2985.6, 2873.1, 1682.8, 1619.0, 1471.5, 726.7, 698.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{24}NO_3$ $[M + H]^+$: 422.1751, Found : 422.1750.

1-benzoyl-3-methyl-2'-oxo-4-phenylspiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indoline]-6-carbaldehyde (**27'b**)



27'a

Compounds **27'a** were prepared from (*E*)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)indolin-2-one (24.9 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) in HFIP at room temperature for 17h. Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate, 60/40) afforded **27'a** as brown oil (17.8 mg, 0.042 mmol, 41%).

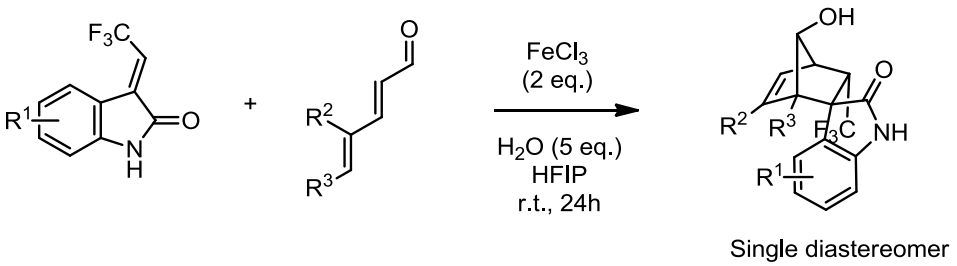
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 4H), 7.11 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 201.5, 200.3, 179.5, 141.9, 140.6, 137.7, 135.5, 133.1, 130.2, 129.0, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 127.3, 125.8, 123.1, 109.8, 57.6, 48.8, 46.5, 31.4, 15.7.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3230.6, 2964.6, 2914.0, 1708.1, 1672.2, 1616.1, 1470.2, 726.7, 698.5.

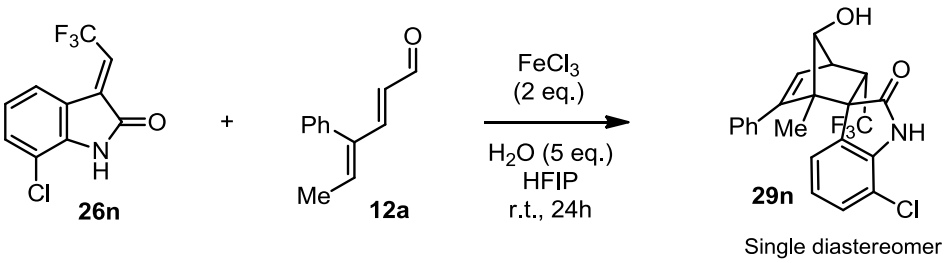
HRMS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{24}NO_3$ $[M + H]^+$: 422.1751, Found : 422.1748.

General procedure for the synthesis of bridged polycyclic spirooxindoles 29



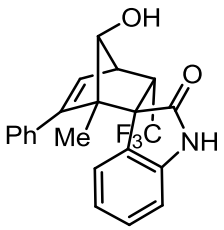
To a solution of alkylidene oxindole (0.1 mmol) in HFIP (2 mL, 0.05 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.2 mmol), water (0.55 mmol) and iron (III) chloride (0.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24h. The mixture was then diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 5 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the desired product.

Synthesis of bridged polycyclic spirooxindole 29n (1 mmol scale)



To a solution of alkylidene oxindole **26n** (248 mg, 1 mmol) in HFIP (20 mL, 0.05 mol.L^{-1}) were successively added 4-phenyl-hexa-2,4-dienal 6a (340 mg, 2 mmol), water (0.1 mL, 5.5 mmol) and iron (III) chloride (320 mg, 2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24h. The mixture was then diluted in ethyl acetate (50 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 20 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product which was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2OAc, 7/3) to afford the desired compound **29n** (214 mg) in 51% yield

7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29a**)



29a

Compound **29a** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29a** as brown solid (23.3 mg, 0.06 mmol, 60%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 5H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 3.93 (qd, J = 10.7 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 3.55 (bd, J = 6.1 Hz, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

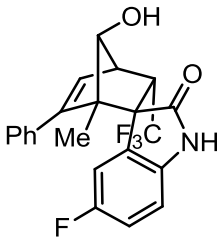
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.3, 150.4, 141.0, 135.7, 129.5 (q, J = 3.5 Hz), 129.1, 129.0, 127.9 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 126.5 (q, J = 278.6 Hz), 126.4, 122.9, 109.9, 88.4, 65.1, 61.0, 54.6 (q, J = 27.1 Hz), 50.5, 10.7.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3176.8, 2939.3, 2885.5, 1682.3, 1619.7, 1471.6, 1389.5, 729.7, 698.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{19}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 386.1359, Found : 386.1362.

Mp 181-182°C

5'-fluoro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29b**)



29b

Compound **29b** was prepared from (*E*)-5-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29b** as brown solid (30.6 mg, 0.076 mmol, 76%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.22 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 4H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 3.96 (qd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.60 (bd, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

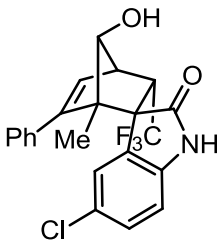
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.2, 159.0 (d, *J* = 241.3 H), 150.1, 137.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 135.4, 129.4, 128.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 128.2 (2C), 128.2, 127.5 (2C), 126.5 (q, *J* = 278.6 Hz), 117.7 (qd, *J* = 26.8 Hz, *J* = 3.5 Hz), 115.7 (d, J = 23.6 Hz), 110.5 (d, *J* = 8.3 Hz), 88.5, 65.4, 61.6, 54.8 (q, *J* = 27.1 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3183.1, 2932.8, 2872.7, 1681.5, 1634.0, 1485.8, 1388.5, 729.8, 698.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 404.1298, Found : 404.1284.

Mp 194-195°C

5'-chloro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29c**)



29c

Compound **29c** was prepared from (*E*)-5-chloro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (24.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29c** as brown solid (30.3 mg, 0.072 mmol, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.10 (s, 1H), 7.29- 7.25 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 3.94 (qd, J = 10.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 3.58 (bd, J = 9.6 Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

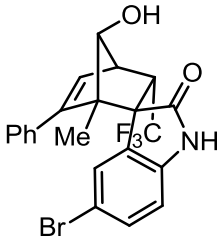
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 182.9, 150.1, 139.5, 135.4, 130.0 (q, J = 3.5 Hz), 129.6, 129.1, 128.8, 128.3, 128.2 (2C), 128.1, 127.4 (2C), 126.4 (q, J = 279.2 Hz), 110.9, 88.5, 65.6, 61.4, 54.8 (q, J = 27.3 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3173.2, 2967.4, 2872.4, 1683.7, 1620.5, 1477.5, 1387.3, 738.1, 699.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}ClF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 420.0973, Found : 420.0969.

Mp 199-201°C

5'-bromo-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29d**)



29d

Compound **29d** was prepared from (*E*)-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (29.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 90/10) afforded **29d** as orange oil (30.8 mg, 0.066 mmol, 66%).

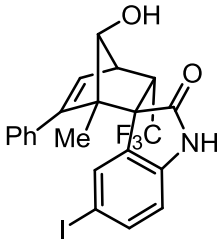
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.08 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 3H), 6.71 (bs, 1H), 3.93 (qd, J = 10.4 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 3.57 (bd, J = 10.9 Hz, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 182.6, 150.1, 139.9, 135.4, 132.8 (q, J = 3.4 Hz), 132.0, 129.6, 128.7, 128.3 (2C), 128.2, 127.4 (2C), 126.4 (q, J = 279.5 Hz), 116.2, 111.2, 88.5, 65.6, 61.3, 54.9 (q, J = 27.4 Hz), 50.5, 10.90.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3176.8, 2971.0, 2872.8, 1689.1, 1619.5, 1475.4, 1387.1, 732.2, 699.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 464.0468, Found : 464.0468.

5'-iodo-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29e**)



29e

Compound **29e** was prepared from (*E*)-5-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (33.9 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29e** as orange solid (22.7 mg, 0.045 mmol, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 4H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.69-6.68 (m, 1H), 3.89 (qd, J = 10.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.54 (bd, J = 11.0 Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

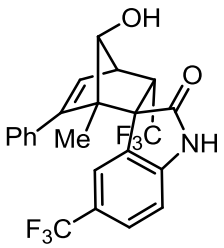
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 182.4, 150.0, 140.5, 138.4 (q, J = 3.3 Hz), 137.9, 135.5, 129.6, 128.9, 128.4 (2C), 128.1, 127.4 (2C), 126.5 (q, J = 278.9 Hz), 111.7, 88.5, 86.3, 65.6, 61.08, 54.9 (q, J = 27.1 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3209.9, 2971.0, 2872.8, 1690.2, 1615.2, 1473.7, 1386.3, 738.3, 699.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}IF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 512.0334, Found : 512.0342.

Mp 200-201°C

7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3,5'-bis(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29f**)



29f

Compound **29f** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)-5-(trifluoro methyl)indolin-2-one (28.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29f** as orange solid (30.6 mg, 0.068 mmol, 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.28 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 5H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.72-6.71 (m, 1H), 3.96 (qd, J = 10.8 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.58 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).

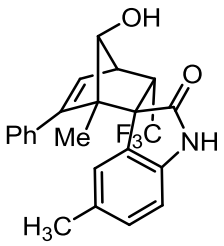
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.1, 150.1, 141.7, 135.4, 131.5 (q, J = 32.6 Hz), 130.6, 129.9 (q, J = 3.4 Hz), 129.5, 128.2 (3C), 127.6 (2C), 126.4 (q, J = 278.1 Hz), 123.7 (q, J = 272.5 Hz), 119.8 (q, J = 3.5 Hz), 106.9 (q, J = 3.8 Hz), 88.5, 65.6, 61.2, 55.0 (q, J = 27.6 Hz), 50.6, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3198.9, 2977.3, 2888.7, 1689.1, 1635.1, 1460.7, 1387.8, 726.5, 697.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{18}F_6NO_2$ $[M + H]^+$: 454.1242, Found : 454.1243.

Mp 188-189°C

5'-methyl-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29g**)



29g

Compound **29g** was prepared from (*E*)-5-methyl-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (22.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29g** as brown solid (26.7 mg, 0.067 mmol, 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.98 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 4H), 7.04 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 3H), 6.78 (bs, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 3.91 (qd, J = 10.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.54 (bd, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

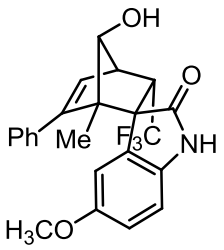
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.2, 150.3, 138.5, 135.9, 132.5, 130.6 (q, J = 3.2 Hz), 129.4, 129.2, 127.9 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 126.6 (q, J = 277.5 Hz), 126.5, 109.6, 88.5, 65.3, 61.1, 54.6 (q, J = 27.5 Hz), 50.5, 21.0, 10.8.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3173.6, 2967.8, 2876.0, 1676.8, 1625.3, 1490.8, 1388.1, 729.4, 698.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 400.1524, Found : 400.1532.

Mp 197-198°C

7-hydroxy-5'-methoxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29h**)



29h

Compound **29h** was prepared from (*E*)-5-methoxy-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (28.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) in HFIP at room temperature for 17h. Preparative TLC purification (petroleum ether/ethyl acetate 60/40) afforded **29h** as orange oil (31.9 mg, 0.077 mmol, 77%).

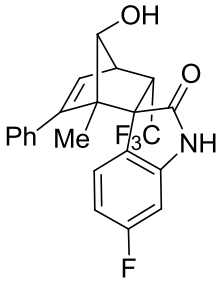
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 4H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.59 (bs, 1H), 3.93 (qd, J = 10.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (bs, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.1, 155.5, 150.0, 135.8, 134.3, 129.2, 128.1 (2C), 128.0, 127.5 (3C), 126.6 (q, J = 278.1 Hz), 115.5, 115.4 (q, J = 3.4 Hz), 110.5, 88.4, 65.1, 61.6, 55.1, 54.6 (q, J = 27.3 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3183.2, 2926.9, 2876.2, 1677.8, 1600.9, 1490.1, 1388.0, 728.0, 698.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}F_3NO_3$ $[M + H]^+$: 416.1468, Found : 416.1465.

6'-fluoro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29i**)



29i

Compound **29i** was prepared from (*E*)-6-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29i** as brown solid (24.8 mg, 0.062 mmol, 62%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.07 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H) 6.99-6.95 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H) , 6.67-6.66 (m, 1H), 6.47 (td, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (qd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H) 3.55 (bd, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

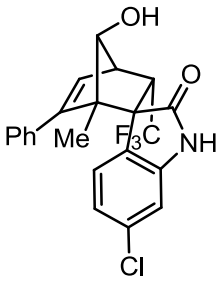
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.7, 163.3 (d, *J* = 247.9 Hz), 150.3, 142.4 (d, *J* = 11.8 Hz), 135.6, 131.1 (qd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.4 Hz), 129.3, 128.2 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 126.5 (q, *J* = 278.0 Hz), 121.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 109.4 (d, *J* = 21.9 Hz), 98.6 (d, *J* = 27.3 Hz), 88.4, 65.1, 60.7, 54.8 (q, *J* = 26.6 Hz), 50.5, 10.8.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3176.8, 2974.1, 2879.2, 1686.4, 1608.8, 1464.1, 1384.7, 729.3, 697.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 404.1274, Found : 404.1282.

Mp 181-182°C

6'-chloro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29j**)



29j

Compound **29j** was prepared from (*E*)-6-chloro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (24.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 90/10) afforded **29j** as orange oil (25.9 mg, 0.062 mmol, 62%).

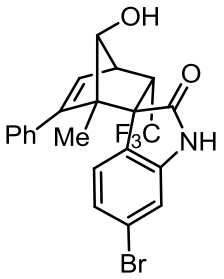
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.00 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.08 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 3.90 (qd, J = 10.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H) 3.47-3.45 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.3, 150.3, 142.2, 135.5, 135.1, 130.6 (q, J = 3.3 Hz), 129.4, 128.2 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 126.5 (q, J = 278.4 Hz), 125.0, 123.0, 110.7, 88.5, 65.3, 60.9, 54.9 (q, J = 27.1 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3170.5, 2974.1, 2879.2, 1685.5, 1614.5, 1487.6, 1385.6, 734.2, 697.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}ClF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 420.0978, Found : 420.0977.

6'-bromo-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29k**)



29k

Compound **29k** was prepared from (*E*)-6-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (29.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29k** as brown solid (32.6 mg, 0.070 mmol, 70%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.13 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.09 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 4H), 6.68-6.67 (m, 1H), 3.90 (qd, J = 10.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

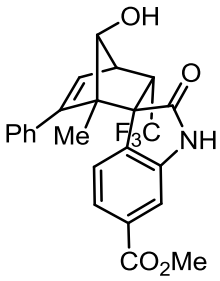
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 183.3, 150.2, 142.4, 135.5, 130.9 (q, J = 3.4 Hz), 129.3, 128.2 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 126.4 (q, J = 277.0 Hz), 125.9, 125.5, 122.9, 113.5, 88.5, 65.2, 61.0, 54.9 (q, J = 27.4 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3186.3, 2967.8, 2876.0, 1684.6, 1610.9, 1482.1, 1394.2, 726.7, 696.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 464.0473, Found : 464.0479.

Mp 198-199°C

Methyl 7-hydroxy-1-methyl-2'-oxo-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicycle[2.2.1]hept[5] ene -2,3'-indoline]-6'-carboxylate (**29l**)



29l

Compound **29l** was prepared from (*E*)-methyl 2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indoline-6-carboxylate (27.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29l** as orange oil (33.1 mg, 0.075 mmol, 75%).

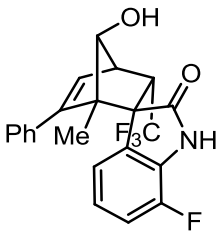
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 7.38 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 3.94-3.82 (td + s, J = 10.9 Hz, J = 2.9 Hz, 1H + 3H), 3.45 (bd, J = 11.1 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.1, 166.6, 151.0, 143.8, 136.6, 132.6, 131.9, 130.1, 129.9 (q, J = 3.4 Hz), 128.8 (2C), 128.7, 128.4 (2C), 127.7 (q, J = 277.8 Hz), 124.0, 111.2, 89.6, 65.8, 61.9, 55.7 (q, J = 27.3 Hz), 52.5, 51.5, 11.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3259.1, 2952.0, 2882.3, 1722.4, 1684.8, 1630.0, 1492.4, 1285.5, 761.2, 699.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{21}F_3NO_4$ $[M + H]^+$: 444.1423, Found : 444.1421.

7'-fluoro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29m**)



29m

Compound **29m** was prepared from (*E*)-7-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29m** as brown solid (25.9 mg, 0.064 mmol, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.87 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 3H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 3.93 (td, J = 10.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (bd, J = 11.0 Hz, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

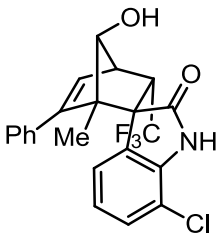
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 182.4, 150.3, 148.4, 145.2, 135.6, 129.3, 129.2 (d, J = 2.4 Hz), 128.6 (d, J = 12.4 Hz), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 126.5 (q, J = 278.4 Hz), 125.3 (quint, J = 3.4 Hz), 123.3 (d, J = 5.7 Hz), 116.2 (d, J = 16.4 Hz), 88.6, 65.4, 61.7, 54.9 (q, J = 27.7 Hz), 50.5, 10.9.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3164.2, 2993.3, 2825.6, 1687.6, 1644.8, 1492.6, 1390.3, 729.1, 698.3.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 404.1274, Found : 404.1287.

Mp 195-196°C

7'-chloro-7-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29n**)



29n

Compound **29n** was prepared from (*E*)-7-chloro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (24.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29n** as orange oil (26.0 mg, 0.062 mmol, 62%).

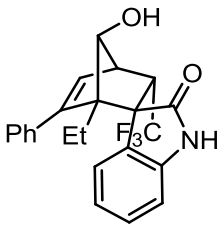
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.7 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 2H), 3.86 (qd, J = 10.8 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 3.43 (bd, J = 11.2 Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.2, 151.1, 141.0, 136.6, 130.1, 130.0, 129.2, 128.80 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 127.7 (q, J = 278.9 Hz), 123.9, 115.5, 89.5, 65.8, 62.6, 55.8 (q, J = 27.0 Hz), 51.4, 29.8, 11.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3188.8, 2974.1, 2872.8, 1695.9, 1653.0, 1480.6, 1387.9, 739.3, 699.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}ClF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 420.0978, Found : 420.0984.

1-ethyl-7-hydroxy-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29o**)



29o

Compound **29o** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhepta-2,4-dienal (37.3 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29o** as orange solid (28.6 mg, 0.072 mmol, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.37 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 4H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.73-6.67 (m, 2H), 3.84 (qd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.64 (bd, *J* = 11.1 Hz, 1H) 3.38-3.35 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 2H), 0.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

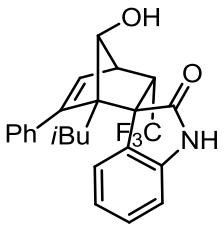
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.5, 149.7, 143.3, 138.0, 131.3, 130.1 (q, *J* = 3.4 Hz), 129.8, 128.8 (2C), 128.4, 127.9 (2C), 127.8 (q, *J* = 277.2 Hz), 127.4, 122.7, 110.7, 85.7, 71.0, 61.9, 55.7 (q, *J* = 26.7 Hz), 50.8, 17.2, 9.8.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3202.1, 2939.1, 2879.2, 1682.3, 1619.0, 1470.8, 1391.0, 748.3, 700.8.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{21}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 400.1524, Found : 400.1528.

Mp 184-185°C

7-hydroxy-1-isobutyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29p**)



29p

Compound **29p** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (42.9 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29p** as yellow solid (20.0 mg, 0.047 mmol, 47%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.36 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 7.07 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 2H), 3.82 (qd, J = 11.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 3.68 (bd, J = 10.6 Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

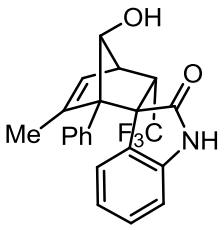
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.5, 150.4, 143.4, 138.2, 131.4, 130.3 (q, J = 3.5 Hz), 129.90, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.9 (q, J = 277.8 Hz), 127.4, 122.7, 110.8, 87.0, 71.1, 62.4, 55.4 (q, J = 26.9 Hz), 51.3, 33.0, 26.0, 24.9, 23.7.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3222.8, 2956.7, 2869.7, 1689.8, 1621.6, 1471.8, 1392.4, 756.3, 703.8.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{25}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 428.1837, Found : 428.1843.

Mp 175-176°C

7-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29q**)



29q

Compound **29q** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 92/8) afforded **29q** as yellow solid (29.3 mg, 0.076 mmol, 76%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H) 7.20-7.15 (m, 3H), 7.12-6.94 (m, 4H), 6.28-6.27 (m, 1H), 4.04 (bd, J = 10.1 Hz, 1H), 3.88 (qd, J = 10.9 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.54 (d, J = 1.6 Hz, 3H).

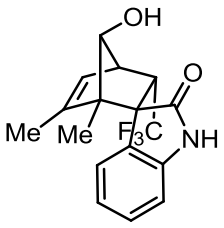
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.1, 147.9, 143.7, 136.6, 130.1, 129.00 (2C), 128.7 (2C + 1C, q, J = 3.1 Hz), 128.3, 128.2, 128.00, 127.7 (q, J = 277.5 Hz), 123.0, 111.2, 87.2, 70.8, 61.7, 56.2 (q, J = 26.3 Hz), 51.1, 19.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3210.8, 2942.3, 2879.0, 1690.3, 1621.1, 1471.9, 1391.7, 758.2, 701.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{19}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 386.1368, Found : 386.1381.

Mp 184-185°C

7-hydroxy-1,6-dimethyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29r**)



29r

Compound **29r** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-methylhexa-2,4-dienal (22.1 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29r** as yellow oil (16.1 mg, 0.050 mmol, 50%).

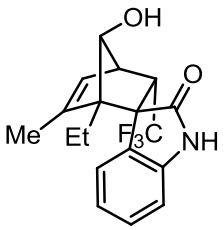
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.25 (s, 1H), 7.27 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.15 (bs, 1H), 3.69 (qd, J = 11.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H) 3.25 (bd, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 1.64 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.4, 147.7, 143.3, 129.6, 128.8 (q, J = 3.4 Hz), 128.1, 128.8 (q, J = 276.8 Hz), 126.7, 122.7, 110.8, 89.5, 63.3, 61.5, 55.0 (q, J = 26.7 Hz), 51.2, 17.3, 9.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3193.3, 2964.1, 2875.4, 1683.0, 1620.9, 1471.9, 1393.4, 757.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{17}H_{17}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 324.1211, Found : 324.1213.

1-ethyl-7-hydroxy-6-methyl-3-(trifluoromethyl)spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**29s**)



29s

Compound **29s** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-methylhepta-2,4-dienal (24.8 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 95/5) afforded **29s** as yellow solid (28.8 mg, 0.085 mmol, 85%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.26 (s, 1H), 7.26 (td, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.20 (bs, 1H), 3.71 (qd, J = 11.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.46 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 1.71 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

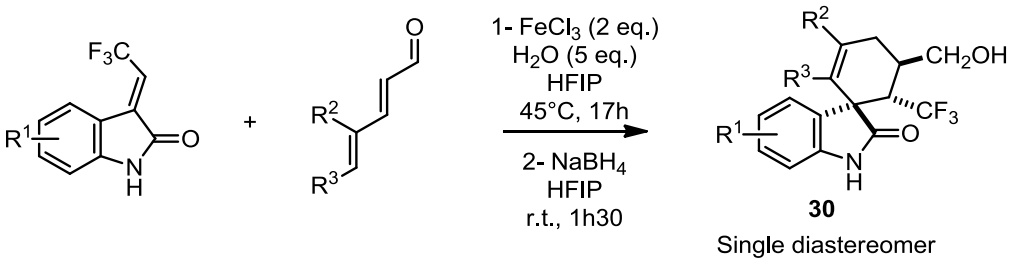
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 183.7, 146.5, 143.2, 129.8, 129.6, 128.8 (q, J = 3.3 Hz), 127.6 (q, J = 278.5 Hz), 126.9, 122.6, 110.8, 85.9, 68.5, 62.0, 55.4 (q, J = 26.4 Hz), 50.70 (q, J = 1.3 Hz), 17.8, 17.3, 10.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3198.9, 2952.0, 2885.5, 1681.9, 1620.7, 1471.5, 1392.9, 756.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{18}H_{19}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 338.1368, Found : 338.1358.

Mp 179-180°C

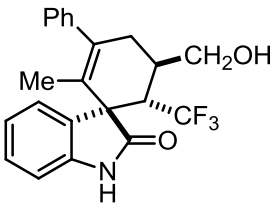
General procedure for the synthesis of polycyclic oxindoles 30



To a solution of alkylidene oxindole (0.1 mmol) in HFIP (2 mL, 0.05 mol.L^{-1}) were successively added 4-phenyl-hexa-2,4-dienal (0.2 mmol), water (0.55 mmol) and iron (III) chloride (0.2 mmol). The resulting mixture was stirred at 45°C for 17h. The mixture was cooled down to room temperature then diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 5 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product.

To a solution of the crude product in HFIP (2 mL, 0.05 mol.L^{-1}) at 0°C was added sodium borohydride (1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 5 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the compound **30**.

6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30a**)



30a

Compound **30a** was prepared from (*E*)-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (21.3 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30a** as orange oil (33.3 mg, 0.086 mmol, 86%).

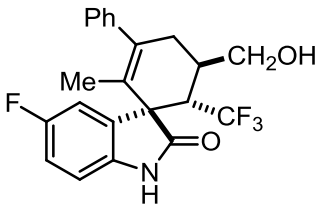
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (bq, J = 10.8 Hz, 2H), 3.30 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 2.73-2.66 (s + m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 180.9, 142.2, 141.5, 136.6, 129.9, 129.0, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 126.7 (q, *J* = 282.9 Hz), 126.0, 125.6, 122.8, 110.3, 63.9, 55.8, 47.5 (q, *J* = 24.4 Hz), 35.5, 34.0, 14.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3415.2, 3214.2, 2914.0, 2838.0, 1707.3, 1617.1, 1471.0, 1370.2, 728.4, 701.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{21}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 388.1524, Found : 388.1519.

5'-fluoro-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30b**)



30b

Compound **30b** was prepared from (*E*)-5-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30b** as brown solid (26.9 mg, 0.067 mmol, 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.75 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.89-3.84 (m + s, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 1.14 (s, 3H).

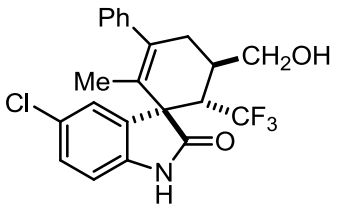
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 180.0, 159.6 (d, J = 237.5 Hz), 143.5, 140.0 (d, J = 1.9 Hz), 138.0, 132.7 (d, J = 7.8 Hz), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 127.9 (q, J = 282.5 Hz), 127.7, 126.2, 115.9 (d, J = 23.6 Hz), 114.1 (d, J = 25.1 Hz), 111.2 (d, J = 8.2 Hz), 63.3 (q, J = 2.4 Hz), 56.6, 48.1 (q, J = 24.2 Hz), 36.3, 34.4, 29.8, 14.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3426.9, 3238.6, 2923.5, 2860.2, 1713.8, 1630.5, 1486.2, 702.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{20}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 406.1430, Found : 406.1431.

Mp 239-240°C

5'-chloro-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30c**)



30c

Compound **30c** was prepared from (*E*)-5-chloro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (24.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30c** as brown solid (26.3 mg, 0.062 mmol, 62%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90-3.84 (s + m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 1.14 (s, 3H).

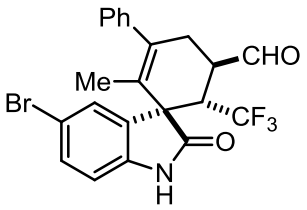
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 179.7, 143.4, 142.7, 138.2, 132.9, 129.6, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 127.9 (q, J = 282.1 Hz), 127.7, 127.5, 126.6, 126.0, 111.8, 63.3 (q, J = 2.2 Hz), 56.3 (q, J = 2.2 Hz), 48.2 (q, J = 24.3 Hz), 36.3, 34.4, 14.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3439.2, 3236.5, 2923.0, 2837.5, 1695.2, 1618.4, 1475.8, 701.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{20}ClF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 422.1135, Found : 422.1136.

Mp 176-177°C

5'-bromo-3-methyl-2'-oxo-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indoline]-6-carbaldehyde (**29'd**)



29'd

Compound **29'd** was prepared from (*E*)-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (29.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure without further reduction. Preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 90/10) afforded **29'd** as orange oil (27.7 mg, 0.06 mmol, 60%).

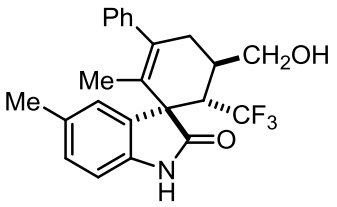
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.69-9.67 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.90 (bd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.63- 2.55 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 198.6, 179.4, 140.8, 140.4, 134.8, 132.5, 131.0, 128.7 (2C), 128.6, 128.3 (2C), 127.7, 126.1, 125.8 (q, *J* = 282.8 Hz), 115.8, 112.0, 54.6, 46.9 (q, *J* = 25.8 Hz), 44.6, 30.9, 14.6.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3236.5, 2926.7, 2841.2, 1720.0, 1671.4, 1613.3, 1467.1, 1342.1, 731.8, 701.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{18}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 464.0468, Found : 464.0469.

6-(hydroxymethyl)-3,5'-dimethyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30f**)



30f

Compound **30f** was prepared from (*E*)-5-methyl-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (22.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30f** as orange oil (26.3 mg, 0.064 mmol, 64%).

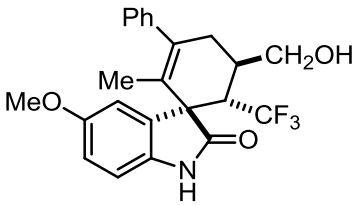
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.62 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.09 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.89- 3.85 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 2.81-2.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 180.0, 143.7, 141.3, 137.1, 132.0, 131.0, 129.9, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (q, J = 282.5 Hz), 127.6, 127.1, 127.0, 110.2, 63.5 (q, J = 2.4 Hz), 56.1 (q, J = 2.2 Hz), 48.2 (q, J = 24.1 Hz), 36.4, 34.6, 21.2, 14.6.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3401.6, 3233.8, 2920.3, 2863.3, 1697.2, 1623.3, 1598.8, 1490.8, 1368.9, 702.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}F_3NO_2$ $[M + H]^+$: 402.1681, Found : 402.1678.

6-(hydroxymethyl)-5'-methoxy-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30g**)



30g

Compound **30g** was prepared from (*E*)-5-methoxy-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (24.3 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30g** as orange oil (27.7 mg, 0.066 mmol, 66%).

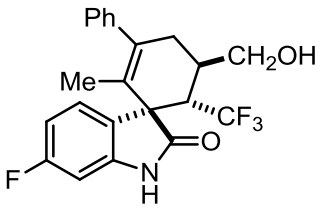
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.55 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 1H), 2.85-2.56 (m, 3H), 1.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 179.9, 156.5, 143.7, 137.3, 137.1, 132.3, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (q, J = 282.9 Hz), 127.6, 126.9, 113.9, 113.8, 110.7, 63.5 (q, J = 2.4 Hz), 56.5 (q, J = 2.1 Hz), 56.0, 48.2 (q, J = 24.0 Hz), 36.3, 34.5, 14.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3433.3, 3240.1, 2942.5, 2834.8, 1698.7, 1600.8, 1487.9, 1370.3, 765.7, 702.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}F_3NO_3$ $[M + H]^+$: 418.1630, Found : 418.1622.

6'-fluoro-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30i**)



30i

Compound **30i** was prepared from (*E*)-6-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30i** as orange solid (18.8 mg, 0.045 mmol, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.85 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.81-6.70 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.34-3.21 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.16 (s, 3H).

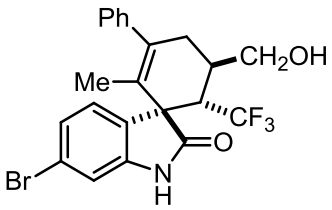
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 181.2, 163.3 (d, J = 242.4 Hz), 142.8 (d, J = 11.9 Hz), 142.0, 136.9, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.1, 126.7 (d, J = 9.7 Hz), 126.6 (q, J = 287.1 Hz), 125.7, 125.3 (d, J = 3.0 Hz), 109.4 (d, J = 22.4 Hz), 98.8 (d, J = 27.0 Hz), 63.80, 55.3, 47.5 (q, J = 24.2 Hz), 35.5, 33.9, 14.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3455.4, 3240.1, 2964.6, 2860.2, 1700.0, 1631.7, 1486.4, 736.3, 700.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{20}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 406.1430, Found : 406.1430.

Mp 239-240°C

6'-bromo-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30j**)



30j

Compound **30j** was prepared from (*E*)-6-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (29.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 μL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30j** as yellow oil (27.9 mg, 0.060 mmol, 60%).

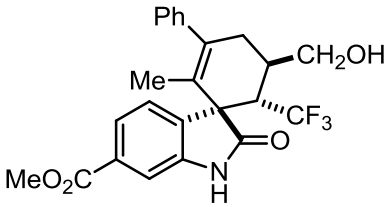
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 5H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 3H), 1.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 179.9, 145.4, 143.4, 137.9, 130.2, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 127.9 (q, J = 282.6 Hz), 127.7, 126.1, 125.5, 122.6, 113.7, 63.3 (q, J = 2.5 Hz), 55.9 (q, J = 2.3 Hz), 48.1 (q, J = 24.1 Hz), 36.3, 34.5, 14.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3440.9, 3226.9, 2915.2, 2863.3, 1695.6, 1608.8, 1480.8, 1371.3, 764.6, 702.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{20}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 466.0629, Found : 466.0637.

Methyl 6-(hydroxymethyl)-3-methyl-2'-oxo-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indoline]-6'-carboxylate (**30l**)



30l

Compound **30l** was prepared from (*E*)-methyl 2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indoline-6-carboxylate (27.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30l** as orange oil (14.0 mg, 0.031 mmol, 31%).

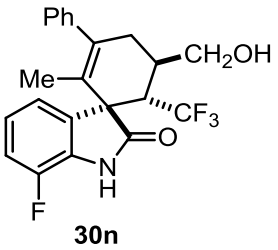
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60 (bd, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 3.94-3.83 (s + m, 5H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H), 2.85-2.64 (m, 3H), 1.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 179.8, 166.9, 144.2, 143.4, 138.1, 136.2, 131.7, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 127.9 (q, J = 282.6 Hz), 127.7, 126.6, 126.0, 124.2, 110.9, 63.3 (q, J = 2.3 Hz), 56.2 (q, J = 2.0 Hz), 52.5, 48.2 (q, J = 24.4 Hz), 36.3, 34.5, 14.5.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3455.0, 3249.2, 2919.9, 2843.9, 1726.1, 1697.5, 1627.9, 1491.7, 760.2, 700.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{23}F_3NO_4$ $[M + H]^+$: 446.1579, Found : 446.1585.

7'-fluoro-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenyl-1-(trifluoromethyl)spiro[cyclohex[3]ene-2,3'-indolin]-2'-one (**30n**)



Compound **30n** was prepared from (*E*)-7-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)indolin-2-one (23.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (9 µL, 0.5 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. After reduction of the crude product, preparative TLC purification (dichloromethane/diethyl ether, 80/20) afforded **30n** as orange solid (23.8 mg, 0.059 mmol, 59%).

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.04 (m, 4H), 3.92-3.83 (t + m, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 3H), 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 179.7, 147.9 (d, *J* = 243.3 Hz), 143.5, 137.9, 133.90 (d, *J* = 3.1 Hz), 131.9 (d, *J* = 12.7 Hz), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 127.9 (q, *J* = 281.8 Hz), 127.7, 126.2, 123.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 122.5 (d, *J* = 3.1 Hz), 116.4 (d, *J* = 17.1 Hz), 63.3 (q, *J* = 2.4 Hz), 56.5 (q, *J* = 2.1 Hz), 48.4 (q, *J* = 24.6 Hz), 36.3, 34.5, 14.5.

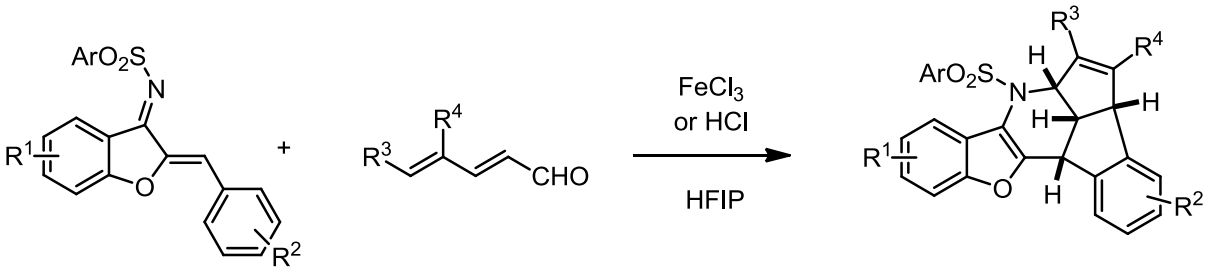
IR (neat) υ (cm^{-1}) 3445.7, 3205.0, 2910.6, 2831.5, 1696.5, 1641.2, 1491.7, 1368.8, 740.2, 701.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{20}F_4NO_2$ $[M + H]^+$: 406.1430, Found : 406.1417.

Mp 274-275°C

Partie expérimentale du Chapitre 4

General procedures for the synthesis of hexacyclic compounds



Procedure A

To a solution of azadiene (0.1 mmol) in HFIP (1 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.2 mmol), water (0.55 mmol) and iron (III) chloride (0.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 17h. The mixture was then diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 15 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the desired product.

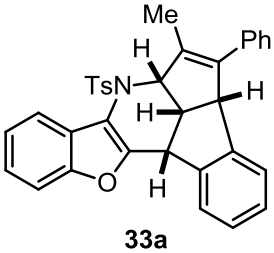
Procedure B

To a solution of azadiene (0.1 mmol) in HFIP (1 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.2 mmol), water (0.55 mmol) and iron (III) chloride (0.05 mmol). The resulting mixture was stirred at 45°C for 17h. The mixture was then diluted in ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (3 x 15 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the desired product.

Procedure C

To a solution of azadiene (0.1 mmol) in HFIP (1 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 17h. The mixture was concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the desired product.

5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro [2,3-e]pyridine (**33a**)



33a

Compound **33a** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methyl benzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether 9/1) afforded **33a** as brown solid (27.1 mg, 0.051 mmol, 51%).

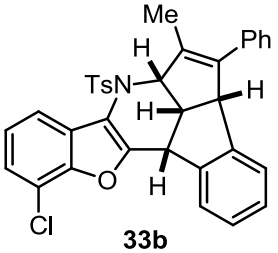
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.92-7.89 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.36-7.20 (m, 5H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.62-1.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.4, 152.7, 145.6, 144.6, 141.7, 140.9, 136.8, 135.4, 132.5, 130.9 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.8, 127.7, 127.3, 126.3, 125.5, 125.0, 124.0, 121.5, 114.2, 112.1, 67.7, 59.1, 45.6, 40.9, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.6, 3028.0, 2955.2, 2929.0, 1597.2, 1448.6, 1357.0, 1170.0, 749.4, 702.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3NaS$ $[M + Na]^+$: 552.1609, Found : 552.1619.

11-chloro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33b**)



33b

Compound **33b** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidene-7-chlorobenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.0 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (8.1 mg, 0.05 mmol) following the general procedure B. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33b** as yellow oil (16.4 mg, 0.029 mmol, 29%).

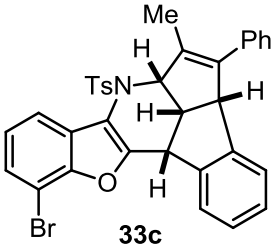
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.85 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 4H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.444 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.63-1.62 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 153.8, 149.8, 145.8, 144.6, 141.9, 140.5, 136.6, 135.1, 132.3, 131.1 (2C), 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 125.5, 125.2, 125.1, 120.5, 117.0, 114.9, 67.7, 59.1, 45.4, 40.9, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.9, 3031.0, 2924.6, 1596.0, 1359.4, 1169.8, 752.8, 702.3.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3SCl$ $[M + H]^+$: 564.1400, Found : 564.1398.

11-bromo-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33c**)



Compound **33c** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidene-7-bromobenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (45.4 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (8.1 mg, 0.05 mmol) following the general procedure B. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33c** as brown solid (26.0 mg, 0.043 mmol, 43%).

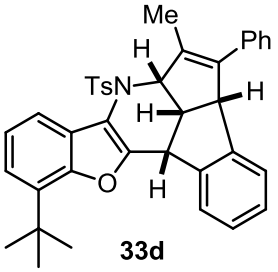
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 4H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.54 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.46 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.63-1.62 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 153.7, 151.2, 145.8, 144.6, 141.9, 140.5, 136.7, 135.1, 132.3, 131.1 (2C), 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.0 (2C), 127.95, 127.9, 127.8, 127.3, 125.6, 125.5, 121.1, 115.0, 104.4, 67.7, 59.1, 45.3, 40.9, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 3024.8, 2961.5, 1596.8, 1359.6, 1170.4, 754.0, 702.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{37}H_{34}NO_3SBr$ $[M + H]^+$: 608.0895, Found : 608.0910.

11-(tert-butyl)-5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33d**)



33d

Compound **33d** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidene-7-(tert-butyl)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (43.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (8.1 mg, 0.05 mmol) following the general procedure B. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether 9/1) afforded **33d** as orange oil (33.7 mg, 0.057 mmol, 57%).

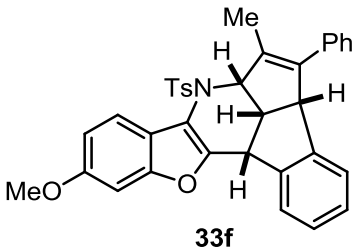
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.74 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 6H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.90 (t, 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.62-1.61 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 152.7, 151.9, 145.5, 144.5, 141.7, 141.1, 136.9, 135.4, 135.1, 132.6, 130.9 (2C), 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.8, 125.4, 123.9, 121.7, 119.6, 114.1, 67.8, 59.2, 45.1, 40.9, 34.8, 30.2 (3C), 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 3031.1, 2955.5, 1596.3, 1360.6, 1169.2, 750.4, 701.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{38}H_{36}NO_3S$ $[M + H]^+$: 586.2416, Found : 586.2424.

10-methoxy-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5] pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33f**)



33f

Compound **33f** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidene-6-methoxybenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol) following the general procedure C. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33f** as yellow oil (20.2 mg, 0.036 mmol, 36%).

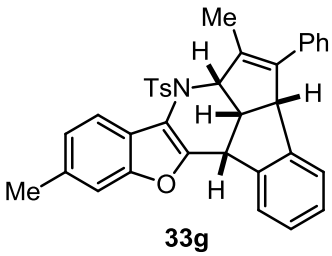
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 4H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.62-1.61 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 159.0, 155.4, 151.3, 145.5, 144.5, 141.6, 141.1, 136.8, 135.4, 132.6, 130.9 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 125.4, 121.6, 119.5, 114.1, 112.9, 96.8, 67.7, 59.1, 56.0, 45.5, 40.9, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.4, 3027.5, 2951.5, 1624.2, 1595.7, 1357.7, 1161.6, 753.0, 702.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{30}NO_4S$ $[M + H]^+$: 560.1896, Found : 560.1891.

6,10-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] benzofuro[2,3-e]pyridine (**33g**)



33g

Compound **33g** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidene-6-methylbenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (38.9 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure C. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33g** as orange oil (28.8 mg, 0.053 mmol, 53%).

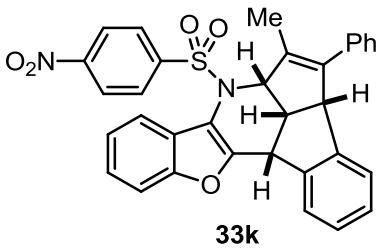
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (bd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.52 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.62-1.61 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.8, 152.0, 145.5, 144.5, 141.6, 141.0, 136.8, 135.4, 135.2, 132.6, 130.9 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 127.72 (2C), 127.7, 127.3, 125.4, 125.3, 123.9, 121.0, 114.1, 112.6, 67.7, 59.1, 45.5, 40.9, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3058.8, 3030.2, 2945.8, 1597.1, 1356.9, 1163.2, 751.1, 702.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{30}NO_3S$ $[M + H]^+$: 544.1946 , Found : 544.1925.

6-methyl-7-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-5-phenyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bHbenzo[4,5]pentaleno [1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33k**)



Compound **33k** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (40.6 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (8.1 mg, 0.05 mmol) following the general procedure B. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33k** as orange oil (19.6 mg, 0.035 mmol, 35%).

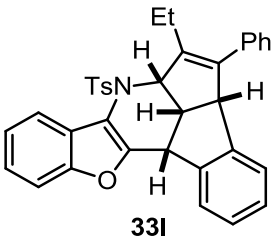
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 8.52-8.47 (m, 2H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.64-1.63 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 153.2, 151.9, 144.4, 143.9, 142.2, 140.8, 136.6, 132.0, 130.0 (2C), 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 125.9, 125.7 (2C), 125.4, 125.3, 124.2, 121.3, 113.4, 112.2, 68.0, 59.2, 45.4, 40.9, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.2, 3031.9, 2931.2, 1529.9, 1347.9, 1173.8, 748.3, 700.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{33}H_{25}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561.1484, Found : 561.1495.

5-ethyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33l**)



Compound **33l** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methyl benzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhepta-2,4-dienal (37.3 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether, 55/45) afforded **33l** as orange solid (20.1 mg, 0.037 mmol, 37%).

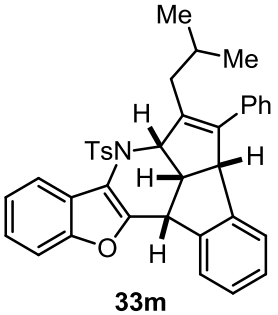
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.73 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.4, 152.9, 145.6, 144.5, 142.0, 140.9, 137.9, 137.0, 135.2, 130.9 (2C), 129.5 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.8, 127.7, 127.3, 126.4, 125.6, 125.0, 124.0, 121.6, 114.5, 112.1, 65.7, 59.7, 45.4, 41.0, 21.6, 20.6, 12.8.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3057.0, 3028.0, 2962.7, 1597.4, 1449.4, 1358.5, 1170.5, 749.8, 691.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{30}NO_3S$ $[M + H]^+$: 544.1946, Found : 544.1934.

6-isobutyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro [2,3-e]pyridine (**33m**)



33m

Compound **33m** was prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methyl benzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (42.9 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded **33m** as brown solid (23.9 mg, 0.042 mmol, 42%).

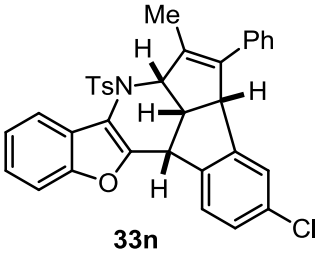
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.89-7.86 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.34-7.30 (2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 153.4, 145.6, 144.5, 143.5, 140.8, 137.3, 135.7, 135.4, 135.3, 130.9 (2C), 129.6 (2C), 128.8 (3C), 127.8, 127.7 (2C), 127.3, 126.4, 125.4, 125.0, 124.1, 121.3, 114.4, 112.1, 65.8, 59.9, 46.1, 41.1, 36.4, 25.9, 24.1, 21.7, 21.6.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.1, 3028.0, 2954.2, 1597.6, 1358.5, 1170.3, 749.8, 701.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{37}H_{34}NO_3S$ $[M + H]^+$: 572.2259, Found : 572.2249.

3-chloro-5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33n**)



33n

Compound **33n** was prepared from *N*-((*Z*)-2-(4-chlorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.0 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether, 1/1) afforded **33n** as orange solid (29.9 mg, 0.053 mmol, 53%).

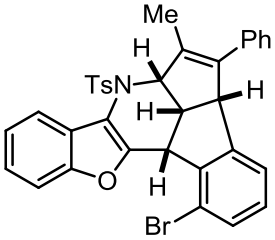
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.91-7.88 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.57-5.53 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.38 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.63-1.62 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 152.1, 146.9, 145.6, 141.1, 139.9, 136.4, 135.3, 133.2, 133.1, 131.0 (2C), 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.2, 127.9, 126.2, 125.4, 125.2, 124.1, 121.5, 114.4, 112.1, 67.7, 58.9, 46.0, 40.4, 21.6, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3060.2, 2958.3, 2924.7, 1597.2, 1449.1, 1359.0, 1171.7, 751.0, 698.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3SCl$ $[M + H]^+$: 564.1407, Found : 564.1404.

1-bromo-5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33o**)



33o

Compound **33o** was prepared from *N*-((*Z*)-2-(2-bromobenzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (45.4 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether, 55/45) afforded **33o** as yellow solid (13.6 mg, 0.022 mmol, 22%).

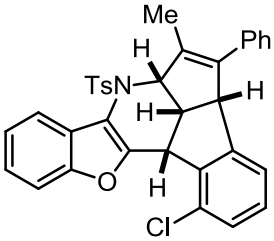
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.87-7.84 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 9.8Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.58-1.57 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 153.7, 147.0, 145.7, 141.7, 141.3, 136.4, 135.4, 133.6, 131.6, 131.0 (2C), 130.3, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 128.1, 126.3, 125.1, 124.2, 121.5, 120.9, 114.5, 112.3, 67.9, 60.0, 48.2, 42.6, 21.6, 13.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3057.7, 3021.6, 2955.2, 2924.8, 1596.8, 1448.4, 1356.8, 1169.5, 751.3, 700.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3SBr$ $[M + H]^+$: 608.0895, Found : 608.0905.

1-chloro-5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33p**)



33p

Compound **33p** was prepared from *N*-((*Z*)-2-(2-chlorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.0 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 μL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether, 55/45) afforded **33p** as yellow oil (22.2 mg, 0.039 mmol, 39%).

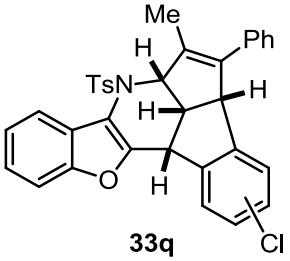
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.88-7.85 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) 6.96-6.93 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59-1.58 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 153.5, 147.2, 145.7, 141.2, 139.6, 136.4, 135.5, 133.5, 132.4, 131.0 (2C), 130.1, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 128.1, 126.2, 125.2, 124.5, 124.2, 121.0, 114.6, 112.3, 67.7, 59.8, 48.2, 40.8, 21.6, 13.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3053.7, 3024.4, 2960.2, 2924.1, 1597.6, 1448.6, 1357.7, 1170.3, 752.3, 701.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3SCl$ $[M + H]^+$: 564.1400, Found : 564.1405.

2-chloro-5-methyl-6-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33q**)



33q

Compound **33q** was prepared from *N*-((*Z*)-2-(3-chlorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.0 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 6/4) afforded **33q** as orange oil (25.9 mg, 0.046 mmol, 46%) (mixture of isomers : 87/13).

Major isomer

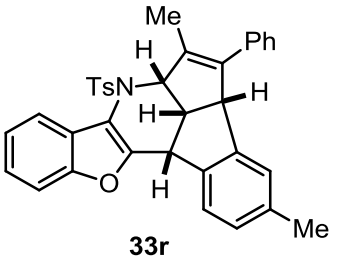
^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.92-7.89 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.54 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.41 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.62-1.61 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.5, 151.8, 145.7, 143.6, 143.2, 141.3, 136.4, 135.3, 133.1, 132.8, 131.0 (2C), 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.9, 127.2, 126.7, 126.2, 125.2, 124.1, 121.5, 114.5, 112.2, 67.6, 58.6, 46.0, 40.8, 21.6, 13.3.

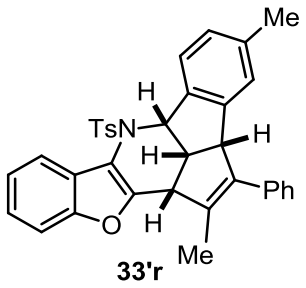
IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.2, 2973.7, 2910.4, 1596.2, 1448.4, 1356.3, 1168.2, 784.1, 693.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}NO_3SCl$ $[M + H]^+$: 564.1400, Found : 564.1395.

3,6-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33r**)



33r



33'r

Compounds **33r** and **33'r** were prepared from 4-methyl-*N*-((*Z*)-2-(4-methyl benzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)benzenesulfonamide (38.9 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded a mixture of **33r** and **33'r** as yellow solid (29.2 mg, 0.054 mmol, 54%) (mixture of isomers : 75/25).

Major product

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.39-7.19 (m, 6H), 6.97-6.95 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.52 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.62-1.60 (m, 3H).

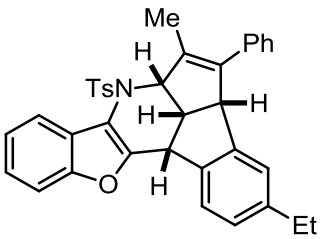
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.4, 153.1, 145.5, 144.7, 141.8, 138.0, 137.3, 136.8, 135.4, 132.5, 130.9 (2C), 129.8, 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.0, 126.4, 126.1, 125.0, 124.0, 121.4, 114.1, 112.1, 67.7, 59.0, 46.0, 40.6, 21.6, 21.2, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3054.0, 3021.5, 2923.1, 1596.9, 1355.9, 1170.6, 747.4, 696.0.

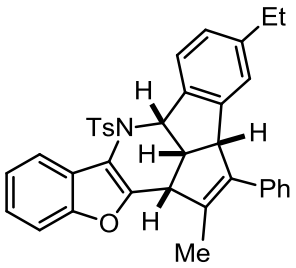
HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{30}NO_3S$ $[M + H]^+$: 544.1946, Found : 544.1935.

3-ethyl-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b1,6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33s**)

4-ethyl-1-methyl-2-phenyl-7-tosyl-2a1,6b,7,12b-tetrahydro-2aH-benzo [2,3] pentaleno [1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33's**)



33s



33's

Compounds **33s** and **33's** were prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methyl benzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded a mixture of both regioisomers as yellow oil (30.1 mg, 0.054 mmol, 54%, ratio 75:25). A subsequent HPLC purification (300 nm, water+formic acid/acetonitrile 20:80) afforded compound **33s** as colorless oil (22.6 mg, 0.041 mmol, 41%) and compound **33's** as colorless oil (7.5 mg, 0.013 mmol, 13%).

Compound 33s

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.91-7.88 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.35-7.18 (m, 5H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (bd, J = 8 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.61-1.60 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.4, 153.0, 145.5, 144.7, 143.8, 141.9, 138.1, 136.8, 135.4, 132.3, 130.9 (2C), 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.6, 127.0, 126.3, 125.0, 124.8, 124.0, 121.4, 114.1, 112.7, 67.7, 59.1, 45.8, 40.6, 29.8, 21.6, 16.0, 13.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{32}NO_3S$ $[M + H]^+$: 558.2103, Found : 558.2109.

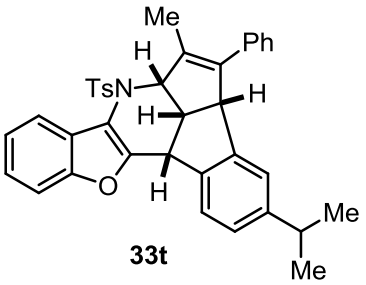
Compound 33's

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.92-7.89 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.36-7.24 (m, 6H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

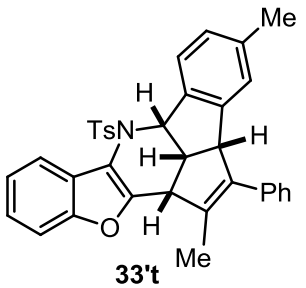
4.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.3, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.2, 153.3, 145.6, 145.0, 144.4, 141.6, 137.9, 137.4, 135.2, 133.4, 130.9 (2C), 129.9 (2C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 128.1, 126.4, 125.0, 124.3, 123.9, 123.3, 121.7, 115.4, 112.0, 62.9, 59.3, 47.1, 45.5, 29.8, 21.6, 16.0, 15.6.

3-isopropyl-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno [1,6-bc]benzofuro[2,3-e]pyridine (**33t**)



33t



33't

Compound **33t** and **33't** were prepared from *N*-((*Z*)-2-(4-isopropylbenzylidene)benzofuran-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol), water (10 µL, 0.55 mmol) and iron (III) chloride (32.2 mg, 0.2 mmol) following the general procedure A. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether 55/45) afforded a mixture of **33t** and **33't** as yellow solid (17.1 mg, 0.030 mmol, 30%) (mixture of isomers : 85/15).

Major product

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.01 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.59 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

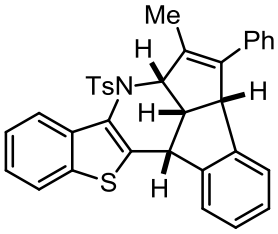
^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 154.4, 153.0, 148.4, 145.6, 144.6, 142.0, 138.2, 136.9, 135.4, 132.1, 130.9 (2C), 129.6 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 126.9, 126.4, 126.3, 125.0, 124.0, 123.2, 121.5, 114.1, 112.1, 67.7, 59.3, 45.8, 40.6, 34.4, 24.5, 23.8, 21.6, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3054.9, 3028.0, 2956.9, 1597.4, 1358.4, 1171.1, 748.3, 699.1.

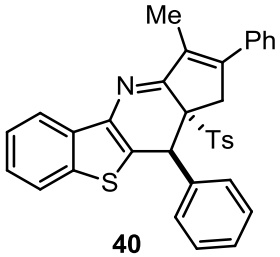
HRMS (ESI) Calcd for $C_{37}H_{34}NO_3S$ $[M + H]^+$: 572.2259, Found : 572.2261.

6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydro-4bH-benzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]benzo [4,5] thieno[2,3-e]pyridine (**39**)

3-methyl-2,10-diphenyl-10a-tosyl-10,10a-dihydro-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-b]cyclopenta [e]pyridine (**40**)



39



40

Compounds **39** and **40** were prepared from *N*-((*Z*)-2-benzylidenebenzo[b]thiophen-3(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (39.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol) following the general procedure C. Preparative TLC purification (dichloromethane) afforded **39** as orange solid (17.5 mg, 0.032 mmol, 32%) and **40** as red solid (7.6 mg, 0.014, 14%).

Compound 39

^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 5.62 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.47-1.46 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d6) δ (ppm) 145.6, 144.6, 144.4, 141.8, 141.6, 137.7, 137.1, 136.8, 136.5, 133.2, 131.0 (2C), 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.1, 128.0, 127.9, 126.1, 125.5, 125.3 (2C), 125.2, 124.0, 123.2, 68.0, 58.7, 47.5, 43.3, 21.6, 13.4.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.9, 3024.8, 2950.7, 1593.7, 1354.4, 1168.4, 756.4, 694.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{28}NO_2S_2$ $[M + H]^+$: 546.1561, Found : 546.1555.

Mp 230-231°C

Compound 40

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.83, 7.80, 7.69, 7.66, 7.45, 7.35, 7.32, 7.25, 7.07, 6.81, 6.79, 5.32, 3.56, 3.50, 2.69, 2.63, 2.37, 1.90.

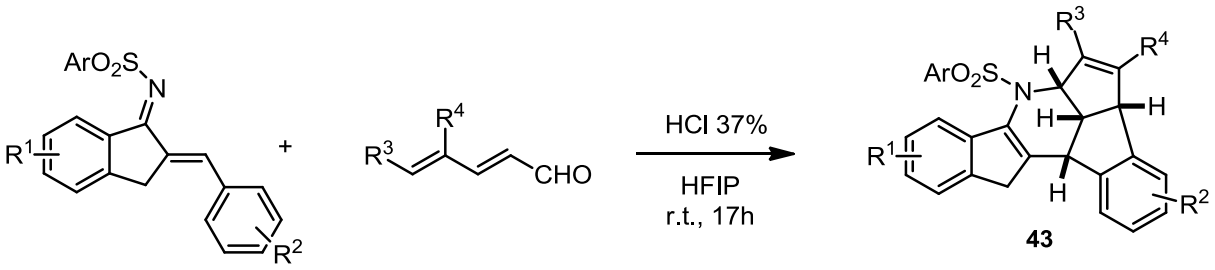
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 171.0, 145.5, 144.9, 138.5, 137.1, 135.7, 135.6, 135.0, 134.9, 134.1, 132.4, 129.7, 129.6, 128.9, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 127.1, 125.4, 124.7, 122.7, 121.9, 74.98, 53.8, 43.3, 37.9, 30.1, 21.2, 11.7.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.9, 3024.8, 2945.7, 1577.4, 1140.6, 765.3, 668.7.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{28}NO_2S_2$ $[M + H]^+$: 546.1561, Found : 546.1583.

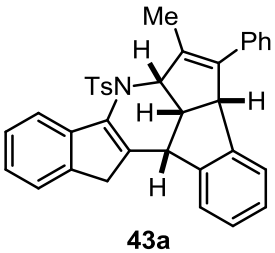
Mp 188-189°C

General procedure for the synthesis of hexacyclic compounds 43



To a solution of cyclic unsaturated imine (0.1 mmol) in HFIP (1 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added 2,4-dienal (0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 0.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 17h. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Preparative TLC purification afforded the desired product.

6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43a**)



43a

Compound **43a** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43a** as orange solid (44.0 mg, 0.083 mmol, 83%).

<u>1 mmol procedure</u>

To a solution of *N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methyl benzenesulfonamide in HFIP (10 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added 4-phenylhexa-2,4-dienal (344 mg, 2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 170 µL, 2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 17h. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Column chromatography (dichloromethane/petroleum ether 6/4) afforded **43a** as orange solid (300 mg, 0.57 mmol, 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.81-7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.54 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.09 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.57-1.56 (m, 3H).

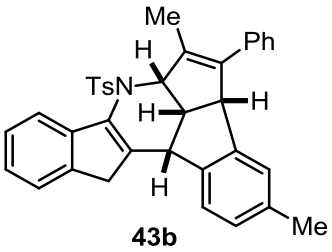
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.0, 143.9, 142.6, 141.6, 141.5, 140.6, 136.5, 135.9, 133.0, 132.4, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 127.2, 126.8, 126.6, 125.4, 125.3, 125.1, 123.8, 121.1, 67.1, 58.5, 44.9, 43.0, 37.9, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3063.0, 3031.1, 2958.3, 2933.0, 2857.0, 1597.6, 1355.5, 1168.2, 759.4, 702.9, 690.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{29}NO_2NaS$ $[M + Na]^+$: 550.1817, Found : 550.1831.

Mp 171-172°C

3,6-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridine (**43b**)



43b

Compound **43b** was prepared from 4-methyl-*N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (38.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43b** as brown solid (46.5 mg, 0.086 mmol, 86%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.52 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.09 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

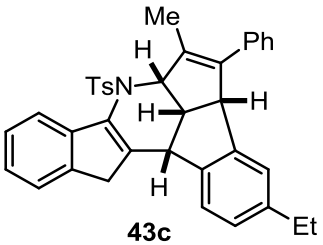
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.1, 142.6, 142.0, 141.5, 141.0, 140.7, 136.6, 136.5, 136.0, 133.0, 132.2, 130.2 (2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.3, 126.6, 126.0, 125.0, 125.0, 123.8, 121.0, 67.2, 58.4, 45.3, 42.6, 37.9, 21.8, 21.2, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3047.0, 3021.2, 2951.5, 2919.2, 2866.0, 1597.7, 1353.1, 1166.7, 763.0, 700.4, 686.1.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{31}NO_2NaS$ $[M + Na]^+$: 564.1973, Found : 564.1989.

Mp 163-164°C

3-ethyl-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43c**)



43c

Compound **43c** was prepared from 4-ethyl-*N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43c** as orange solid (40.4 mg, 0.073 mmol, 73%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 5H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.53 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

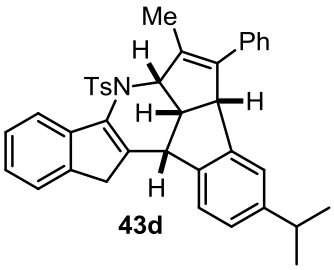
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.1, 143.1, 142.6, 142.0, 141.5, 141.1, 140.9, 136.6, 135.9, 132.8, 132.2, 130.2 (2C), 129.0 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 126.9, 126.6, 125.1, 125.0, 124.8, 123.8, 121.0, 67.1, 58.6, 45.2, 42.7, 37.9, 28.8, 21.8, 15.9, 13.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3053.1, 3018.0, 2964.6, 2930.7, 2872.9, 1598.0, 1355.9, 1168.8, 763.2, 701.1, 689.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{37}H_{34}NO_2S$ $[M + H]^+$: 556.2310, Found : 556.2316.

Mp 204-205°C

3-isopropyl-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo [4,5] pentaleno [1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43d**)



Compound **43d** was prepared from *N*-((*E*)-2-(4-isopropylbenzylidene)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (41.6 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43d** as brown solid (50.1 mg, 0.088 mmol, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 22.8 Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 22.8 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.63 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

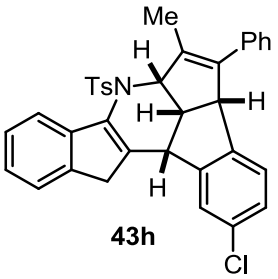
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 147.7, 144.8, 144.0, 142.7, 142.0, 141.5, 141.2, 141.0, 136.6, 135.9, 132.7, 132.2, 130.2 (2C), 129.1 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 126.6, 125.6, 125.0 (2C), 123.8, 123.2, 121.0, 67.14, 58.7, 45.2, 42.7, 37.9, 34.0, 24.4, 23.6, 21.8, 13.0.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3047.2, 3024.8, 2959.5, 2926.7, 2869.7, 1597.5, 1354.1, 1167.4, 761.0, 734.0, 699.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{38}H_{36}NO_2S$ $[M + H]^+$: 570.2467, Found : 570.2474.

Mp 148-149°C

2-chloro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43h**)



43h

Compound **43h** was prepared from *N*-((*E*)-2-(3-chlorobenzylidene)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (petroleum ether/diethyl ether, 55/45) afforded **43h** as orange solid (33.2 mg, 0.059 mmol, 59%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ (ppm) 7.88-7.85 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 7H), 6.92-6.85 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

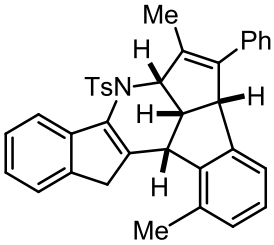
^{13}C NMR (75 MHz, $CHCl_3$) δ (ppm) 145.4, 144.3, 142.2, 142.0, 140.8, 139.8 (2C), 135.9, 135.7, 133.3, 132.8 (2C), 129.9 (2C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.3, 127.1, 126.8, 126.1, 125.1, 125.1, 123.6, 121.2, 66.7, 57.9, 45.2, 42.7, 37.5, 21.9, 13.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3050.1, 3024.8, 2948.8, 2882.3, 1593.7, 1355.3, 1167.7, 758.6, 701.4, 692.8

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}ClNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 562.1608, Found : 562.1625.

Mp 138-139°C

1,6-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridine (**43i**)



43i

Compound **43i** was prepared from 4-methyl-*N*-((*E*)-2-(2-methylbenzylidene)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)benzenesulfonamide (38.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43i** as brown solid (33.0 mg, 0.061 mmol, 61%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.34 (m, J = 8.3 Hz, 4H), 7.24-7.16 (m, 4H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.57-3.40 (m, 2H), 2.91 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

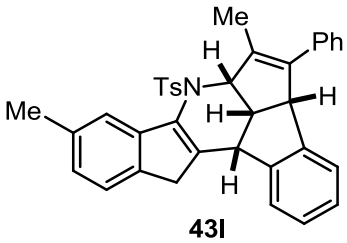
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.1 (2C), 143.2, 142.4, 141.7, 140.8, 136.5, 136.0, 134.1, 133.4, 132.9, 130.1 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 127.2, 126.7, 125.1, 123.7, 123.0, 120.7, 67.4, 58.7, 47.7, 41.9, 37.8, 21.7, 19.8, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.5, 2955.2, 1593.7, 1457.5, 1352.7, 1167.3, 763.5, 706,4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{32}NO_2S$ $[M + H]^+$: 542.2154, Found : 542.2159.

Mp 155-156°C

6,9-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridine (**43l**)



Compound **43l** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (38.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43l** as orange solid (41 mg, 0.076 mmol, 76%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.11 (t, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.56 (s, 3H).

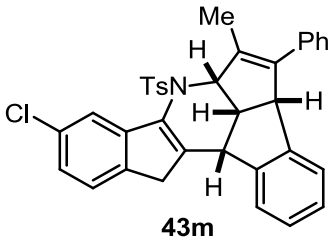
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.0, 143.9, 142.8, 141.9, 140.7, 138.6, 136.5, 136.3, 136.0, 133.1, 132.3, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 127.1, 126.8, 126.0, 125.4, 125.3, 123.5, 121.6, 67.1, 58.5, 45.0, 43.1, 37.5, 21.8, 21.7, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3021.6, 2910.8, 2869.7, 1593.7, 1479.7, 1355.1, 1167.7, 732.3, 703.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{31}NO_2SNa$ $[M + Na]^+$: 564.1973, Found : 564.1971.

Mp 152-153°C

9-chloro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43m**)



Compound **43m** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-6-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 µL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43m** as white-off solid (22.4 mg, 0.040 mmol, 40%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.77-7.70 (m, 3H), 7.34-7.09 (m, 9H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.51 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.06 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

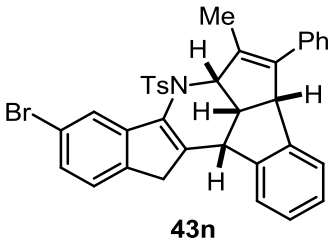
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 145.0, 144.4, 144.0, 143.8, 143.6, 140.8, 139.8, 136.4, 135.7, 132.9, 132.7, 131.8, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.4, 127.2, 127.0, 125.4, 125.3, 125.0, 124.8, 121.2, 67.1, 58.5, 45.0, 43.1, 37.6, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 3027.0, 2951.4, 2926.7, 2872.8, 1598.4, 1355.3, 1167.4, 763.2, 705.7, 692.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}ClNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 562.1608, Found : 562.1593.

Mp 175-176°C

9-bromo-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43n**)



Compound **43n** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-6-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (45.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43n** as yellow oil (23.6 mg, 0.039 mmol, 39%).

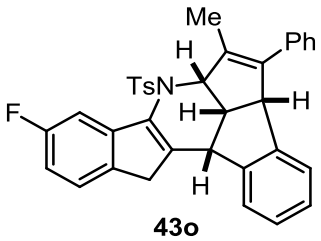
^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.25-7.18 (m, 5H), 7.11 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.04 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 145.0, 144.7, 144.0, 143.6, 143.5, 140.8, 140.3, 136.4, 135.8, 132.9, 131.7, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.9, 127.4, 127.2, 127.0, 125.4, 125.3, 125.2, 124.1, 120.7, 67.1, 58.5, 45.0, 43.0, 37.6, 21.8, 13.3.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 2923.5, 1600.0, 1454.4, 1355.1, 1166.7, 731.9, 702.5.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}BrNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 606.1097, Found : 606.1122.

9-fluoro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43o**)



Compound **43o** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (39.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43o** as brown solid (32.7 mg, 0.060 mmol, 60%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.74-7.71 (m, 2H), 7.51 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 7H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

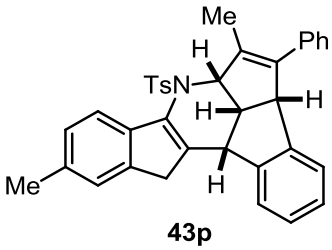
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 162.7 (d, *J* = 241.2 Hz), 145.0, 144.6 (d, *J* = 9.6 Hz), 144.2, 144.0, 143.6, 140.8, 136.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 136.4, 135.8, 132.9, 132.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.4, 127.2, 127.0, 125.4, 125.3, 124.6 (d, *J* = 9.1 Hz), 111.7 (d, *J* = 23.2 Hz), 108.3 (d, *J* = 24.8 Hz), 67.1, 58.5, 45.0, 43.1, 37.4, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3066.0, 3026.8, 2933.0, 2876.0, 1589.2, 1355.2, 1167.5, 754.9, 705.5, 665.8.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}FNO_2NaS$ $[M + Na]^+$: 568.1722, Found : 568.1718.

Mp 221-222°C

6,10-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridine (**43p**)



43p

Compound **43p** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-5-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (38.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43p** as brown solid (34.7 mg, 0.064 mmol, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.74-7.71 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.10 (m, 7H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

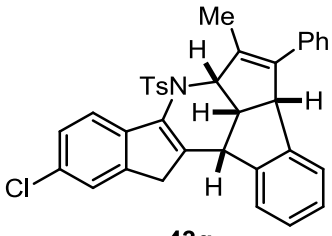
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.7, 144.0, 143.9, 141.7, 140.6, 140.4, 140.0, 136.5, 136.0, 134.9, 133.1, 132.3, 130.2 (2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.4, 127.3, 127.1, 126.8, 125.4, 125.2, 124.6, 120.7, 67.1, 58.5, 45.0, 43.0, 37.7, 21.8, 21.6, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3065.5, 3031.4, 2951.5, 2920.1, 2862.9, 1597.4, 1353.1, 1166.5, 756.0, 701.1, 661.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{32}NO_2S$ $[M + H]^+$: 542.2154, Found : 542.2150.

Mp 143-144°C

10-chloro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43q**)



43q

Compound **43q** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-5-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.7 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43q** as yellow solid (46.7 mg, 0.083 mmol, 83%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.75-7.71 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.54 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.09 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

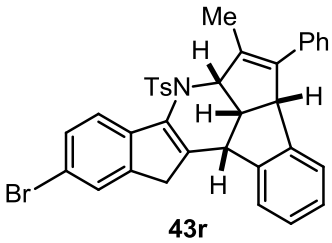
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.9, 143.9, 143.6, 143.2, 142.2, 141.3, 140.8, 136.4, 135.8, 132.8, 131.9, 130.9 (2C), 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3, 125.3, 124.1, 122.0, 67.1, 58.5, 45.0, 43.0, 37.8, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.4, 3024.4, 2954.7, 2937.5, 2872.4, 1597.1, 1354.5, 1167.0, 760.9, 700.7, 692.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}ClNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 562.1608, Found : 562.1616.

Mp 149-150°C

10-bromo-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43r**)



Compound **43r** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (45.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43r** as yellow oil (49.5 mg, 0.082 mmol, 82%).

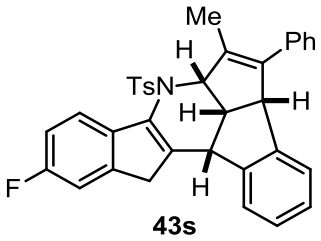
^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.34-7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 145.0, 143.9, 143.6 (2C), 142.2, 141.7, 140.8, 136.4, 135.8, 132.8, 132.0, 130.3 (2C), 129.8, 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3 (2C), 122.5, 118.9, 67.1, 58.5, 45.0, 43.0, 37.8, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.5, 2955.2, 2926.7, 1596.8, 1460.7, 1353.1, 1166.7, 753.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}BrNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 606.1097, Found : 606.1104.

10-fluoro-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43s**)



Compound **43s** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (39.1 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43s** as brown solid (47.5 mg, 0.087 mmol, 87%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.76-7.71 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

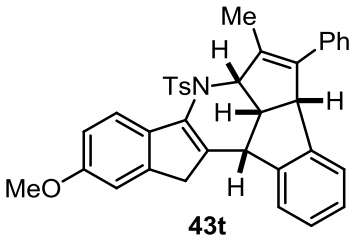
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 161.7 (d, *J* = 240.8 Hz), 144.9, 144.0, 143.8, 143.5 (d, *J* = 8.8 Hz), 141.2 (d, *J* = 3.4 Hz), 140.8, 138.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 136.5, 135.8, 132.9, 131.8, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.4, 127.2, 126.9, 125.3, 125.3, 121.9 (d, *J* = 8.6 Hz), 113.5 (d, *J* = 22.6 Hz), 111.4 (d, *J* = 23.5 Hz), 67.2, 58.5, 44.9, 43.0, 37.9 (d, *J* = 2.1 Hz), 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.2, 3026.2, 2926.7, 2872.8, 1597.5, 1354.3, 1167.4, 759.3, 707.7, 661.8.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{29}FNO_2S$ $[M + H]^+$: 546.1903, Found : 546.1908.

Mp 240-241°C

10-methoxy-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo [4,5]pentaleno [1,6-bc]indeno[2,1-e]pyridine (**43t**)



Compound **43t** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (40.3 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 9/1) afforded **43t** as brown solid (23.2 mg, 0.042 mmol, 42%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.73-7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 22.5 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 22.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

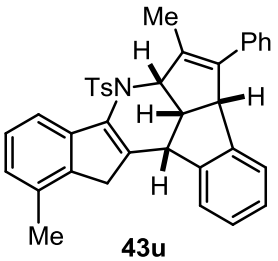
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 158.4, 144.8, 144.1, 144.0, 143.3, 140.6, 139.1, 136.6, 136.0, 135.6, 133.1, 132.0, 130.2 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 127.1, 126.8, 125.4, 125.3, 121.5, 111.9, 110.6, 67.1, 58.5, 55.9, 44.9, 43.0, 37.8, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3056.5, 3025.5, 2951.4, 2936.1, 2831.7, 1593.7, 1355.4, 1168.6, 756.5, 702.3, 694.4.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{32}NO_3S$ $[M + H]^+$: 558.2103, Found : 558.2114.

Mp 138-139°C

6,11-dimethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridine (**43u**)



Compound **43u** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-4-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (38.8 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43u** as brown solid (30.0 mg, 0.056 mmol, 56%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.96 (m, *J* = 22.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

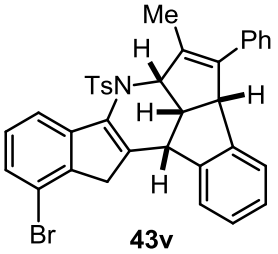
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 144.1, 144.0, 142.2, 141.3, 140.6, 140.0, 136.5, 136.0, 133.1, 133.0, 132.7, 130.2 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 127.2, 127.0, 126.8, 126.3, 125.5, 125.3, 118.8, 67.1, 58.5, 45.1, 43.1, 36.7, 21.8, 18.4, 13.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3047.0, 2914.0, 1593.7, 1476.5, 1355.1, 1166.5, 730.0, 702.3.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{31}NO_2SNa$ $[M + Na]^+$: 564.1973, Found : 564.1978.

Mp 155-156°C

11-bromo-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43v**)



43v

Compound **43v**was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-4-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (45.2 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43v** as yellow solid (27.0 mg, 0.045 mmol, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 5H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 23.2 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 23.2 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

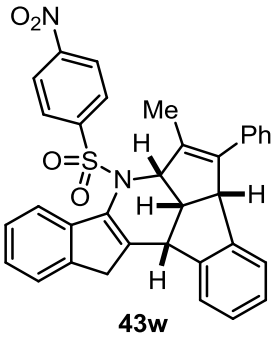
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 145.0, 144.3, 143.9, 143.5, 142.5, 141.4, 140.9, 136.4, 135.7, 132.8, 132.4, 130.4 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 125.4, 125.3, 120.4, 118.8, 67.1, 58.5, 45.0, 43.0, 39.3, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3059.6, 3021.6, 2904.5, 1596.8, 1451.2, 1356.1, 1168.5, 706.8, 691.8.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{28}BrNO_2S$ $[M]^{+\bullet}$: 606.1097, Found : 606.1110.

Mp 174-175°C

6-methyl-7-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-5-phenyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b hexahydrobenzo [4,5] pentaleno[1,6-bc]indeno[2,1-e]pyridine (**43w**)



43w

Compound **43w** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (40.4 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhexa-2,4-dienal (34.4 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43w** as brown solid (30.0 mg, 0.054 mmol, 54%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 8.37-8.34 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.56 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.09 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H).

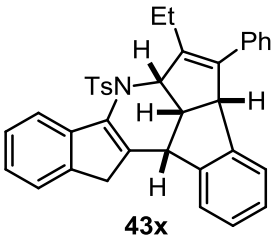
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 150.8, 145.0, 143.6, 143.3, 142.4, 141.8, 141.5, 141.3, 136.2, 132.3, 131.7, 129.5 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 127.3, 127.1, 126.8, 125.4 (2C), 125.3, 124.8 (2C), 124.0, 121.0, 67.50, 58.6, 45.1, 43.1, 38.0, 13.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.4, 3050.9, 2935.3, 2872.4, 1529.5, 1347.9, 1172.2, 760.0, 737.2, 701.6.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{34}H_{27}N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 559.1692, Found : 559.1702.

Mp 171-172°C

6-ethyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno[2,1-e]pyridine (**43x**)



Compound **43x** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 4-phenylhepta-2,4-dienal (37.3 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43x** as orange solid (42.0 mg, 0.077 mmol, 77%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.79-7.71 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.26-7.10 (m, 5H), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

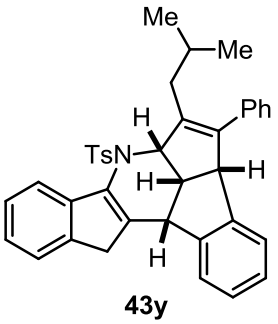
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 143.9, 143.7, 142.7, 141.9, 141.5, 140.7, 138.3, 136.7, 135.8, 132.6, 130.3 (2C), 129.1 (2C), 128.2 (4C), 127.3, 127.1, 126.8, 126.6, 125.4, 125.3, 125.0, 123.8, 121.2, 64.7, 59.2, 44.9, 43.1, 37.9, 21.8, 20.2, 12.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.8, 3024.0, 2961.2, 2933.0, 2875.8, 1592.5, 1355.0, 1167.5, 758.2, 702.0, 687.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{36}H_{31}NO_2NaS$ $[M + Na]^+$: 564.1973, Found : 564.1984.

Mp 155-156°C

6-isobutyl-5-phenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b hexahydrobenzo[4,5]pentaleno [1,6-bc] indeno[2,1-e]pyridine (**43y**)



Compound **43y** was prepared from *N*-((*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (37.5 mg, 0.1 mmol), 7-methyl-4-phenylocta-2,4-dienal (42.9 mg, 0.2 mmol) and hydrochloric acid (37% sol, 17 μL, 0.2 mmol) following the general procedure. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether, 7/3) afforded **43y** as brown solid (40.1 mg, 0.070 mmol, 70%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.78-7.71 (m, 3H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 22.8 Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 22.8 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.8, 143.7, 143.8, 142.7, 142.3, 142.3, 141.5, 136.9, 136.0, 135.9, 132.6, 130.2 (2C), 129.2 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.1 (2C), 126.8, 126.7, 125.3, 125.2, 125.1, 123.8, 121.0, 65.0, 59.2, 45.4, 43.1, 37.9, 36.1, 25.5, 24.0, 21.8, 21.4.

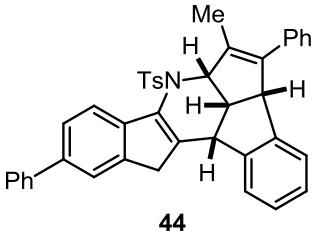
IR (neat) υ (cm^{-1}) 3069.1, 3024.5, 2953.2, 2926.4, 2866.5, 1597.9, 1354.7, 1167.6, 759.7, 701.1, 669.9.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{38}H_{36}NO_2S$ $[M + H]^+$: 570.2467, Found : 570.2462.

Mp 156-157°C

Further transformations

6-methyl-5,10-diphenyl-7-tosyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc] indeno [2,1-e]pyridine (**44**)



44

In a sealed tube under inert atmosphere were successively added compound **43r** (58.7 mg, 0.10 mmol), phenylboronic acid (13.0 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5.59 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv.). Dry THF was then added (0.5 mL, 0.2 mol.L^{-1}) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of potassium carbonate (66.9 mg, 0.50 mmol, 5 equiv.) in water (0.23 mL, 2.2 mol.L^{-1}) was added and the mixture was stirred under reflux for 2h. The mixture was extracted with DCM (3 x 0.5 mL) and combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford the crude product. Preparative TLC purification (dichloromethane/pentane 7/3) afforded product **44** as orange solid (41.5 mg, 0.072 mmol, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 7H), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

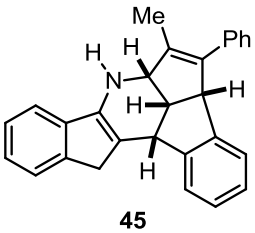
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 144.9, 144.0, 143.9, 142.2, 142.1, 142.0, 141.9, 140.8, 138.2, 136.5, 135.9, 133.0, 132.3, 130.3 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.5 (2C), 127.3 (2C), 127.2, 126.9, 125.8, 125.4, 125.3, 122.6, 121.3, 67.1, 58.5, 45.0, 43.1, 38.0, 21.8, 13.2.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3028.3, 2948.8, 2872.8, 2360.0, 2342.2, 1597.7, 1558.5, 1471.5, 1356.9, 1169.2, 1091.6, 762.2, 696.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{41}H_{33}NO_2SNa$ $[M + Na]^+$: 626.2130, Found : 626.2117.

Mp 186-187°C

6-methyl-5-phenyl-4b,4b[1],6a,7,12,12b-hexahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno[2,1-e]pyridine (**45**)



45

To a solution of compound **43w** (58.2 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) in DMF (1 mL, 0.1 mol.L^{-1}) were successively added potassium carbonate (57.5 mg, 0.42 mmol, 4 equiv.) and thiophenol (53.4 µL, 0.52 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 17h. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Preparative TLC purification (dichloromethane/ethyl acetate 8/2) afforded product **45** as orange solid (22.0 mg, 0.057 mmol, 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.4-7.42 (m, 2H), 7.3-7.32 (m, 4H), 7.2-7.22 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.97 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.15 (dd, J_1 = 17.0, J_2 = 5.0 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.65 (s, 3H).

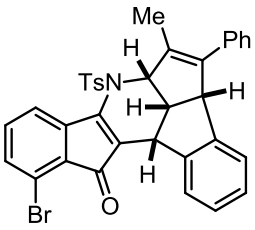
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) *δ* (ppm) 177.8, 149.2, 148.1, 144.7, 139.7, 139.1, 137.0, 135.1, 132.0, 129.0 (2C), 128.4 (2C), 127.6, 127.2, 127.1, 126.9, 126.1, 125.9, 124.2, 122.6, 70.3, 58.3, 49.4, 44.4, 43.1, 36.5, 13.7.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.8, 3018.5, 2933.0, 2904.5, 2869.7, 1655.4, 1475.9, 952.9, 773.3, 745.6, 702.0.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{24}N$ $[M + H]^+$: 374,1903, Found : 374.1921.

Mp 111-112°C

11-bromo-6-methyl-5-phenyl-7-tosyl-4b[1],6a,7,12b-tetrahydrobenzo[4,5]pentaleno[1,6-bc]indeno [2,1-e]pyridin-12(4bH)-one (**46**)



46

To a solution of compound **43v** (8.0 mg, 0.013 mmol, 1 equiv.) in DMF (260 µL, 0.05 mol.L^{-1}) was added copper iodide (0.5 mg, 0.0026 mmol, 0.2 equiv.). The reaction medium was gently bubbled with dioxygen for 5 minutes. The resulting mixture was stirred under O_2 atmosphere (balloon) at 60°C for 17h. Water (1 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 0.5 mL) and combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Preparative TLC purification (dichloromethane/petroleum ether 7/3) afforded product **46** as yellow oil (5.5 mg, 0.089 mmol, 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) *δ* (ppm) 192.0, 151.4, 146.0, 143.9, 143.7, 141.6, 141.3, 136.1, 135.5, 134.5, 134.3, 131.5 (2C), 130.9, 130.2, 129.3, 129.0 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.6, 127.1, 126.8, 124.6, 122.0, 117.5, 67.2, 58.5, 43.5, 39.8, 21.9, 13.1.

IR (neat) υ (cm^{-1}) 3062.8, 3028.0, 2952.0, 1708.0, 1582.8, 1367.8, 1171.2, 734.4, 716.3.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{35}H_{27}BrNO_3S$ $[M + H]^+$: 620.0895, Found : 620.0888.

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Développement de nouvelles réactions domino initiées par une cyclisation d'iso-Nazarov pour la synthèse de composés polycycliques

Mots clés : cycloaddition, iso-Nazarov, fer, électrocyclisation, polycycles

Résumé : Les molécules polycycliques représentent un défi en synthèse organique en raison de leur complexité moléculaire. Elles sont contenues dans de nombreux produits naturels et font l'objet d'intenses recherches pour la découverte de nouveaux principes actifs. L'objectif du projet est de synthétiser de nouvelles architectures polycycliques à partir de substrats facilement accessibles grâce au développement de séquences domino débutant par une réaction d'iso-Nazarov. Cette approche permet d'accéder à des structures complexes très diversifiées avec la création de plusieurs cycles, plusieurs liaisons et plusieurs centres stéréogènes en une seule étape.

Title : Development of iso-Nazarov-initiated domino reactions for the synthesis of polycyclic compounds

Keywords : cycloaddition, iso-Nazarov, iron, electrocyclisation, polycycles

Abstract : Polycyclic molecules represent a challenge in organic synthesis due to the complexity of their backbone. Their presence in many bioactive natural products makes them valuable in drug discovery. The objective of the PhD work deals with the synthesis of polycyclic architectures from easily available substrates via different iso-Nazarov-initiated domino sequences. This one-step method leads to complex and diverse structures with the creation of several cycles, several bonds and several stereocenters.