



HAL
open science

Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium

Victorien Martin

► **To cite this version:**

Victorien Martin. Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium. Chimie organique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC229 . tel-03409775

HAL Id: tel-03409775

<https://theses.hal.science/tel-03409775>

Submitted on 30 Oct 2021

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles :
activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate
ammonium**

Présentée et soutenue par
Victorien MARTIN

**Thèse soutenue publiquement le 29/10/2020
devant le jury composé de**

Mme MIHAELA GULEA	Directeur de recherche au CNRS, Université de Strasbourg	Rapporteur du jury
M. YANNICK LANDAIS	Professeur des universités, Université Bordeaux 1 Sciences et Techno	Rapporteur du jury
M. STEPHANE PERRIO	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. JEAN FRANCOIS BRIERE	Directeur de recherche au CNRS, Université Rouen Normandie	Co-directeur de thèse
M. SAMIR MESSAOUDI	Directeur de recherche, Université Paris-Saclay	Président du jury

**Thèse dirigée par STEPHANE PERRIO et JEAN FRANCOIS BRIERE, Laboratoire de
chimie moléculaire et thio-organique (Caen)**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Chimie



Remerciements

Je voudrais remercier très sincèrement Madame Mihaela Gulea (Directrice de Recherche CNRS, à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg) et Monsieur Yannick Landais (Professeur à l'Université de Bordeaux) d'avoir accepté de juger mon travail de thèse en tant que rapporteurs. J'aimerais également grandement remercier Monsieur Samir Messaouadi (Directeur de Recherche CNRS, à l'Université Paris-Saclay) pour sa participation au Jury.

Je souhaiterais maintenant exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse, Stéphane Perrio. Simplement, merci de m'avoir donné cette chance de mener ce projet. Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces années passées. Je voudrais insister sur ta disponibilité, qui m'a été extrêmement précieuse. Les moments de doutes et les autres, plus faciles, auraient certainement été différents sans ton soutien ou encouragement. Plus récemment, je me souviendrai longtemps de nos échanges en visio, réguliers et très bénéfiques, que l'on a eu pendant le confinement, à cause de ce virus dont je tairai le nom. Enfin, je te remercie pour ton enthousiasme et dynamisme, qui m'ont été d'une aide indéniable au quotidien.

Ce travail de thèse m'a également permis de travailler avec Jean-François Brière, mon co-directeur de thèse, que je remercie chaleureusement. Je voudrais te dire merci pour toutes nos discussions, que ce soit à Rouen ou à Caen lors de nos réunions (ou bien même par mails, qui, on peut le dire, étaient parfois très conséquents !). Celles-ci étaient à chaque fois très intéressantes, précises. Enfin, tes encouragements réguliers lors de la rédaction m'ont été particulièrement porteurs.

Je tenais aussi à remercier le professeur Annie-Claude Gaumont, notre chef du groupe, et Thierry Lequeux, le directeur de notre laboratoire, sans qui je n'aurais pu réaliser cette thèse. J'aimerais ajouter dans mes remerciements Karine Jarsalé, qui a toujours été d'une efficacité redoutable, et qui continue de la même façon, à fortement contribuer à l'ensemble des travaux du laboratoire. Sans oublier bien sûr sa sympathie, indissociable. Plus largement, j'adresse mes remerciements à tous les gens que j'ai pu croiser ou côtoyer durant ces années, avec une pensée bien particulière pour ceux ayant partagés mon labo, bureau ou couloir.

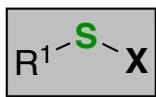
Remerciements

Enfin, je voudrais attribuer mes derniers remerciements à ma famille. En particulier à mes parents. Alors, dans mon langage habituel, je vous dis : « Merci mam' » et « Merci pa' ». Tout ça, ça n'aurait été possible sans vous. Merci. Je voudrais également remercier mon frère, Nicolas. Si par hasard vous vous lancez dans la lecture de ce livre rempli de schémas, chiffres et mots tordus, sachez que je vous apporte tout mon soutien.

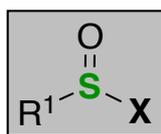
Liste des abréviations

Ac :	Acétyle	MBH :	Morita-Baylis-Hillman
Ar :	Aryle	mCPBA :	acide métachloroperbenzoïque
Boc :	tert-Butoxycarbonyle	Me :	Méthyle
Bn :	Benzyle	MeTHF :	2-méthyltétrahydrofurane
Bu :	Butyle	mp :	melting point
Cat. :	Catalytique	NHC :	N-heterocyclic carbene
CCM :	Chromatographie sur couche mince	Ph :	Phényle
CI₅₀ :	Concentration inhibitrice médiane	PMB :	Para-méthoxybenzyle
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	ppm :	partie par million
DMAP :	4-Diméthylaminopyridine	Pr :	Propyle
DME :	1,2-diméthoxyéthane	rd :	ratio diastéréoisomérique
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Rdt :	Rendement
DRX :	Diffraction des rayons X	RMN :	Résonance magnétique nucléaire
ee :	excès énantiomériques	t.a. :	température ambiante
éq. :	équivalent	t-Bu :	tert-Butyle
ESI :	Electrospray ionization	TBS :	tert-Butyldiméthylsilyle
Et :	Éthyle	THF :	Tétrahydrofurane
GEA :	Groupement électroattracteur	TMS :	Triméthylsilyle
GP :	Groupement protecteur	Tol :	Tolyle
HPLC :	High performance liquid chromatography	Ts :	Tosyle
HRMS :	High resolution mass spectrometry	μM :	Micromole par litre
INF :	Infusion	UV :	Ultraviolet
M :	Mole par litre		

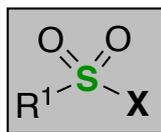
Principales fonctions chimiques sulfurées



X	Nom de la fonction
H	<u>Thiol</u>
Aryle, Alkyle	<u>Sulfure ou thioéther</u>
OH	<u>Acide sulfénique (base : sulfénate)</u>
OR ²	<u>Ester sulfénique</u>
SR ²	<u>Disulfure</u>



X	Nom de la fonction
Aryle, Alkyle	<u>Sulfoxyde</u>
OH	<u>Acide sulfinique (base : sulfiniate)</u>
OR ²	<u>Ester sulfinique</u>
SR ²	<u>Thiosulfiniate</u>



X	Nom de la fonction
Aryle, Alkyle	<u>Sulfone</u>
OH	<u>Acide sulfonique (base : sulfonate)</u>
OR ²	<u>Ester sulfonique</u>
SR ²	<u>Thiosulfonate</u>

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations.....	3
Principales fonctions chimiques sulfurées.....	4
Table des matières.....	5
Préambule	8
Chapitre A : Bibliographie.....	13
Partie I : Les cyclopentènes spirooxindoles	13
I - 1. Structure et activités biologiques.....	13
I - 2. Méthodes d'accès par une organocatalyse covalente	16
I - 2.1. À partir d'allénoates	17
I - 2.2. À partir de réactifs Morita-Baylis-Hillman	22
I - 2.2.a. Réactifs de MBH portant le noyau oxindole	22
I - 2.2.b. Réactifs de MBH ne portant pas le noyau oxindole	24
I - 2.3. À partir d'alcynes et d'alcènes	26
I - 2.4. À partir d'aldéhydes	27
I - 3. Conclusion.....	28
Partie II : Les ions sulfinates RSO_2^-	30
II - 1. Généralités.....	30
II - 2. Utilisations en synthèse.....	32
II - 3. Les ions sulfinates comme base de Lewis en organocatalyse.....	34
II - 3.1. Principe de l'organocatalyse	35
II - 3.2. Exemples d'organocatalyse par les ions sulfinates	36
II - 3.3. Cas particulier de l'activation d'allényl sulfones.....	41

Table des matières

II - 3.3.a. Travaux pionniers du groupe du groupe d'A. Padwa.....	41
II - 3.3.b. Extensions	44
II - 3.3.c. Utilisation de paires d'ions sulfinate/ammonium.....	48
Partie III : Conclusion	52
Chapitre B : Résultats et discussions.....	55
Partie I : Réactivité des allényl sulfones non substituées.....	55
I - 1. Préparation des précurseurs	55
I - 1.1. Préparation des allényl sulfone.....	56
I - 1.2. Préparation des dérivés oxindoles	57
I - 2. Étude préliminaire	59
I - 3. Optimisation	63
I - 3.1. Variation du sel d'ammonium et du solvant.....	63
I - 3.2. Variation de l'accepteur de Michael et de l'allényl sulfone.....	66
I - 4. Exemplification	68
I - 4.1. Accepteurs de Michael de type « dicyano ».....	69
I - 4.2. Extension en série cyanoester.....	70
I - 4.2.a. Étude préliminaire.....	71
I - 4.2.b. Optimisation	72
I - 4.2.c. Exemplification.....	74
I - 4.2.d. Provenance de la diastéréosélectivité	75
I - 5. Proposition de cycles catalytiques.....	77
I - 5.1. Cyclopentène spirooxindole A	78
I - 5.2. Cyclopentène spirooxindole B.....	79
I - 6. Conclusion	82
Partie II : Réactivité des allényl sulfones <i>alpha</i> substituées	84

Table des matières

II - 1. Préparation des allényl sulfones	85
II - 2. Étude préliminaire	86
II - 3. Études complémentaires.....	87
II - 3.1. Variation du sel d'ammonium et du solvant	87
II - 3.2. Variation de l'allényl sulfone	89
II - 4. Étendues et limites	92
II - 5. Proposition d'un cycle catalytique	94
II - 6. Vers une version énantiosélective	98
II - 7. Conclusion.....	100
Partie III : Réactivité des allényl sulfones <i>gamma</i> substituées.....	101
III - 1. Préparation des allényl sulfones.....	102
III - 2. Étude en série <i>gamma</i> disubstituée	102
III - 3. Extension en série <i>gamma</i> mono substituée	104
III - 4. Proposition d'un cycle catalytique.....	107
III - 5. Conclusion	108
Conclusion générale	110
Experimental part	118

Préambule

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit de thèse ont été réalisés à Caen, au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique¹ (LCMT) dans le groupe dirigé par Annie-Claude Gaumont (Professeure), et sous la responsabilité de Stéphane Perrio (Maître de Conférences, HDR). Le projet a été mené en collaboration avec Jean-François Brière (Directeur de Recherche au CNRS, UMR COBRA, Rouen). Le financement de ces trois années de recherches a été assuré par le Labex Synorg² et la Région Normandie (RIN 50). Les travaux présentés s'appuient sur un centre d'intérêt commun aux deux collaborateurs normands, visant à utiliser des paires d'ions base de Lewis/ammonium quaternaire pour le développement de nouvelles méthodologies organocatalysées.^{3,4} Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés plus précisément à l'exploitation de paires d'ions coopératives sulfinate/ammonium (anion sulfinate RSO_2^- et cation ammonium $^+\text{NR}_4$).

L'organocatalyse est une approche de synthèse qui utilise en quantité sous stœchiométrique, de petites molécules organiques pour accélérer les processus de construction de molécules.⁵ Elle a connu un essor considérable au cours des dernières décennies et se présente maintenant comme une catalyse à part entière, ou complémentaire des catalyses organométalliques et enzymatiques. Une branche importante de la catalyse organique repose sur l'activation covalente de substrats par une base de Lewis. Les organocatalyseurs utilisés sont généralement des phosphines, des amines ou des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).⁶ En revanche, la bibliographie mentionne peu de méthodologies impliquant des ions sulfinate (RSO_2^-). Notre objectif est d'exploiter ces nucléophiles soufrés pour le développement de nouvelles méthodologies organocatalysées et d'élargir le panel d'outils catalytiques à disposition pour la communauté des chimistes.

¹ Normandie Univ, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, LCMT. Site Web: <https://www.lcmt.ensicaen.fr>

² Site Web : <https://www.labex-synorg.fr>

³ Voir par exemple : (a) T. Cadart, V. Levacher, S. Perrio, J.-F. Brière, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1499–1509. (b) T. Cadart, C. Berthonneau, V. Levacher, S. Perrio, J.-F. Brière, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15261–15264.

⁴ a) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96–106. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706. c) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

⁵ a) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 719–724. d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.

⁶ a) H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049–10293. b) B. S. Vachan, M. Karuppasamy, P. Vinoth, S. V. Kumar, V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 87–110. c) H. Ohmiya, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862–6869.

Nous voulons exploiter le potentiel des ions sulfinate RSO_2^- à travers des réactions mettant en jeu un anion allyl sulfone (Schéma 1). Cet intermédiaire réactif est généré *in situ*, de manière catalytique, par activation d'une allényl sulfone (addition nucléophile de l'ion sulfinate sur l'atome de carbone central de l'allène, carbone *bêta*).

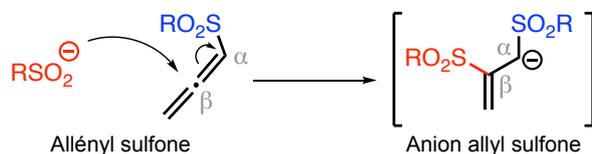


Schéma 1

La réactivité de ce type d'anion disulfonylé, a été exploitée pour la première fois à la fin des années 1980 avec les travaux pionniers du groupe d'A. Padwa (Schéma 2).⁷ En présence d'un **accepteur de Michael**, un processus d'annélation, assimilé à une cycloaddition formelle (3+2), a lieu. Il conduit à des cyclopentènes fonctionnalisés, qui incorporent un motif vinyl sulfone. Ces produits sont obtenus de manière régiosélective, selon une attaque de l'atome de carbone *alpha* de l'anion allylique intermédiaire.

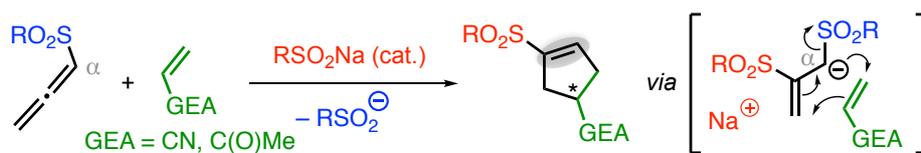


Schéma 2

Cette réaction comporte une particularité mécanistique : le sulfinate qui amorce le cycle catalytique (le plus souvent, un sulfinate de sodium RSO_2Na) n'est pas celui qui est régénéré en fin de cycle (celui libéré à la fin de la séquence, provient de l'allényl sulfone). C'est toute la subtilité de ce processus : la réaction est déclenchée par un ion sulfinate (en quantité sous-stœchiométrique), mais au sens strict du terme, celui-ci ne peut pas être considéré comme un organocatalyseur. Toutefois, pour des raisons de simplicité, nous maintiendrons le terme « organocatalyseur » dans la suite de la discussion pour caractériser cet initiateur. Cette singularité impose une contrainte qu'il convient de garder en mémoire dans ces processus de cyclisation : l'anion sulfinate RSO_2^- introduit au départ, doit être identique au motif RSO_2 de l'allényl sulfone.

⁷ a) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617–1618. b) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386–6390. c) A. Padwa, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3256–3258. d) A. Padwa, S. S. Murphree, Z. Ni, S. H. Watterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829–3838.

Par la suite, l'équipe d'A. Padwa s'est concentrée sur des versions intramoléculaires.⁸ Ce n'est que plus récemment que de nouveaux développements intermoléculaires ont été décrits.⁹ Mais globalement, les exemples restent limités. Ils concernent principalement la mise en jeu de l'allényl sulfone non substituée et d'accepteurs de Michael peu variés (acrylonitrile, méthyl vinyl cétone ou des énonés cycliques). Une extension avec des *N*-sulfonyl imines, conduisant à des sulfonyl pyrrolines a, par ailleurs, été abordée.¹⁰ Les exemples de synthèse asymétrique concernent exclusivement des processus diastéréosélectifs et il n'y a aucun antécédent énantiosélectif.

Dans le cadre d'une collaboration précédente avec Jean-François Brière qui a fait l'objet de la thèse de Thomas Martzel,¹¹ il a été montré que l'introduction d'un sel d'ammonium quaternaire (XNR_4 , $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br) permettait, par le biais d'un échange de cation, de générer *in situ* une paire d'ions sulfinate/ammonium ($\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$, Schéma 3).



Schéma 3

Ces paires d'ions ont permis d'étendre le champ d'application de cette chimie à une plus large gamme de substrats, aussi bien au niveau de l'allényl sulfone que de l'électrophile (Schéma 4). L'implication de ces paires d'ions assure une réactivité accrue des intermédiaires réactionnels, mais conduit aussi, dans certains cas, à des chemins réactionnels originaux.

⁸ a) A. Padwa, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3256–3258. b) A. Padwa, S. S. Murphree, Z. Ni, S. H. Watterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829–3838. c) A. Padwa, H. Lipka, S. H. Watterson, S. S. Murphree, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238–6250.

⁹ a) J. T. Flasz, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3024–3027. b) Z. Xiong, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2902–2905. c) A. Núñez, M. R. Martín, A. Fraile, J. L. G. Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453.

¹⁰ E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H.-U. Reissig, A. J. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

¹¹ a) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96–106. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706. c) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

Préambule

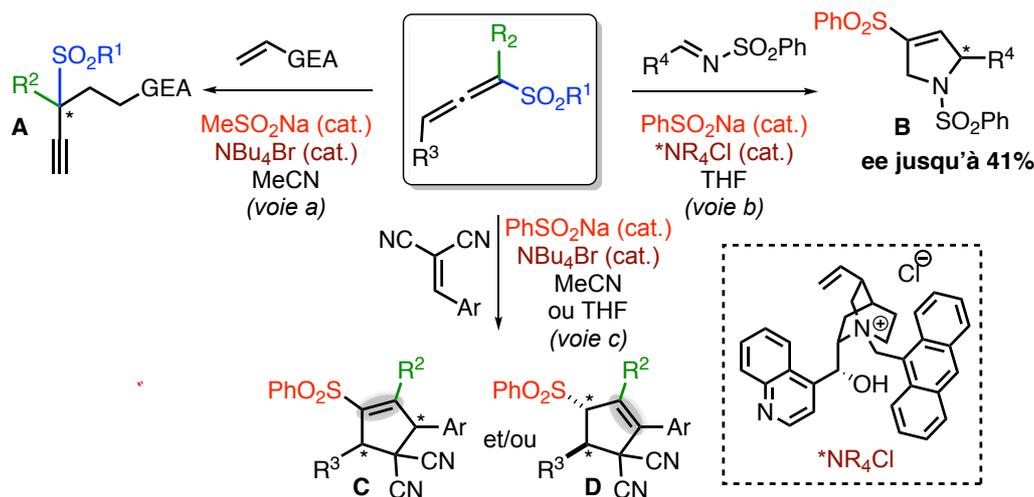


Schéma 4

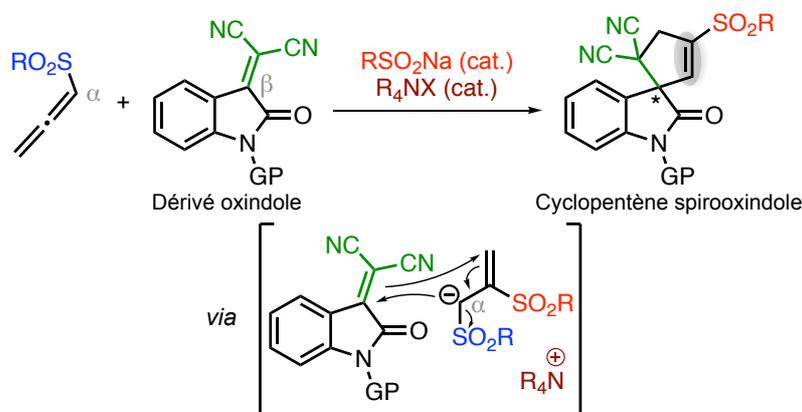
Ainsi, il a été montré que la mise en réaction d'allényles sulfonés *alpha* alkylés ($R^2 =$ alkyle et $R^3 = H$) avec des accepteurs de Michael classiques (acrylonitrile, phényl vinyl sulfone), en présence de la paire d'ions $\text{MeSO}_2^-/\text{NBu}_4^+$ ne conduisait pas à des sulfonyl cyclopentènes (voie a). Les produits obtenus sont des isomères acycliques, dont la structure correspond aux sulfones propargyliques **A**. Cet exemple constitue un des rares cas avec un processus catalytique recyclant le sulfinate entrant, contrairement aux séquences d'annélation.

Une première preuve de concept d'une version énantiosélective a été validée grâce à une paire d'ion chirale ($\text{PhSO}_2^-/\text{*NR}_4^+$), mettant en jeu un cation cinchonidinium (voie b). Des excès énantiomériques (*ee*) atteignant les 41 % ont été mesurés, lors de la transformation d'imines activées en pyrrolines **B**.

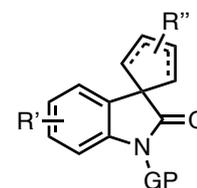
Enfin, la paire d'ions $\text{PhSO}_2^-/\text{NBu}_4^+$ a permis d'exploiter les arylidènemalononitriles comme nouveaux accepteurs de Michael (1^{er} exemple d'alcènes acycliques non terminaux dans cette chimie) pour conduire à des sulfonocyclopentènes hautement fonctionnalisés (**C** ou **D**, voie c). Avec les allènes non substitués et *gamma* substitués, la réaction conduit exclusivement aux isomères **D**. On remarquera que la double liaison C=C n'est pas conjuguée avec le groupement sulfonyle (absence du motif vinyl sulfone), mais avec le groupement aryle (présence d'une sulfone allylique).

Nous avons souhaité tirer profit de ces résultats. Nous avons souhaité élargir le champ d'application, pour accéder à des structures plus complexes. Nous nous sommes orientés vers des spirooxindoles, famille de composés d'intérêt biologique. Les accepteurs de Michael retenus sont des (dicyanométhylidène)oxindoles. Ces alcènes sont tétrasubstitués et comportent une structure oxindole et deux groupements cyano géminaux. Ce type d'accepteurs de Michael (*bêta* disubstitués) n'a jamais été testé en présence d'allényle sulfone,

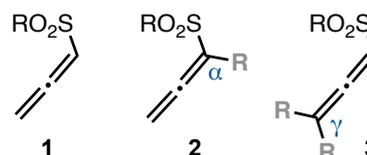
mais leur potentiel électrophile est bien reconnu.¹² Une cycloaddition formelle (3+2) selon le cycle catalytique initié par les ions sulfinate mentionné précédemment, devrait permettre de former des cyclopentènes spirooxindoles (Schéma 5).



Le **chapitre A** sera essentiellement bibliographique. Nous présenterons tout d'abord quelques généralités sur les cyclopentènes spirooxindoles (structure générale ci-contre) puis nous donnerons une vue d'ensemble de leurs méthodes de préparation disponibles dans la bibliographie. Nous aborderons ensuite la présentation des ions sulfinate, en nous attardant sur leur emploi comme source d'activation d'allényl sulfones.



Le **chapitre B** sera consacré aux résultats obtenus. Il sera scindé en trois parties, selon la nature de l'allényl sulfone employée (voir ci-contre). Nous aborderons en premier le développement de la méthodologie impliquant des allényl sulfones non substitués **1**. Les réactions effectuées à partir d'allényl sulfones *alpha* et *gamma* substitués **2** et **3** seront ensuite traitées d'une manière successive. De manière générale, chaque partie détaillera l'optimisation d'une réaction modèle, les étendues de la réaction et une proposition mécanistique.



Enfin, je clôturerai par une conclusion générale. La partie expérimentale, rédigée en anglais, est consultable en fin de manuscrit.

¹²

Revue : M. Ganesh, M. P. Rao, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 285–313.

Chapitre A : Bibliographie

Partie I : Les cyclopentènes spirooxindoles

Dans cette première partie du chapitre bibliographique A, nous discuterons de l'intérêt des cyclopentènes spirooxindoles, briques moléculaires cibles de la méthodologie que nous avons envisagée. Nous présenterons, en premier lieu, des généralités sur cette famille de composés, avec un accent sur leur structure. Des exemples d'activités biologiques, mises en évidence, seront également donnés. Ensuite, nous détaillerons les différentes méthodologies d'accès, avec un recentrage sur celles en lien étroit avec notre sujet. Elles permettront de valoriser la méthodologie inédite que nous proposons, avec une catalyse par les ions sulfates. Enfin, nous terminerons par une conclusion, qui servira d'introduction à la partie suivante (Chapitre B) dédiée aux ions sulfates.

I - 1. Structure et activités biologiques

Les spirooxindoles sont des hétérocycles comportant un noyau oxindole et qui ont pour originalité la présence d'un atome de carbone spiranique sur la position 3 (Schéma 6). Cette famille regroupe un large éventail de composés, qui peuvent se classer selon la nature du cycle joint au noyau oxindole. Il peut s'agir par exemple d'un cyclopropane, d'un cyclopentane, d'un cyclohexène ou d'un hétérocycle azoté comme une pyrrolidine ou une pipéridine.¹³ Notre collaborateur, Jean-François Brière, a déjà montré un intérêt pour ce type de structures en développant une méthodologie organocatalysée d'accès à des époxydes spirooxindoles.¹⁴

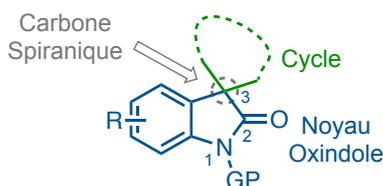


Schéma 6

On rencontre la base structurale spirooxindole dans de nombreux produits naturels. Des analogues synthétiques ont été développés en chimie médicinale pour des applications dans des domaines thérapeutiques variés (anticancéreux, antibactériens, anti-inflammatoires,

¹³ Revue : L. Hong, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1023–1052.

¹⁴ V. Schulz, M. Davoust, M. Lemarié, J.-F. Lohier, J. Sopkova de Oliveira Santos, P. Metzner, J.-F. Brière, *Org. Lett.* **2007**, 9, 9, 1745–1748.

antalgiques, antiviraux...).¹⁵ Des composés synthétiques ont également montré des aptitudes à inhiber l'acétylcholinestérase.¹⁶

Deux composés spirooxindoles, présentant une activité anticancéreuse, sont illustrés sur le Schéma 7.¹⁷ La spirotryprostatine B a été le premier spirooxindole isolé et caractérisé. Sa structure comporte en plus du noyau oxindole, un motif 2,3-dihydro 1H-pyrrole. Cette molécule a été extraite en 1996 par l'équipe d'H. Osada à partir de la fermentation du champignon microscopique *Aspergillus Fumigatus*. Elle est capable d'inhiber les cellules cancéreuses humaines K562 impliquées dans la leucémie myéloïde chronique. Son efficacité est similaire à celle du cisplatine, utilisé en chimiothérapie (CI₅₀, respectivement de 35,0 et 26,1 μM). En 2015, l'équipe de N. Shankaraiah a développé un spirooxindole, incluant un cycle morpholine. Il inhibe les cellules cancéreuses humaines A549, impliquées dans le cancer du poumon, avec une efficacité identique à celle de la doxorubicine (respectivement CI₅₀ = 1,87 et 1,98 μM).^{18,19}

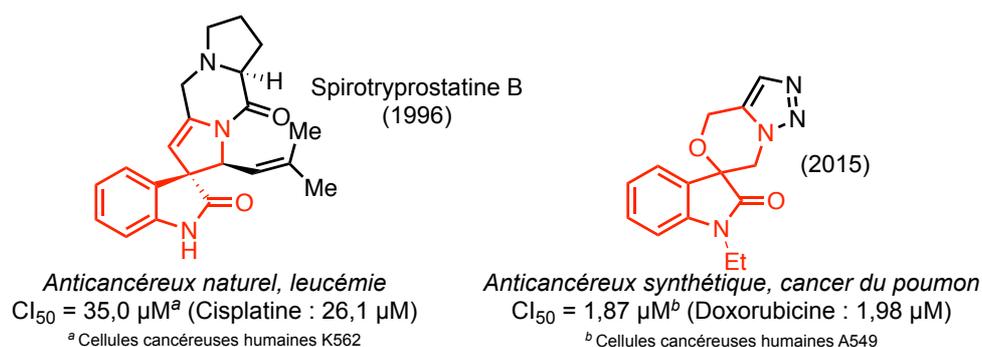


Schéma 7

Nous allons maintenant focaliser notre attention sur les cyclopentènes spirooxindoles. Ces structures combinent un noyau oxindole et un cyclopentène (Schéma 8).

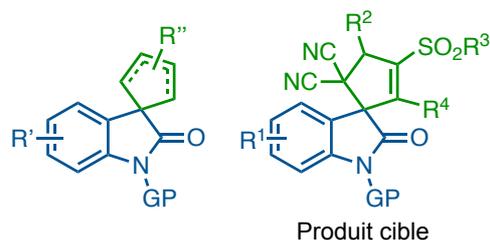


Schéma 8

¹⁵ Revue : L.-M. Zhou, R.-Y. Qu, G.-F. Yang, *Expert Opin. Drug Discov.* **2020**, *15*, 603–625.

¹⁶ Y. Huang, W. Min, Q.-W. Wu, J. Sun, D.-H. Shi, C.-G. Yan, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 16211–16216.

¹⁷ Revue : L.-M. Zhou, R.-Y. Qu, G.-F. Yang, *Expert Opin. Drug Discov.* **2020**, *15*, 603–625.

¹⁸ (a) C. B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832–835. (b) C. Marti, E. E. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32, 11505–11515.

¹⁹ K. R. Senwar, P. Sharma, T. S. Reddy, M. K. Jeengar, V. L. Nayak, V. G. MG Naidu, A. Kamal, N. Shankaraiah, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 413–424.

En 2018, sept cyclopentènes spirooxindoles ont été extraits de la plante herbacée *Parasenecio albus*, prélevée dans la province du Hunan, au sud-est de la Chine. L'un d'entre eux est illustré sur le Schéma 9. La majorité des espèces, largement répandue en Chine, est connue en médecine traditionnelle pour aider à la circulation sanguine, adoucir les maux de gorges et soulager les rhumatismes.²⁰

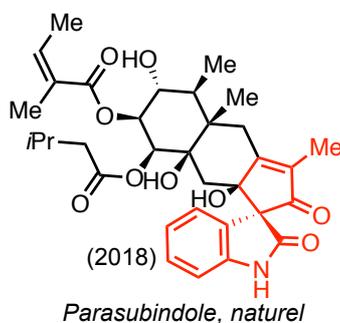


Schéma 9

En 2018, l'équipe d'A. Marinetti a élaboré une structure apparentée de l'anticancéreux MI-888, développé auparavant par l'équipe de S. Wang. Le motif cyclopentène remplace alors le motif pyrrolidine originel (Schéma 10).²¹ Le bénéfice de cette modification structurale est une meilleure stabilité thermodynamique. Elle empêche notamment une étape d'isomérisation observée lors de la synthèse du composé avec l'hétérocycle (épimérisation du centre carboné spiranique selon un processus d'ouverture et de fermeture du cycle pyrrolidine, accompagnée de la diminution de l'activité thérapeutique). Ces deux analogues inhibent les interactions protéine-protéine P53-MDM2 détectées dans de nombreux cancers.²²

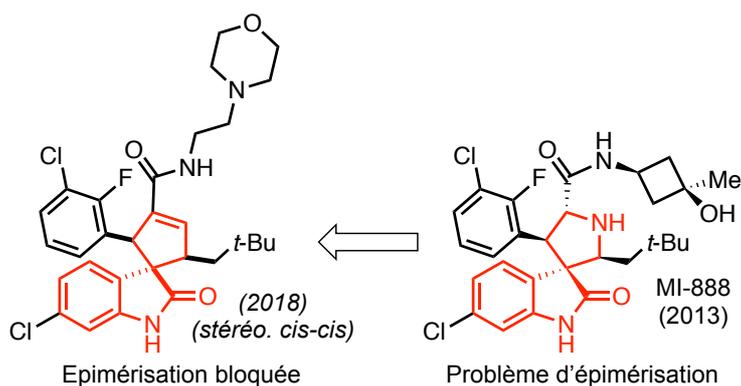


Schéma 10

²⁰ M. Zhou, J. Zhou, J. Liu, J.-J. Liang, X.-G. Peng, F.-F. Duan, H.-L. Ruan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12122–12128.

²¹ M. Gicquel, C. Gomez, M. Concepcion Garcia Alvarez, O. Pamard, V. Guérineau, E. Jacquet, J. Bignon, A. Voituriez, A. Marinetti, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9386–9392.

²² (a) K. Ding, Y. Lu, Zikolovska-Coleska, S. Qiu, Y. Ding, W. Gao, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, Y. Tomita, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, S. Wang. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 29, 10130–10131. (b) Y. Zhao, L. Liu, W. Sun, J. Lu, D. McEachern, X. Li, S. Yu, D. Bernard, P. Ochsenbein, V. Ferey, J.-C. Carry, J. R. Deschamps, D. Sun, S. Wang. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19, 7223–7234.

La bibliographie mentionne une autre famille de cyclopentènes spirooxindoles bioactifs (Schéma 11). Les deux meilleurs profils sont illustrés ci-dessous. Le composé a) est capable d'inhiber les cellules cancéreuses prostatiques humaines LNCaP et PC3 avec respectivement des valeurs $CI_{50} = 0,71$ et $2,1 \mu\text{M}$. L'isomère de position b) est responsable d'une inhibition des cellules cancéreuses prostatiques Du145 avec une valeur de $CI_{50} = 0,60 \mu\text{M}$.²³

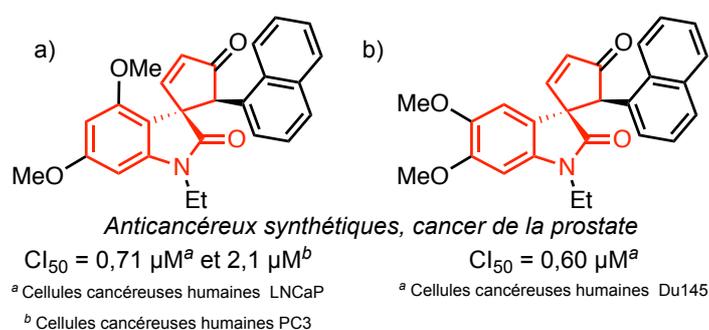


Schéma 11

Outre ces exemples d'activités biologiques, limitées mais prometteuses des cyclopentènes spirooxindoles, la bibliographie concernant les méthodes d'accès à ces composés est beaucoup plus conséquente. Nous allons aborder cet aspect dans la partie suivante.

I - 2. Méthodes d'accès par une organocatalyse covalente

Bien que la chimie des spirooxindoles soit relativement récente,²⁴ il existe des méthodes variées pour accéder aux dérivés cyclopentènes et nous avons recensé une cinquantaine de publications. Mais dans un souci de clarté et pour éviter une abondance d'informations, nous avons fait une sélection. Nous ne considérerons pas les approches qui consistent en la dérivatisation d'une structure déjà spiranique.²⁵ Parmi les approches qui aboutissent à l'élaboration du centre spiranique, nous nous limiterons aux activations covalentes (grâce à l'action d'une phosphine, d'une amine ou d'un NHC). Ces travaux sont directement en lien avec notre sujet, qui implique l'activation d'une allényle sulfone par un sulfinate. Ainsi, nous ne considérerons pas les procédés stœchiométriques²⁶, ni les méthodes

²³ Revue : L.-M. Zhou, R.-Y. Qu, G.-F. Yang, *Expert Opin. Drug Discov.* **2020**, *15*, 603–625.

²⁴ Il existe de nombreuses méthodes pour accéder aux spirooxindoles en général. Celles-ci ont fait l'objet de plusieurs revues. Par exemple, voir a) T. L. Pavlovska, R. Gr. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk, *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 299–344, b) G.-J. Mei, F. Shi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6607–6621.

²⁵ B. Yin, L. Huang, X. Wang, J. Liu, H. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 370–376.

²⁶ Voir par exemple : Y. Han, Y.-J. Sheng, C.-G. Yan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2654–2657. b) F. Ji, M. Sun, M.-F. Lv, W.-B. Yi, C. Cai, *Synthesis* **2013**, *45*, 375–381. c) L. Zhang, H. Lu, G.-Q. Xu, Z.-Y. Wang, P.-F. Xu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5782–5789.

métalocatalysées²⁷ (palladium, scandium ou rhodium) ou organocatalysées non covalente²⁸ (liaisons hydrogène).

Les méthodologies seront listées en fonction de la nature du substrat qui est activé par le catalyseur. Nous débuterons avec les méthodes développées à partir d'allénoates, puis celles impliquant des réactifs de Morita-Baylis-Hillman. Nous poursuivrons avec les procédés réalisés à partir d'alcynes et d'alcènes et nous finirons avec le cas des aldéhydes.

I - 2.1. À partir d'allénoates

Une réaction d'annélation, développée initialement par le groupe de X. Lu,²⁹ a été exploitée en 2010 par le groupe d'A. Marinetti et a permis le développement de la première méthode de préparation de cyclopentènes spirooxindoles.³⁰ La réaction pionnière de Lu, décrite sur le Schéma 12, est catalysée par une phosphine tertiaire (PR₃) et utilise un **allénoate** et un **accepteur de Michael** comme substrats. Le procédé conduit à des cyclopentènes, appelés *alpha* et *gamma*, selon la régiosélectivité de l'attaque du zwitterion intermédiaire (en accord avec les formes limites de résonance **I** et **I'**).

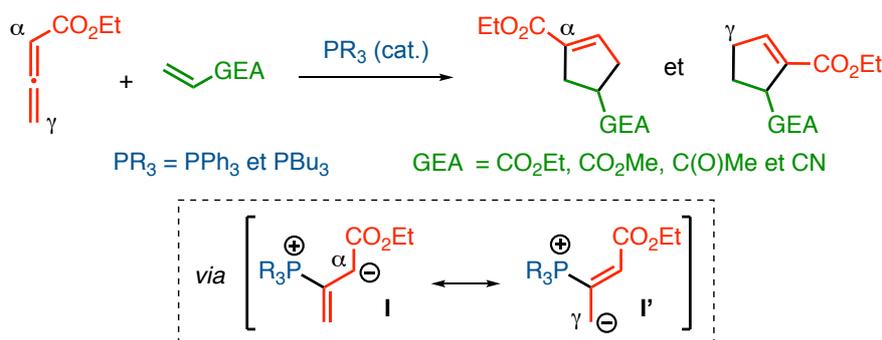


Schéma 12

Le cycle impliqué dans la formation du cyclopentène *alpha* est dessiné ci-dessous (Schéma 13). Il met en jeu ces étapes successives. L'addition nucléophile de la phosphine PR₃ sur l'atome de carbone central de l'allénoate **I** mène au zwitterion **II**. Une addition-1,4 conduit ensuite à l'intermédiaire **III**. Une addition nucléophile intramoléculaire génère l'ylure

²⁷ Voir par exemple : a) W. Sun, G. Zhu, C. Wu, L. Hong, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13959–13963. b) S. Santoro, L. Deiana, G.-L. Zhao, S. Lin, F. Himo, A. Córdova, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4474–4484. c) T. Roy, P. Brandt, A. Wetzel, J. Bergman, J. Brånalt, J. Sävmarker, M. Larhed, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2738–2741. d) A. A. Cobo, B. M. Armstrong, J. C. Fettingner, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8196–8200. e) H. Wang, K. Wang, Y. Xiang, H. Jiang, X. Wan, N. Li, B. Tang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2352–2357. f) K. X. Rodriguez, N. Kaltwasser, T. A. Toni, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2482–2485.

²⁸ a) T. Fan, H.-H. Zhang, C. Li, Y. Shen, F. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2017–2031. b) J. Lang, Y. Li, T. Kang, X. Feng, X. Liu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6897–6902. c) Y. Lin, B.-L. Zhao, D.-M. Du, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10209–10220.

²⁹ C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906–2908.

³⁰ A. Voituriez, N. Pinto, M. Neel, P. Retailleau, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12541–12544.

cyclique **IV**. Enfin, une prototropie (formation de **IV'**), suivie de l'élimination de la phosphine, conduit au cyclopentène *alpha*.

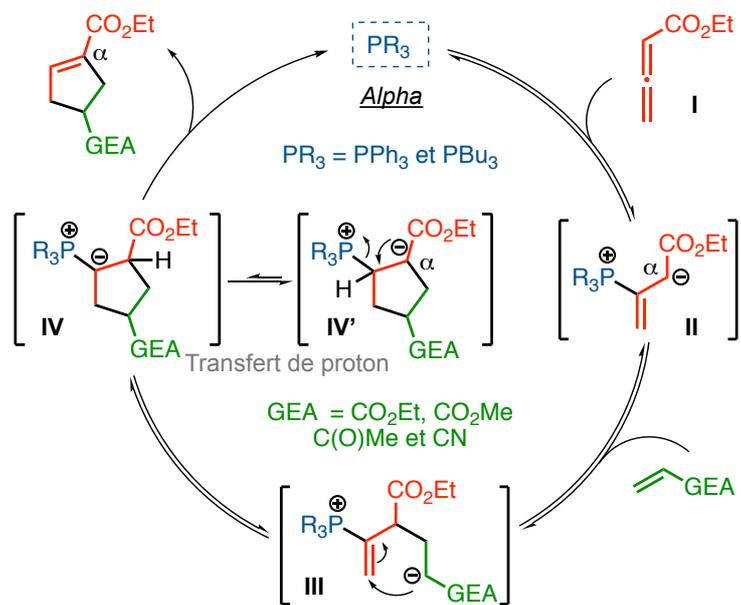


Schéma 13

Le cycle menant au cyclopentène *gamma* suit les mêmes étapes, mais avec une réactivité initiale de la position *gamma* du zwitterion (Schéma 14).

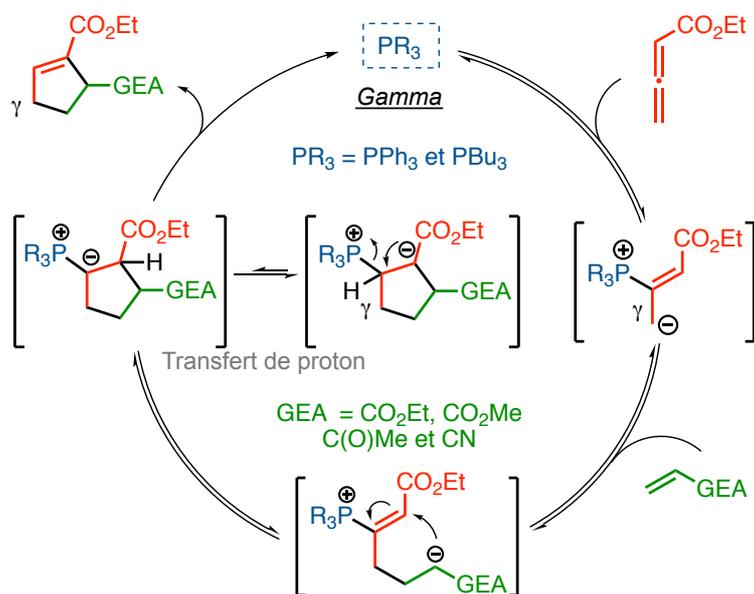


Schéma 14

L'équipe d'A. Marinetti a tiré profit de cette réaction, en utilisant l'allénoate **1** non substitué et le benzylidène oxindole **2** comme accepteur de Michael (Schéma 15). En présence de triphénylphosphine PPh₃ (10 mol%) dans le toluène, la réaction conduit, après un temps de réaction de 18 h à température ambiante, aux cyclopentènes spirooxindoles isomères **3** et **4** avec de très bons rendements (81 et 89 %). Ces régioisomères sont formés respectivement

selon l'attaque de l'atome de carbone *gamma* ou *alpha* du zwitterion intermédiaire (formes limites **I** ou **I'**) sur l'atome de carbone **b** du dérivé oxindole. Le produit majoritaire **3** (rapport régioisomérique **3/4** environ de 88/12) résulte d'une attaque *gamma*. Une version énantiosélective a été développée par le même groupe, par le biais d'une phosphine chirale avec une architecture binaphtyle (chiralité axiale). Des excès énantiomériques (*ee*) supérieurs à 99 % sont alors obtenus (Schéma 15).³¹

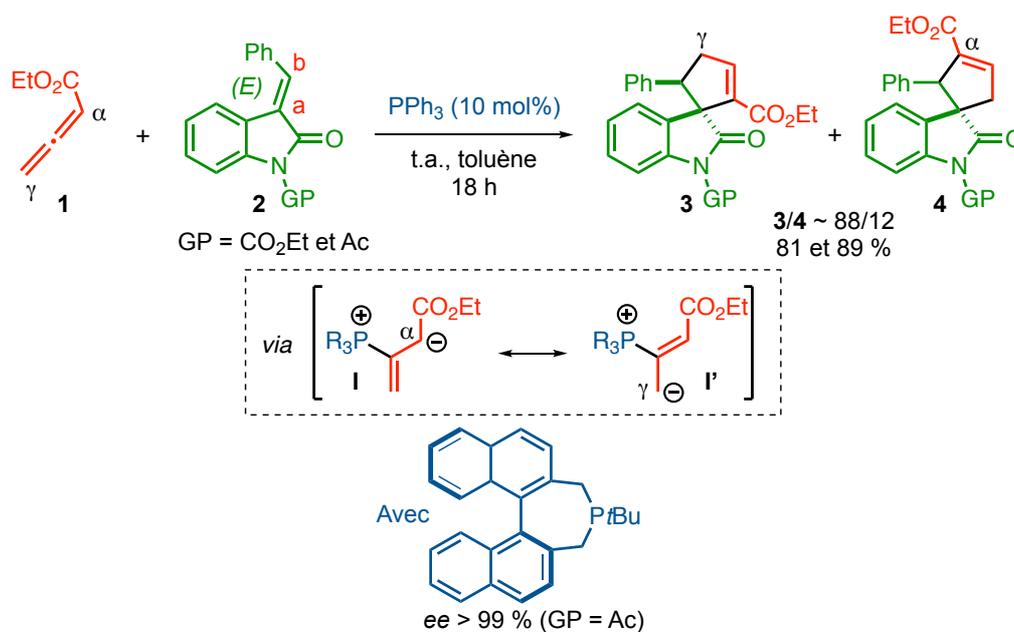


Schéma 15

Le groupe de M. Shi a par la suite décrit deux exemples supplémentaires (*ee* de 96 et 98 %), avec la phosphine spiranique, dessinée ci-contre.³²

Trois méthodologies apparentées, dont la dernière est énantiosélective (entrée 3), sont rassemblées dans le Tableau 1.³³ Un exemple est donné pour chacune. Les **accepteurs de Michael** sont d'une même nature. Ce sont des dérivés oxindoles porteurs d'une double liaison carbone-carbone exocyclique activée par deux groupements cyano (entrée 1, catalyse par PPh₃), deux groupements ester (entrée 2, catalyse par PBU₃) ou un second motif oxindole (entrée 3, catalyse par une phosphine chirale *PR₃, dérivée de la L-thréonine, *ee* = 99 %). Il est à noter que le (dicyanométhylidène)oxindole, utilisé dans l'entrée 1, correspond au type de structure, que nous souhaitons utiliser dans notre étude.



³¹ A. Voituriez, N. Pinto, M. Neel, P. Retailleau, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12541–12544.

³² D. Wang, G.-P. Wang, Y.-L. Sun, S.-F. Zhu, Y. Wei, Q.-L. Zhou, M. Shi, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7319–7325.

³³ a) S. Guo, R. Wang, J. Li, C. Li, H. Deng, X. Jia, *Synlett* **2011**, 2256–2258. b) X.-C. Zhang, S.-H. Cao, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1142–1145. c) W.-L. Chan, X. Tang, F. Zhang, G. Quek, G.-J. Mei, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6260–6264

Entrée	Précurseurs	Catalyseur	Conditions Opératoires	Produit(s) ^{33a,b,c}
1		PPh ₃ (10 mol%)	t.a. Toluène 11 h	
2		PBu ₃ (20 mol%)	t.a. Toluène 2 h	
3		 (20 mol%)	0 °C Éther 4–12 h	

Tableau 1

La nature de l'organocatalyseur peut influencer considérablement le chemin réactionnel. La réaction de l'entrée 2, en présence d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), ne conduit pas à des cyclopentènes spirooxindoles comme avec la tributylphosphine, mais à des composés de type indole tricyclique (Schéma 16).^{33b}

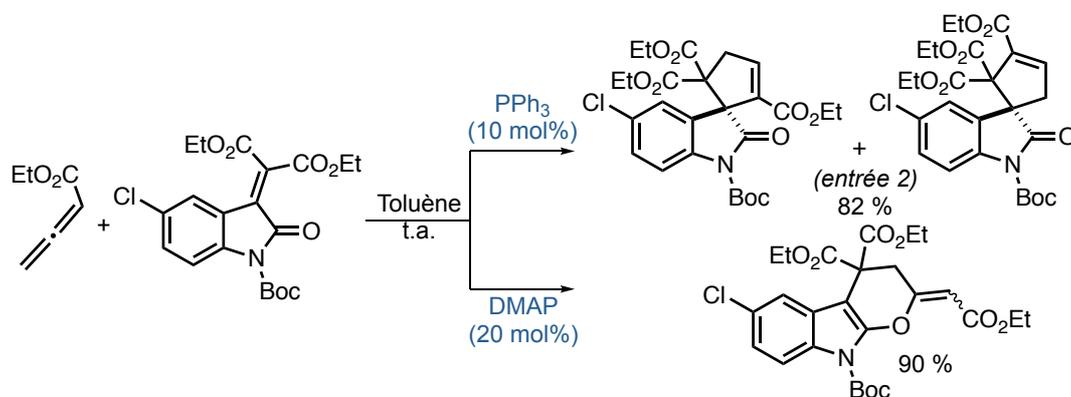


Schéma 16

Le groupe d'A. Marinetti a également étendu la méthodologie impliquant des benzylidènes oxindoles, à des allénoates *gamma* substitués.³⁴ Un exemple avec un allénoate d'éthyle comportant un groupement phényle est donné sur le Schéma 17. La formation exclusive du cycloadduit *alpha* a été observée.

³⁴ C. Gomez, M. Gicquel, J.-C. Carry, L. Schio, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1488–1496.

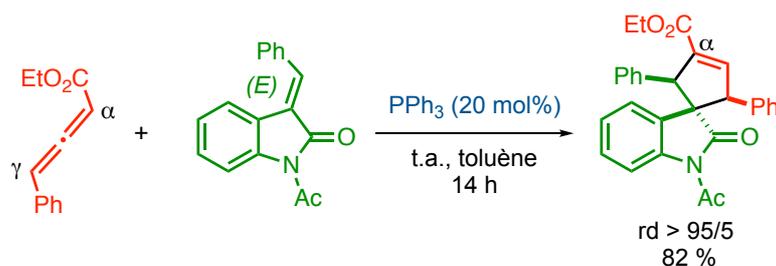


Schéma 17

Une version énantiosélective avec l'allénoate de benzyle (présence du groupement CO_2Bn) a été décrite par le groupe de M. Shi, sur un seul exemple, en présence d'une phosphine chirale ($ee = 99\%$).³¹

Une réactivité radicalement différente a été observée ultérieurement avec des allénoates *alpha* alkylés.³⁵ Aucun cyclopentène spirooxindole n'est détecté dans le milieu réactionnel. L'allène réagit comme une source à quatre atomes de carbone et des cyclohexènes spirooxindoles sont alors formés.

Le Tableau 2 recense deux autres méthodologies similaires, à partir d'un dérivé oxindole mono activé par une fonction cétone (entrée 1) et d'un dérivé oxindole portant un motif 5-pyrazolone (entrée 2). Ce second exemple a été réalisé avec une phosphine à chiralité plane, dérivée du ferrocène ($ee = 98\%$).³⁶

Entrée	Précurseurs	Catalyseur	Conditions Opératoires	Produits
1		$\text{P}(4\text{-F-C}_6\text{H}_4)_3$	t.a. Dioxane 8 h	
2			$-20\text{ }^\circ\text{C}$ Toluène 4–6 h + K_2CO_3 (10 mol%)	

Tableau 2

Dans la sous-partie suivante, nous allons donner une vue d'ensemble des différentes méthodes de préparation des cyclopentènes spirooxindoles, impliquant des substrats issus d'une réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Pour une meilleure fluidité de lecture, nous les appellerons « réactifs MBH ».

³⁵ R. Chen, X. Fan, Z. Xu, Z. He, *Chi. J. Chem.* **2017**, *35*, 1469–1473.

³⁶ a) X.-C. Zhang, S.-H. Cao, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1548–1550. b) W. Luo, B. Shao, J. Li, X. Xiao, D. Song, F. Ling, W. Zhong, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1016–1021.

I - 2.2. À partir de réactifs Morita-Baylis-Hillman

Les réactifs MBH sont des composés issus d'une réaction entre un composé carbonylé et un alcène activé, en présence d'une quantité catalytique d'une phosphine ou d'une amine tertiaire (Schéma 18).³⁷ Les dérivés MBH que nous évoquerons par la suite sont des carbonates. Ils sont préparés par une étape subséquente de protection (conversion de OH en OBoc). En présence d'un catalyseur nucléophile, ils génèrent *in fine* un ylure, avec libération de dioxyde de carbone et de *tert*-butanol. L'ylure ainsi généré va pouvoir être mis en jeu dans des réactions de cycloadditions formelles de type (3+2).

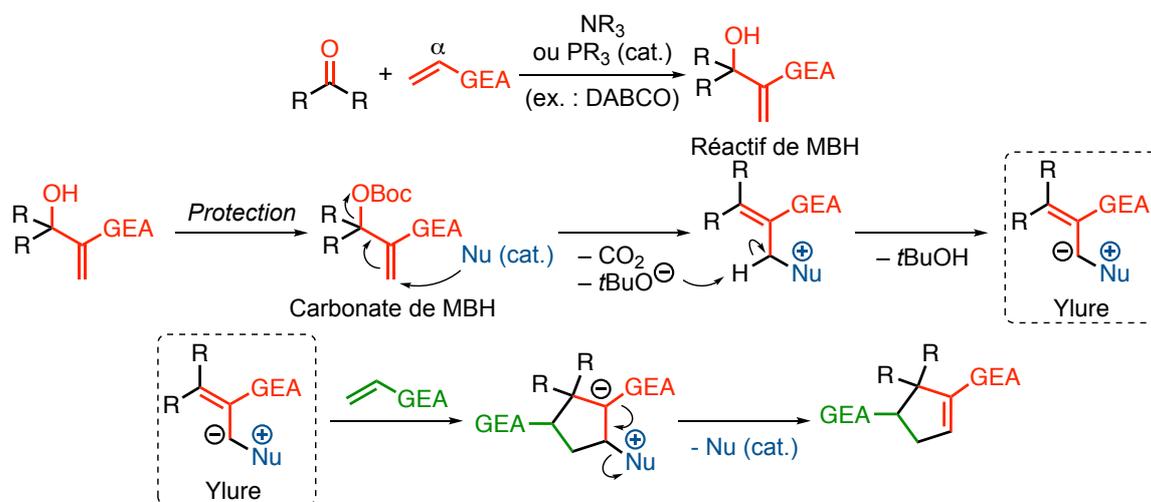


Schéma 18

Les méthodes de préparation des cyclopentènes spirooxindoles peuvent se scinder en deux catégories. Il y a d'un côté, les réactions mettant en jeu des réactifs de MBH portant le noyau oxindole (ce sont les méthodes les plus récentes et les plus répandues) et de l'autre, celles avec des réactifs de MBH sans l'hétérocycle. Ce dernier est alors présent sur le squelette du partenaire électrophile.

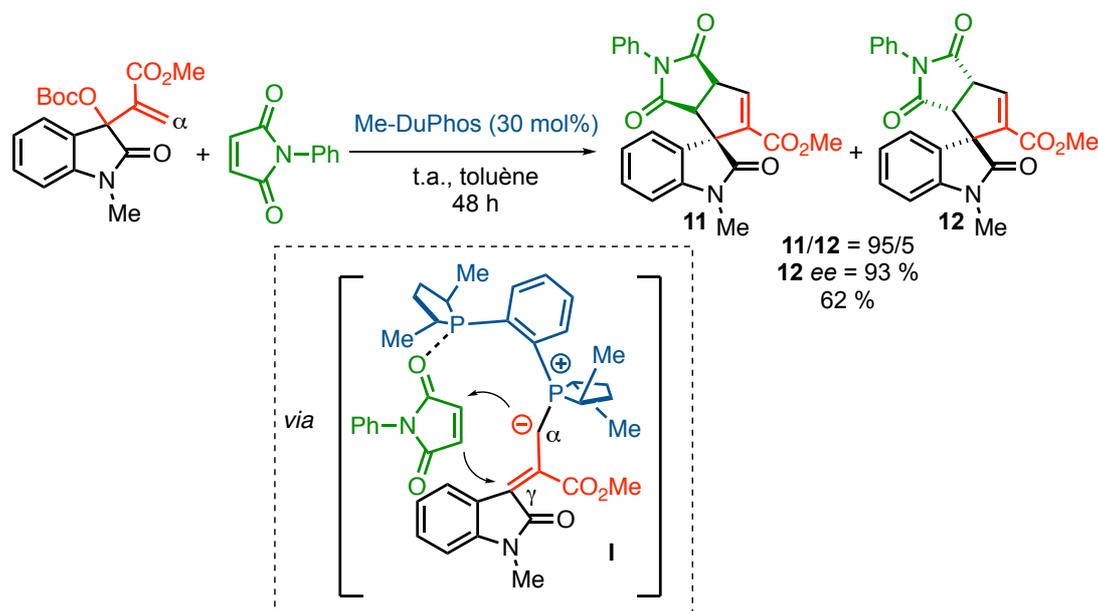
I - 2.2.a. Réactifs de MBH portant le noyau oxindole

En 2012, une publication fait état de la formation de cyclopentènes spirooxindoles à partir d'un **carbonate de MBH** dérivé de l'oxindole et d'un **maléimide** (Schéma 19).³⁸ L'annélation est réalisée dans le toluène, à température ambiante, en présence de la phosphine chirale Me-DuPhos (30 mol%). La réaction est hautement diastéréosélective (rd = 93/7 en

³⁷ Revues : a) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001–8062. b) E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, 51, 201–350. c) P. Langer, *Angew. Int. Ed.* **2000**, 39, 3049–3052. d) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811–891.

³⁸ Y. Wang, Li Liu, T. Zhang, N.-J. Zhong, D. Wang, Y.-J. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4143–4147.

moyenne) et énantiosélective (*ee* de l'ordre de 94 %). En revanche, les rendements sont modérés (53 % en moyenne). Le modèle d'induction asymétrique proposé par les auteurs, à partir de l'ylure de phosphonium **I**, est décrit ci-dessous.



Des réactions apparentées ont été regroupées dans le Tableau 3 ci-dessous, quatre d'entre elles sont des versions énantiosélectives (entrées 1–4) réalisées avec des phosphines chirales, excepté l'entrée 1 où c'est une amine chirale qui est utilisée. Les réactions fonctionnent très bien (81–91 % et *ee*=95 % en moyenne). Les entrées 1 à 3 montrent des méthodes réalisées à partir d'électrophiles carbonylés (dont un dérivé oxindole en entrée 2),^{39,40,41} et l'entrée 4 une réaction effectuée à partir d'un composé nitré.⁴² Les entrées 5 et 6 illustrent des réactions en racémiques. Une amine achirale (DMAP) et un autre composé nitré sont utilisés en entrée 5, et la réaction permet d'obtenir le produit avec un excellent rendement de 96 %.⁴³ La réaction montrée en entrée 6 apporte une diversité supplémentaire avec une co-catalyse par un complexe de palladium (co-catalyse palladium/phosphine). La réaction met en jeu un dérivé carbonate et permet de former le cyclopentène spirooxindole avec un excellent rendement de 97 %.⁴⁴

³⁹ G. Zhan, M.-L. Shi, Q. He, W.-J. Lin, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2147–2151.

⁴⁰ Y. Chen, B.-D. Cui, Y. Wang, W.-Y. Han, N.-W. Wan, M. Bai, W.-C. Yuan, Y.-Z. Chen, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10465–10475.

⁴¹ Y. Chen, B.-D. Cui, M. Bai, W.-Y. Han, N.-W. Wan, Y.-Z. Chen, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2971–2979.

⁴² G.-Y. Ran, P. Wang, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 861–864.

⁴³ K.-K. Wang, W. Du, J. Zhu, Y.-C. Chen, *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 512–516.

⁴⁴ P. Chen, Z.-C. Chen, Y. Li, Q. Ouyang, W. Du, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4036–4040.

Entrée	Précurseurs	Catalyseur	Conditions Opératoires	Produit Majoritaire
1			t.a. 4- <i>t</i> Bu-toluène 24 h	
2			t.a. CH ₂ Cl ₂ 5 h	
3			0 °C CH ₂ Cl ₂ 48 h	
4			0 °C CHCl ₃ 22 min	
5		DMAP (10 mol%)	t.a. MeCN 1 h	
6		Co-catalyse (Pd/PPh ₃) Pd(PPh ₃) ₄ (2,5 mol%)	t.a. THF 36 h	

Tableau 3

I - 2.2.b. Réactifs de MBH ne portant pas le noyau oxindole

Dans les méthodologies que nous allons évoquer maintenant, le noyau oxindole n'est pas sur le réactif de MBH mais sur l'accepteur de Michael.⁴⁵ Toutes les approches sont catalysées par des phosphines. Les exemples sont regroupés dans le Tableau 4. Les entrées 1 à 3 montrent des méthodes réalisées à partir de (dicyanométhylidène)oxindoles. Nous pouvons

⁴⁵

a) H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351. b) C. Yu, W. Zheng, J. Zhan, Y. Sun, Z. Miao, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 63246–63253. c) X. Tang, M.-F. Li, X.-J. Xu, Y. Shi, H.-L. Cui, *Synlett* **2019**, *30*, A–F. d) B. Tan, N. R. Candeias, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672–4675. e) J. Zhang, W.-L. Chan, L. Chen, N. Ullah, Y. Lu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2210–2214. f) H.-X. Ren, L. Peng, X.-J. Song, L.-G. Liao, Y. Zou, F. Tian, L.-X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1297–1304.

constater que l'utilisation d'un réactif de phosphonate de MBH (entrée 2), entraîne une régiosélectivité différente (*alpha*) de celle observée à partir du carbonate analogue (*gamma*, entrée 1). L'entrée 3 est consacrée à une version énantiosélective, en présence d'une phosphine de structure binaphthyle.⁴⁶ L'entrée 4 illustre un autre exemple asymétrique, avec un dérivé oxindole mono activé par un ester (CO₂Me). Les entrées 5 et 6 montrent des exemples avec des dérivés oxindoles plus complexes, avec respectivement un motif 5-pyrazolone et un motif oxindole.

Entrée	Précurseurs	Catalyseur	Conditions opératoires	Produit Majoritaire ^{45a,b,c,d,e,f}
1		PPh ₃ (20 mol%)	t.a. Toluène 24 h	
2		PPh ₂ Et (15 mol%)	50 °C Toluène 15 h	
3		 (10 mol%)	t.a. <i>m</i> -Xylène 13 h	 ee = 85 % 88 % H.-L. Cui ^c
4		 (10 mol%)	t.a. Dichlorométhane 2 h	 ee = 99 % 85 % C. F. Barbas ^d
5		 (20 mol%)	60 °C Dioxane 3 h + K ₂ CO ₃ (20 mol%)	 ee = 95 % 95 % Y. Lu ^e
6		PBu ₃ (20 mol%)	t.a. Toluène 10 min	 >99 % L.-X. Wang ^f

Tableau 4

⁴⁶ Très récemment, une phosphine chirale dérivée du [2,2]paracyclophane a été évaluée pour ce type de réaction (ee jusqu'à 93 %) : K. Yoshida, N. Takenaga, H. Teramoto, M. Tsuji, S. Kitagaki, *Heterocycles* **2020**, *101*, 127–144.

I - 2.3. À partir d'alcynes et d'alcènes

Nous avons recensé dans cette partie, les méthodes de préparation de cyclopentènes spirooxindoles, à partir d'une activation covalente d'un alcyne ou d'un alcène.

Un exemple, faisant intervenir une cétone acétylénique, est décrit sur le Schéma 20. La réaction, conduite dans le toluène pendant 20 minutes (utilisation de micro-ondes), en présence de triphénylphosphine PPh_3 (60 mol%) et de BINOL racémique (activation du carbonyle) permet d'obtenir le cyclopentène spirooxindole avec un bon rendement de 71 %.⁴⁷ Le mécanisme réactionnel passe par la formation de l'énolate **I** (addition-1,4 de la phosphine, suivie d'une prototropie).

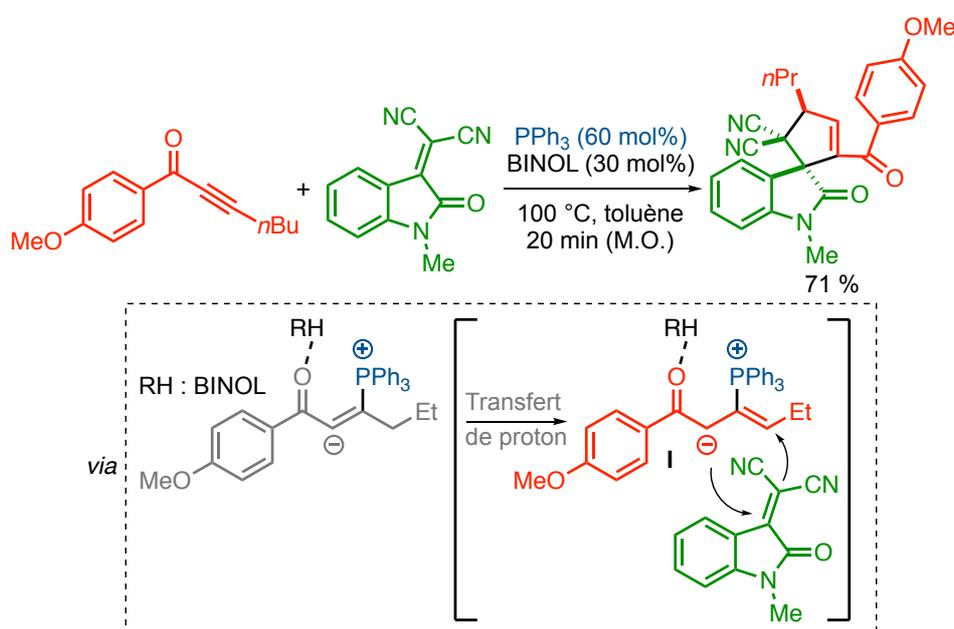


Schéma 20

Une réaction d'annélation (3+2) apparentée a été réalisée à partir d'un ester acétylénique et d'un dérivé oxindole mono activé. Celle-ci est réalisée dans le toluène, à température ambiante pendant 24 h et en présence de PBu_3 (20 mol%). Elle permet d'obtenir des cyclopentènes spirooxindoles avec d'excellents rendements (jusqu'à 99 %, Schéma 21).⁴⁸ Une approche avec un alcène, basée sur un mécanisme similaire, est également montrée sur le Schéma 21.⁴⁹ La réaction a lieu à 60 °C dans le chloroforme, pendant 1 h et en présence de PBu_3 (20 mol%).

⁴⁷ X.-Y. Zhang, Z. Shen, L.-L. Hu, L.-J. Wang, Y.-S. Lin, J.-W. Xie, H.-L. Cui, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3790–3794.

⁴⁸ J. Zhang, C. Cheng, D. Wang, Z. Miao, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10121–10128.

⁴⁹ C. Hu, Q. Zhang, Y. Huang, *Chem. Asian. J.* **2013**, 8, 1981–1984.

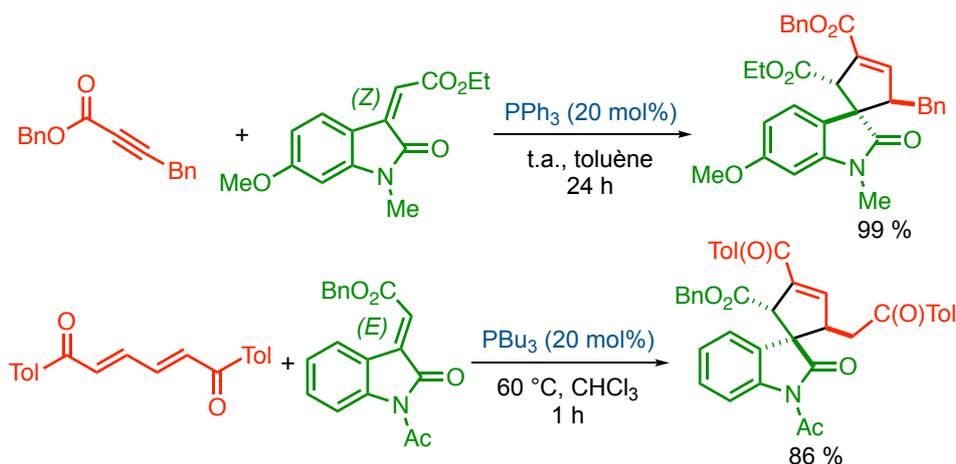


Schéma 21

I - 2.4. À partir d'aldéhydes

Nous finirons cette partie bibliographique avec une vue d'ensemble des méthodes de préparation, réalisées avec l'activation d'aldéhydes. On distinguera les processus catalysés par les amines et ceux par les NHC.

Un exemple de 2012, représenté sur le Schéma 22, montre la synthèse de cyclopentènes spirooxindoles avec une catalyse par un dérivé du *prolinol*.⁵⁰ L'amine secondaire chirale permet de générer *in situ* un iminium intermédiaire très réactif. Le processus est hautement stéréosélectif : rapport diastéréoisomérique de 96/4 et *ee* de 94 %. Le rendement de la réaction est lui aussi excellent, avec une valeur de 91 %.

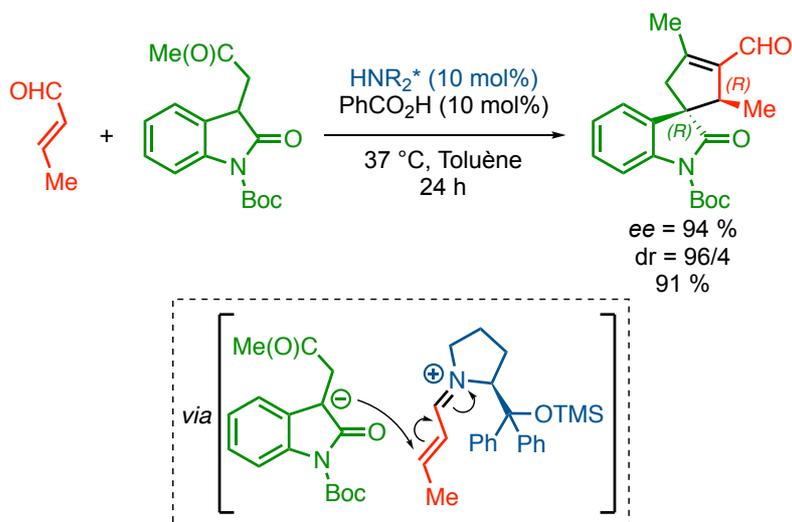


Schéma 22

⁵⁰

 K. Albertshofer, K. E. Anderson, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5968–5971.

Le Schéma 23 montre un exemple avec une catalyse avec un carbène.⁵¹ Dans ce cas, l'aldéhyde est activé selon un processus d'inversion de polarité (umpolung).

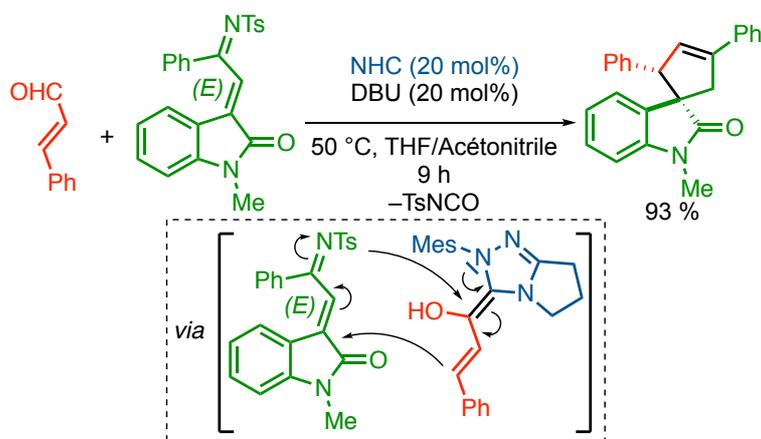


Schéma 23

En 2017, une version énantiosélective apparentée a été développée (à partir d'un aldéhyde bromé et d'un dérivé oxindole non activé), avec l'introduction d'un carbène chiral (20 mol%). Elle permet, par exemple, la formation d'un cyclopentène spirooxindole avec un rendement de 58 % et un excès énantiomérique de 89 % (Schéma 24).⁵²

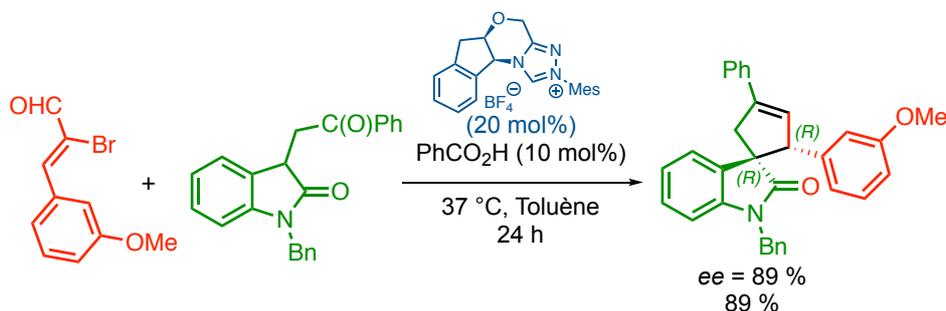


Schéma 24

I - 3. Conclusion

A travers cette première partie du chapitre, après une définition structurale des cyclopentènes spirooxindoles, nous avons mis en évidence l'intérêt thérapeutique que pourrait représenter ces composés cibles. Enfin, nous avons souhaité lister une série de méthodologies, en rapport direct avec notre sujet. Ainsi, nous avons présenté des méthodes organocatalysées covalentes à travers quatre sous-parties, déclinées selon la nature du précurseur qui est activé (allénoate, réactif de MBH, alcyne/alcène et aldéhyde). De ce recensement, il se dégage que la très large majorité des cas est un procédé catalysé par une phosphine. Aussi, nous constatons

⁵¹ K. Jiang, B. Tiwari, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2382–2385.

⁵² Z.-F. Zhang, K.-Q. Chen, C.-L. Zhang, S. Ye, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4327–4330.

que notre méthode d'accès envisagée est inédite. Aucune méthodologie ne mentionne d'activation d'allényl sulfones par des ions sulfinates.⁵³ Par ailleurs, elle peut être vue comme complémentaire de celle réalisée à partir d'allénoates (catalyse phosphine). Les structures des réactifs impliqués sont similaires mais n'aboutiraient pas au même « squelette » (Schéma 25).

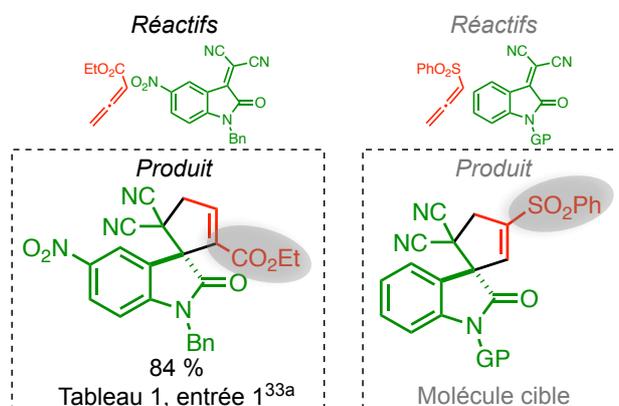


Schéma 25

Nous poursuivrons la deuxième partie de ce chapitre bibliographie, avec la présentation des ions sulfinates.

⁵³ À notre connaissance, il n'existe qu'un exemple de synthèse de spirooxindoles à partir d'allényl sulfones (formation de cyclopentadiènes), voir : T. L. Pavlovska, R. Gr. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk, *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 299–344.

Partie II : Les ions sulfinates RSO_2^-

Cette seconde partie du Chapitre A est dédiée aux ions sulfinates. Après quelques généralités, nous dresserons un éventail des grandes lignes de leur utilisation en synthèse. Nous terminerons avec une section dédiée spécifiquement aux processus d'organocatalyse dans lesquels ils sont impliqués. Le sulfinat n'est alors pas introduit en quantité stœchiométrique, mais de manière catalytique.

II - 1. Généralités

Les ions sulfinates sont des nucléophiles soufrés, de formule générale RSO_2^- (Schéma 26). Ils correspondent à la base conjuguée des acides sulfiniques (RSO_2H). Avec une valeur de $\text{p}K_a$ proche de 2, ce sont des bases faibles de Brønsted.⁵⁴

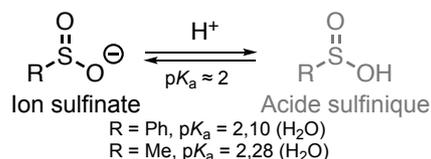


Schéma 26

Ces espèces sont exploitées depuis plus d'un siècle par les chimistes.⁵⁵ Elles sont également impliquées en biologie, notamment au travers de phénomènes d'oxydo-réduction avec des résidus de la cystéine.⁵⁶

En synthèse organique, les ions sulfinates interviennent sous une forme métallique RSO_2M (M = métal), généralement stable à l'air et à l'humidité, et facile à manipuler.⁵⁷ On rencontre le cas de sels de potassium ($\text{M} = \text{K}$), de lithium ($\text{M} = \text{Li}$), de magnésium ($\text{M} = \text{MgX}$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) ou de zinc ($\text{M} = \frac{1}{2} \text{Zn}$). Toutefois, les homologues avec le cation sodium ($\text{M} = \text{Na}$) sont, de loin, les plus répandus. Une recherche sur la banque de données SciFinder avec le mot clé « sodium sulfinat » met en exergue un fort intérêt pour ces sels sodés depuis les cinq dernières années. Ceci se traduit par une augmentation spectaculaire du nombre de publications qui s'y réfèrent, partant de 70 en 2015, pour atteindre 289 en 2020. Cet engouement se traduit également par la publication récurrente de revues dédiées aussi bien à

⁵⁴ a) F. Wuld, D. A. Lightner, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4099–4101. b) http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf

⁵⁵ E. Divers, *J. Chem. Soc. Trans.* **1885**, *47*, 205–235.

⁵⁶ A. R. Urmey, N. J. Zondlo, *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, *152*, 166–174.

⁵⁷ S. Liang, K. Hofman, M. Friedrich, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4664–4676.

la synthèse qu'à la réactivité des sulfonates.⁵⁸ Il est à noter que certaines revues ne sont pas exclusivement consacrées à ces anions, mais les incluent dans un contexte plus général.⁵⁹

Presqu'une quarantaine de sulfonates de sodium est affichée en juillet 2020 dans le catalogue du fournisseur de produits chimiques Sigma Aldrich, avec une large variété structurale.⁶⁰ Sur le Schéma 27 figurent quatre exemples représentatifs, avec respectivement un substituant phényle (R = Ph, benzènesulfonate de sodium), méthyle (R = Me, méthanesulfonate de sodium), hydroxyméthyle (R = CH_2OH , le sel est connu sous le nom trivial de Rongalite⁶¹) et un substituant azoté (N-Boc azétidinesulfonate de sodium).

Quelques sulfonates commerciaux :

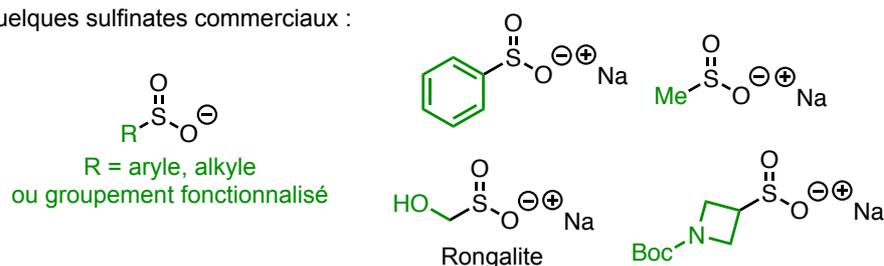


Schéma 27

Nous souhaitons également signaler qu'un sulfonate de sodium, avec une structure particulièrement originale dérivée du [1.1.1]propellane, a été décrit cette année par le groupe de Bräse (Schéma 28).⁶² Sa synthèse, transposée sur une échelle de 9 g, a été menée en trois étapes à partir de l'hydrocarbure. Le sulfonate est libéré à la toute fin par une réaction de rétro-Michael initiée par une base à partir d'un sulfonyle ester.

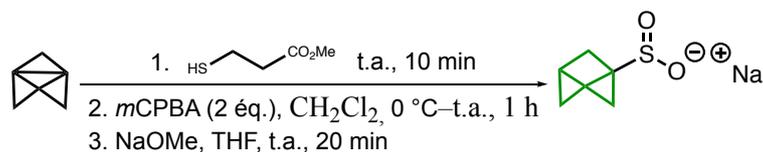


Schéma 28

Nous allons présenter dans la section suivante comment sont exploités les sulfonates en synthèse organique. Ces utilisations sont liées à leurs caractéristiques nucléophiles et nucléofuges.

⁵⁸ Revues : a) J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9743–9759. b) J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264. c) H. Mei, R. Pajkert, L. Wang, Z. Li, G.-V. Rösenthaller, J. Han, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3028–3059. d) X. Lu, Q. Yi, X. Pan, P. Wang, E. Vessaly, *J. Sulfur Chem.* **2020**, *41*, 210–228.

⁵⁹ a) J. Lou, Q. Wang, P. Wu, H. Wang, Y.-G. Zhou, Z. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 4307–4359. b) R. Wu, K. Huang, G. Qiu, J.-B. Liu, *Synthesis* **2019**, *51*, 3567–3587. c) D. Kaiser, I. Klose, R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701–8780. d) D. H. Ortgies, A. Hassanpour, F. Chen, S. Woo, P. Forgione, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 408–425.

⁶⁰ Site internet : <https://www.sigmaaldrich.com>

⁶¹ S. Kotha, P. Khedkar, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1650–1680.

⁶² R. Bär, P. Groß, M. Nieger, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4242–4245.

II - 2. Utilisations en synthèse

Caractère nucléophile

Les ions sulfinate RSO_2^- sont des nucléophiles à caractère ambident. Ils peuvent réagir par l'atome de soufre ou par un des deux atomes d'oxygène. Cette propriété est illustrée en chimie de coordination, avec la synthèse de complexes organométalliques de type sulfinato, où le métal peut être fixé à l'un ou l'autre de ces hétéroatomes.⁶³

Le caractère ambident des sulfinate se traduit également au travers de leur réactivité avec des électrophiles carbonés variés (Schéma 29). Une réaction en faveur du centre sulfuré permet d'accéder à une fonction sulfone, tandis qu'en faveur d'un atome d'oxygène la réaction aboutit à un ester sulfinique. Toutefois avec les électrophiles classiques de la chimie organique comme les halogéno alcanes ou les accepteurs de Michael, la sélectivité est largement en faveur de la S-réaction. Les sulfinate sont alors considérés comme une source privilégiée de sulfones.⁶⁴

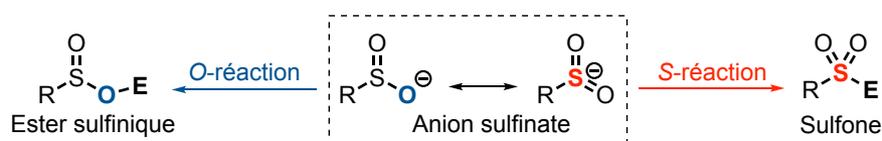


Schéma 29

Les principales utilisations des sulfinate qui en découlent sont illustrées sur le Schéma 30 ci-après.

⁶³ Par exemple: a) X. Yang, L. C. Elrod, T. Le, V. S. Vega, H. Naumann, Y. Rezenom, J. H. Reibenspies, M. B. Hall, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15338–13547. b) A. C. Cavell, C. L. Hartley, D. Liu, C. S. Tribble, W. R. McNamara, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 3325–3330.

⁶⁴ Pour quelques rares exemples de O-réaction, voir : a) Y.-Z. Ji, H.-J. Li, J.-Y. Zhang, Y.-C. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1846–1855. b) M. Huang, L. Hu, H. Shen, Q. Liu, M. I. Hussain, J. Pan, Y. Xiong, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1874–1879. c) P. Kielbasiński, R. Zurawiński, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6687–6692.

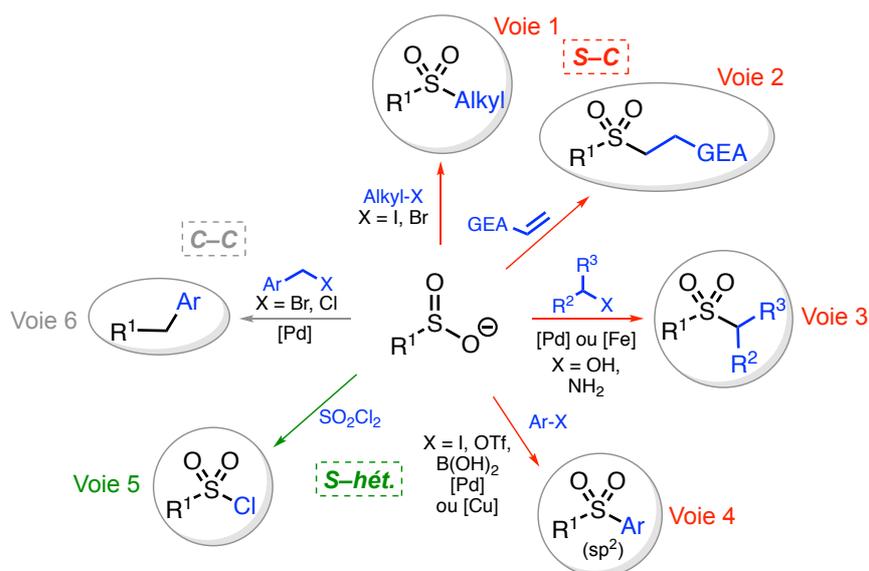


Schéma 30

Comme mentionné précédemment, les halogéno alcanes (voie 1) et les accepteurs de Michael (voie 2) permettent d'accéder à des sulfones, au travers de la création d'une liaison $\text{S-C}(sp^3)$. Il est également possible de former ce type de liaisons à travers des couplages métallocatalysés avec des alcools ou des amines comme partenaire électrophile (voie 3). Une liaison $\text{S-C}(sp^2)$ peut aussi être créée lorsque le sulfonate est mis en présence d'halogénures ou de pseudohalogénures aromatiques, lors de couplages métallocatalysés (voie 4). La création d'une liaison *S-hétéroatome* a aussi été décrite (voie 5). Les exemples les plus classiques correspondent à la formation de chlorures de sulfonyle correspondants (S-Cl) par réaction avec le chlorure de sulfuryle. Enfin, on rencontre des réactions de couplages métallocatalysés dits « désulfatitifs » qui conduisent à la création d'une liaison C-C , avec la perte de dioxyde de soufre SO_2 (voie 6).

Outre cette réactivité anionique, les ions sulfonates sont aussi engagés dans des processus radicalaires.⁶⁵ Le radical sulfonyle RSO_2^\bullet est généré à partir de l'anion sulfonate en présence d'un oxydant. Le plus commun est l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP). Plus récemment, des catalyses « photorédox » ont été décrits.⁶⁶ Dans cette chimie radicalaire, le radical formé réagit par son centre sulfuré pour conduire à la sulfone (Schéma 31).

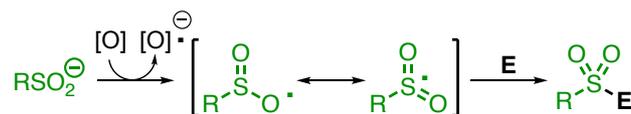


Schéma 31

⁶⁵ J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264.

⁶⁶ L. M. Kammer, M. Krumb, B. Spitzbarth, B. Lipp, J. Kühlbörn, J. Busold, O. M. Mulina, A. O. Terentev, T. Opatz, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3318–3322.

Caractère nucléofuge

De par sa valeur de pK_a faible, le sulfinate est également considéré comme un bon groupement partant. Le groupement sulfonyle d'une molécule peut donc être éliminé sous la forme d'un anion sulfinate. Cette propriété a été largement exploitée, notamment dans une étape clé de la synthèse totale de la (+)-Duocarmycine SA décrite en 2018 (Schéma 32).⁶⁷

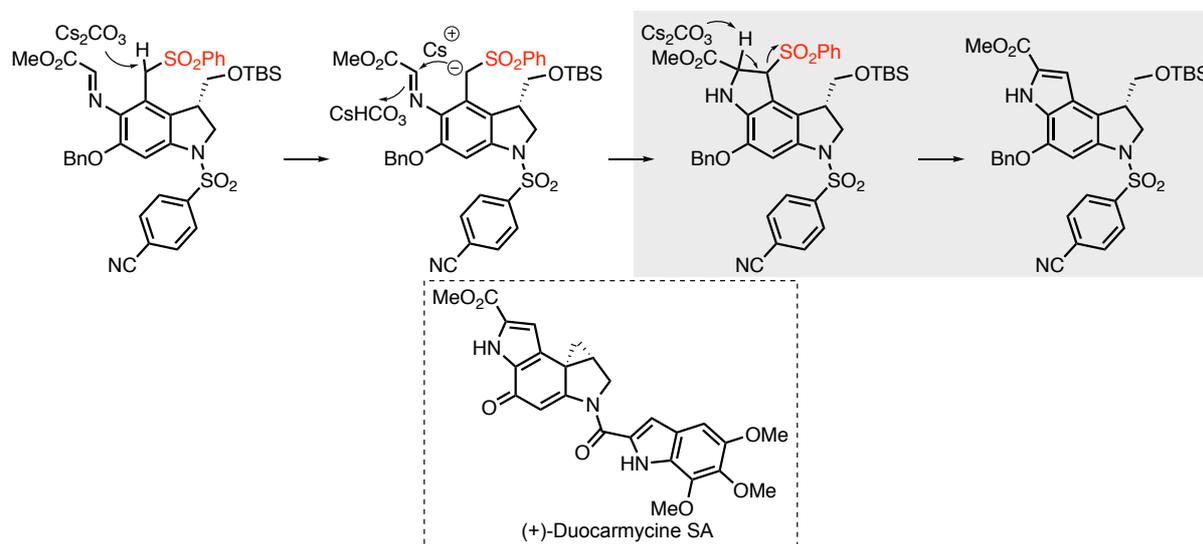


Schéma 32

En conclusion, les exemples de réactivité que nous venons de décrire ont été réalisés avec des quantités stœchiométriques de sulfinate, mais il existe des cas plus spécifiques où le sulfinate est introduit en quantité catalytique et joue le rôle d'organocatalyseur. Cet aspect est décrit dans la partie suivante.

II - 3. Les ions sulfinate comme base de Lewis en organocatalyse

L'habilité à être à la fois de bons nucléophiles (bases de Lewis), et de bons groupements partants (bases faibles de Brønsted, $pK_a \approx 2$) fait des ions sulfinate des candidats particulièrement attractifs au rôle d'organocatalyseur. Toutefois, et de façon plutôt étonnante, les exemples d'utilisation de ces entités comme organocatalyseurs restent rares. Nous les évoquerons ci-après, après une brève présentation de l'organocatalyse et des différentes familles d'organocatalyseurs rencontrées.

⁶⁷ M. A. Schmidt, E. M. Simmons, C. S. Wei, H. Park, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3928–3940.

II - 3.1. Principe de l'organocatalyse

L'organocatalyse est une approche de synthèse qui utilise en quantité sous stœchiométrique, une molécule organique. C'est cette molécule que l'on appelle organocatalyseur. Même si ce concept est connu depuis longtemps,⁶⁸ le terme « organocatalyse » a été utilisé pour la première fois par MacMillan en 2000.⁶⁹ L'organocatalyse a ensuite connu un essor très important et s'est affirmée comme étant une branche essentielle de la synthèse organique, en complément ou en alternative, à la catalyse organométallique ou enzymatique.⁷⁰ Au travers des nombreux développements décrits depuis les quinze dernières années, on notera la multiplication des réactions étudiées et des catalyseurs adaptés.⁷¹

Depuis les travaux de MacMillan mettant à profit une catalyse par les amines secondaires, de nombreuses autres molécules organiques ont été utilisées. Ces organocatalyseurs peuvent agir selon des **mécanismes covalents** (base de Lewis) ou **non covalents** (acide et base de Brønsted, des liaisons hydrogène ou catalyse par transfert de phase) (Schéma 33).⁷¹

⁶⁸ a) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354. b) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368–1370. c) G. Breiding, P. S. Fiske, *Biochem. Z.*, **1912**, *46*, 7. d) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22. e) S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4237–4240. f) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497. g) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

⁶⁹ a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244. b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.

⁷⁰ a) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. I. b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47. c) M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862–3871. d) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774–793. e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331.

⁷¹ a) *Asymmetric Organocatalysis*. A. Berkessel, H. Gröger, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–24. c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.

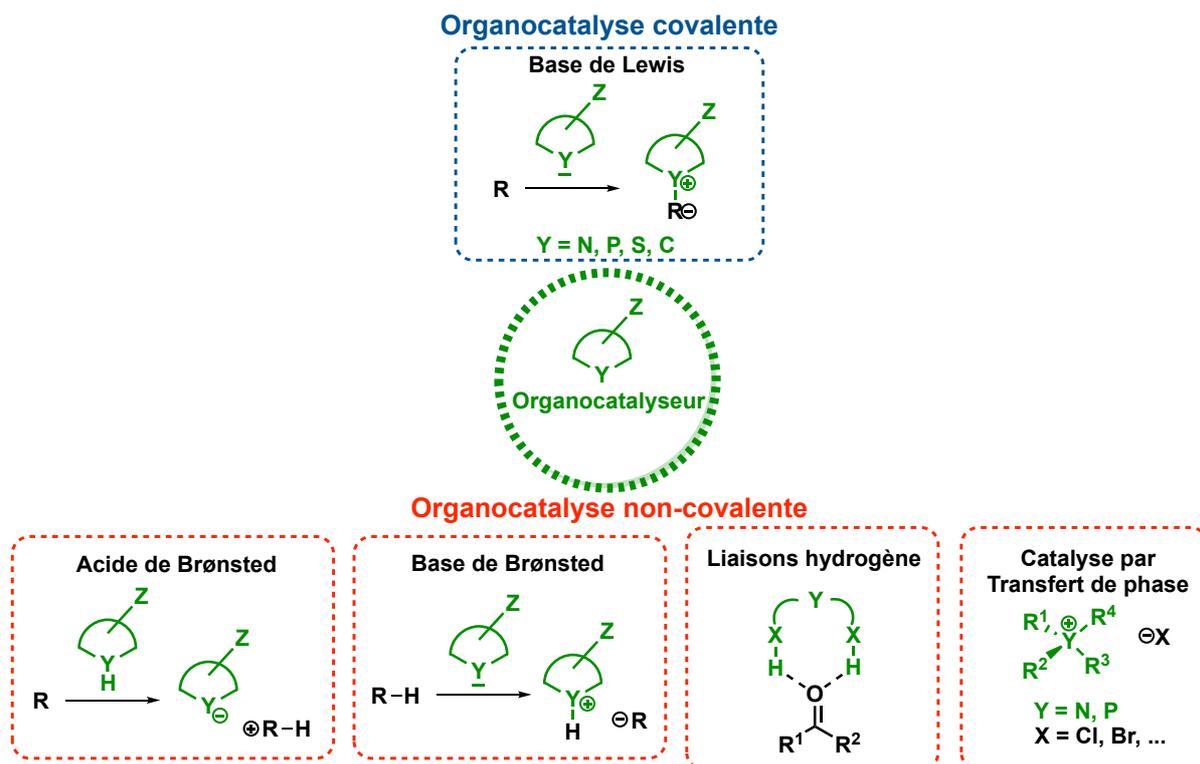


Schéma 33

L'ion sulfinate RSO_2^- est une base de Lewis qui a l'originalité d'être chargée négativement. Elle est susceptible d'activer le substrat électrophile par le biais d'une liaison covalente. Dans la partie suivante, nous allons présenter les cas, encore rares, traitant d'une organocatalyse par les ions sulfinate.

II - 3.2. Exemples d'organocatalyse par les ions sulfinate

Les exemples décrits ci-dessous ont été classés selon la nature du substrat qui est activé par l'ion sulfinate (Schéma 34). Nous commencerons avec l'activation d'hétérocycles halogénés. Nous décrirons ensuite des exemples d'activation d'halogénures benzyliques. Pour finir, nous présenterons des exemples d'activation d'accepteurs de Michael et d'allényl sulfones.

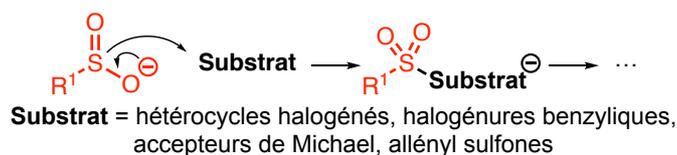


Schéma 34

Activation d'hétérocycles halogénés

En 1994, le groupe de Miyashita a décrit la synthèse de 4-cyanopyrimidines **14**, en tirant profit d'une réaction de substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) du précurseur halogéné correspondant, avec le cyanure de potassium KCN (Schéma 35). Les auteurs ont montré que l'addition d'une quantité catalytique de 4-toluènesulfinate de sodium (33 mol%) dans le milieu réactionnel, permettait d'améliorer significativement les rendements (71 % contre 42 % sans sulfinate, avec les substrats pour lequel $\text{R}=\text{H}$). L'effet catalytique est interprété par la formation *in situ* de la sulfone **13**, meilleur candidat pour le processus de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ que l'homologue halogéné initial.⁷²

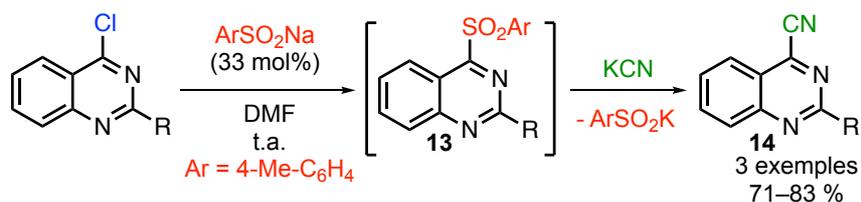


Schéma 35

Le même groupe a ensuite étendu cette approche à la synthèse de 2-aryloxyquinoxalines **15a** sur 4 exemples (69–97 %, Schéma 36). La réaction, en l'absence de sulfinate, conduit à un rendement très faible de 7 % contre 87 % avec (pour $\text{Ar}^2=\text{Ph}$). Les conditions mises au point mettent en jeu une co-catalyse avec un carbène NHC, généré *in situ* par déprotonation avec l'hydruure de sodium NaH d'un sel d'azolium introduit en quantité catalytique (33 mol%). Dans le processus, le sulfinate active l'hétérocyle, tandis que le carbène active l'aldéhyde (le rendant ainsi nucléophile). D'autres composés de types phthalazines **15b** et cinnolines **15c** ont été obtenus, à partir d'hétérocycles azotés différents.⁷³

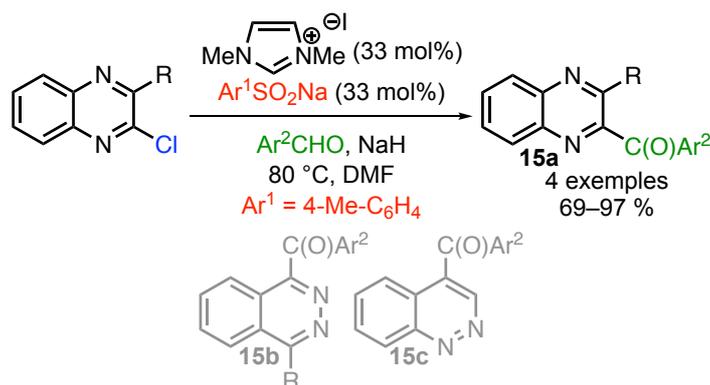


Schéma 36

Selon la même approche, le groupe de Bessard a décrit la synthèse de 2-alkoxy-pyrimidines **16** (Schéma 37). Le nucléophile utilisé est alors un alcool et le processus

72

A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Ohta, T. Higashino, *Heterocycles* **1994**, *39*, 345–356.

73

A. Miyashita, Y. Suzuki, K.–I. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *Heterocycles* **1998**, *49*, 405–414.

met en jeu la création d'une liaison C–O. De bons rendements compris entre 66 et 83 % ont été obtenus (4 exemples). L'effet bénéfique du sulfinate a été montré avec le cas particulier d'un hydroxy ester ($\text{R} = \text{tBu-CH-CO}_2\text{Me}$). Il est de 83 % en présence de la base de Lewis, alors qu'il n'atteint que 52 % en son absence.⁷⁴

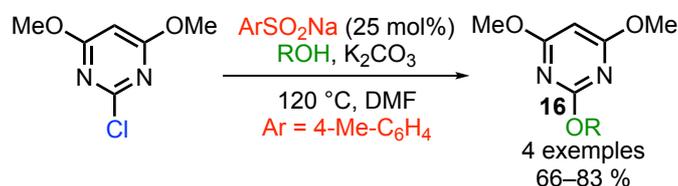


Schéma 37

En 2017, le groupe de Lovelle a développé une réaction permettant d'accéder, avec des rendements allant de 43 à 94 %, aux 4-aminopyrimidines **17** (91 %), à partir des pyrimidines dichlorées analogues (15 exemples, Schéma 38). Le processus est hautement régiosélectif (la substitution de l'atome de chlore situé entre les deux atomes d'azote de l'hétérocycle n'est pas privilégiée). Le système catalytique développé est constitué de méthanesulfinate de sodium MeSO_2Na (3 mol%) et de bromure de tétrabutylammonium NBu_4Br (10 mol%). Les auteurs ont montré que l'utilisation du sulfinate n'était bénéfique qu'avec l'introduction concomitante du sel d'ammonium quaternaire NBu_4Br . Des rendements, nettement inférieurs et similaires, sont obtenus avec le sulfinate seul (22 %) et sans aucun catalyseur (20 %). En revanche, un rendement de 91 % est obtenu en présence du système catalytique binaire.⁷⁵

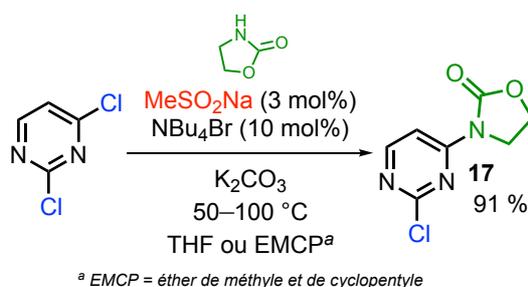


Schéma 38

Activation d'halogénures benzyliques

En 2012, le groupe de Deng a utilisé le 4-toluènesulfinate de sodium (50 mol%) pour catalyser la réaction de couplage formel entre deux halogénures de benzyle. La réaction permet de former les stilbènes **19** de stéréochimie *trans*, avec des rendements allant de 65 à 90 % (15 exemples, Schéma 39). La transformation du composé initial en sulfone benzylique

⁷⁴ R. Crettaz, Y. Bessard, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4739–4745.

⁷⁵ F. Bruening, L. E. Lovelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3222–3228.

18 permet une déprotonation plus aisée en position benzylique. Il est à noter que la nature du sulfinate est primordiale. En effet, dans certains cas la réaction ne démarre pas avec les sels PhSO_2Na et MeSO_2Na .⁷⁶

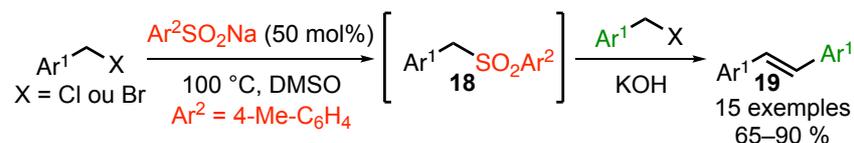


Schéma 39

Le groupe de Kong a réalisé la synthèse de 1,4-(aryl)but-2-ène-1,4-diones **20** selon une approche similaire (Schéma 40). En présence du 4-toluènesulfinate de sodium, les α -bromo cétones précurseurs sont converties en sulfones correspondantes. Les produits de couplage **20** sont obtenus avec des rendements allant de 51 à 82 % (17 exemples). Cependant, même si les conditions opératoires sont plus douces (température ambiante), la charge catalytique reste élevée (50 mol%).⁷⁷

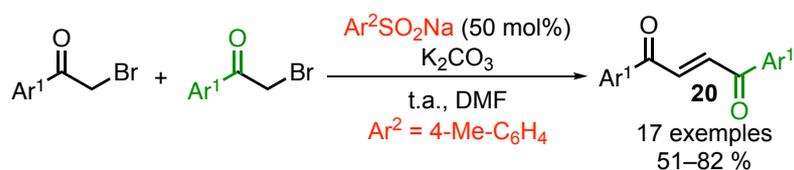


Schéma 40

Activation d'accepteurs de Michael

En 2015, Abaszadeh a décrit une méthode de préparation des 5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromènes **23** avec une quantité catalytique de 4-chlorobenzènesulfinate de sodium $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ à hauteur de 10 mol% (Schéma 41).⁷⁸ L'accès aux produits a été interprété par la formation intermédiaire de la sulfone **22**, issue d'une addition-1,4 du sulfinate, sur la cétone α - β insaturée intermédiaire. Cette dernière est générée par une réaction de Knoevenagel entre la dicétone **21** et l'aldéhyde Ar^1CHO . Les auteurs ont également montré que le 4-toluènesulfinate de sodium était aussi un catalyseur efficace pour cette réaction.

⁷⁶ F. Zhao, J. Luo, Q. Tan, Y. Liao, S. Peng, G.-J. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1914–1918.

⁷⁷ S.-Y. Li, X.-B. Wang, N. Jiang, L.-Y. Kong, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 8035–8039.

⁷⁸ M. Abaszadeh, M. Seifi, *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 271–276.

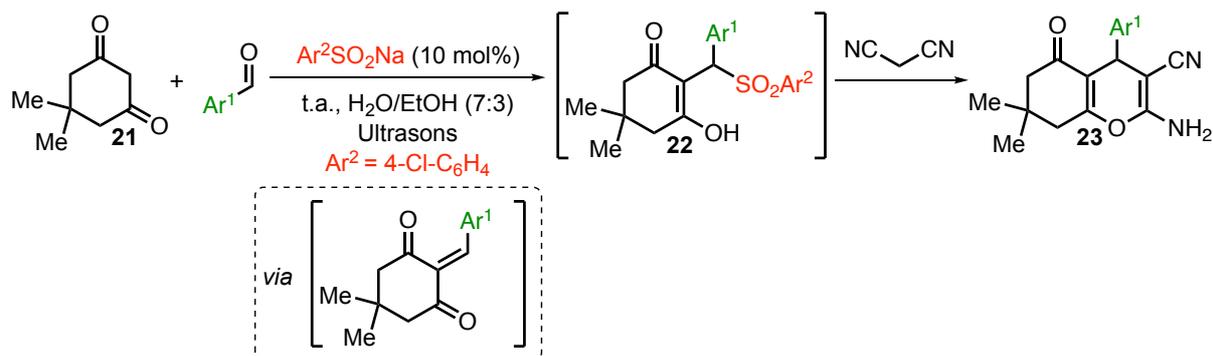


Schéma 41

L'année dernière, une réaction permettant d'accéder à des azépine-indoles a été développée par l'équipe de Chi. La méthode, co-catalysée par un carbène *N*-hétérocyclique chiral, permet d'obtenir le composé **26** avec un rendement de 70 %, et avec une excellente énantiosélectivité (excès énantiomérique $ee = 98\%$, Schéma 42). Concernant le mécanisme mis en jeu, le nitro alcène de départ **24** est activé par le sulfinate (généralisé *in situ* à partir de l'acide PhSO_2H) et réagit avec l'aldéhyde **25** précédemment activé par le carbène. La méthode a été étendue sur 24 autres exemples (51–76 %, ee jusqu'à $> 99\%$).⁷⁹ Il est à noter qu'il s'agit d'un des rares cas de catalyse énantiosélective, même si le sulfinate n'est pas la source de chiralité.

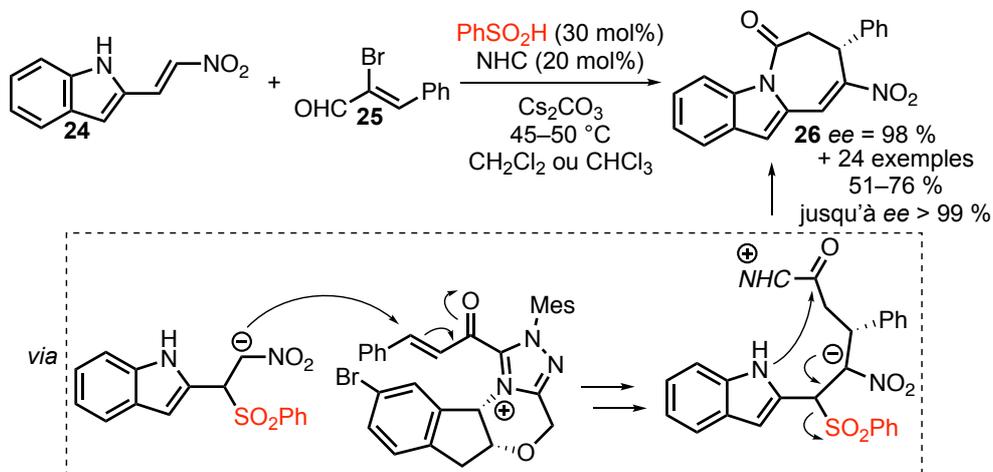


Schéma 42

Dans la partie suivante, nous présenterons les exemples d'activation spécifique des allényl sulfones.

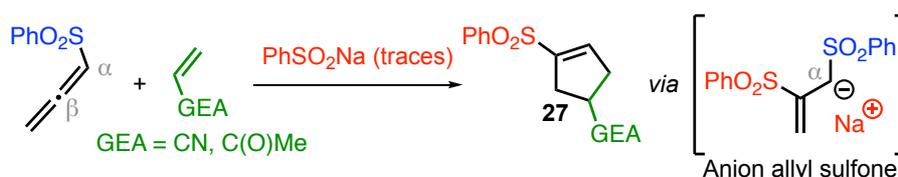
⁷⁹ X. Wu, L. Zhou, R. Maiti, C. Mou, L. Pan, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 477–481.

II - 3.3. Cas particulier de l'activation d'allényl sulfones

Nous avons souhaité que le cas particulier de l'activation d'une allényl sulfone par les ions sulfinates fasse l'objet d'une section à part entière dans les rappels bibliographiques. En effet, il s'agit du type d'activation que l'on souhaite exploiter avec la méthodologie que nous avons envisagée.⁸⁰

II - 3.3.a. Travaux pionniers du groupe du groupe d'A. Padwa

La réaction de Padwa, découverte en 1988, constitue la principale transformation chimique catalysée par des ions sulfinates. Il s'agit d'une cycloaddition formelle (3+2) entre une allényl sulfone non substituée et un accepteur de Michael, conduisant à des sulfonyl cyclopentènes chiraux **27**.⁸¹ Cette réaction est déclenchée par des « traces » (selon les auteurs) de sulfinates (PhSO_2Na dans l'exemple décrit ci-dessous) et met en jeu la formation intermédiaire d'un anion allyl sulfone (Schéma 43).⁸¹



Le mécanisme emprunte le cycle catalytique, illustré sur le Schéma 44. Il met en jeu ces quatre étapes successives : i) le sulfinat de sodium initie le cycle catalytique avec une attaque nucléophile par son centre soufré, sur l'atome de carbone central β de l'allène, pour générer l'anion allyl sulfone **I**, ii) cet anion **I** s'additionne sur l'accepteur de Michael *via* son atome de carbone α et conduit à l'anion **II**, de type énolate, iii) une cyclisation 5-endo-trig conduit ensuite à l'adduit cyclique **III**, et enfin iv) un sulfinat est libéré avec la formation concomitante du motif vinylsulfone du composé final **27**. Il a été suggéré que les trois premières étapes i), ii) et iii) sont réversibles. Par ailleurs, la régiosélectivité observée lors de la formation de **II** (réactivité en *alpha*) aurait pour origine le caractère électroattracteur prononcé du motif sulfonyl, qui tend à stabiliser la charge négative sur cette position. Il est important de souligner que le sulfinat libéré à la fin du processus ne correspond pas à celui qui a été **introduit initialement**. Il s'agit du motif sulfonyl présent dans l'allényl sulfone de

⁸⁰

Revue sur les allényl sulfones : D. Yadav, R. S. Menon, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 365–378.

⁸¹

a) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617–1618. b) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386–6390.

départ. Ce fait mécanistique original impose l'utilisation d'un sulfinate identique au substituant soufré de l'allène (PhSO_2 dans l'exemple présenté sur le Schéma 44). Cette caractéristique engendre une difficulté quant à l'utilisation potentielle d'une source catalytique de sulfinate plus complexe, voire chiral pour le développement de versions énantiosélectives.

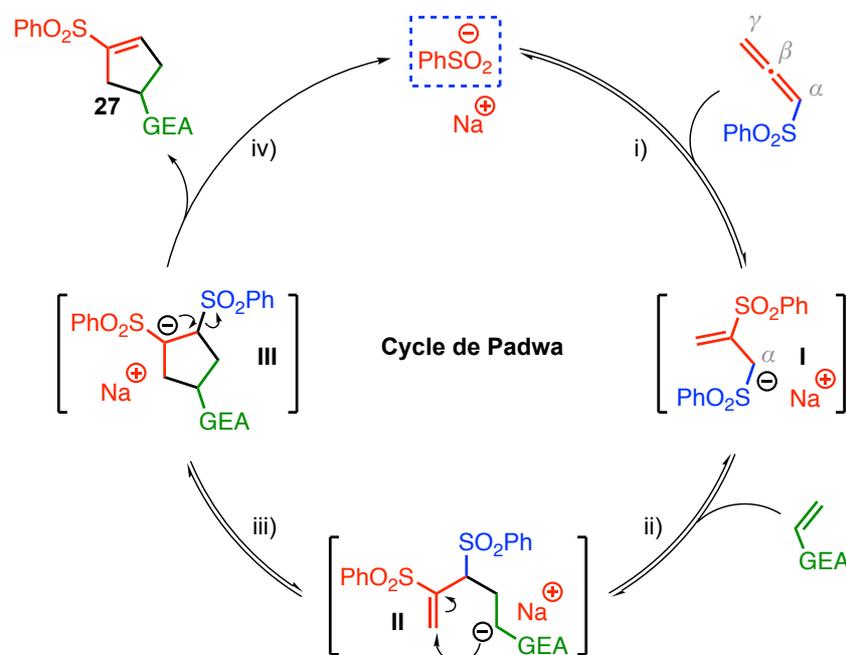


Schéma 44

Il a été montré ultérieurement que ce type de réaction avec les allényl sulfones pouvait être déclenché par des nucléophiles autres que les sulfinate, comme le nitrite de sodium NaNO_2 , le cyanure de sodium NaCN ,⁸² la triphénylphosphine PPh_3 ⁸³ ou un précurseur de carbène *N*-hétérocyclique (NHC)⁸⁴. Toutefois, ces études ont montré que ces initiateurs généraient des ions sulfinate *in situ*, par le biais d'un processus complexe d'addition et d'élimination. Ces anions sulfinate seraient donc les véritables catalyseurs de la réaction. L'exemple avec l'emploi de la triphénylphosphine est donné ci-dessous (Schéma 45).

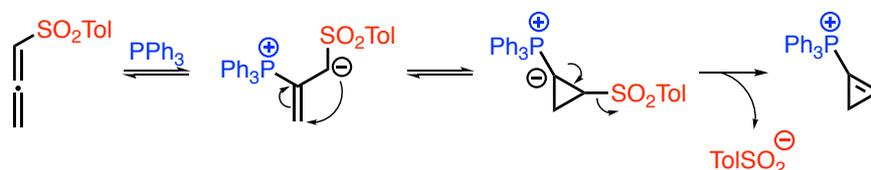


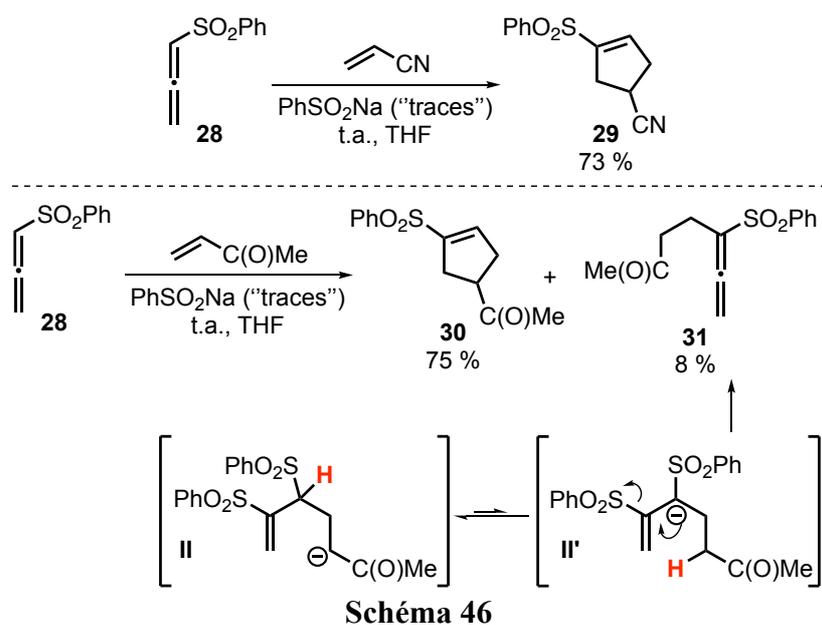
Schéma 45

⁸² E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H.-U. Reissig, A. J. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

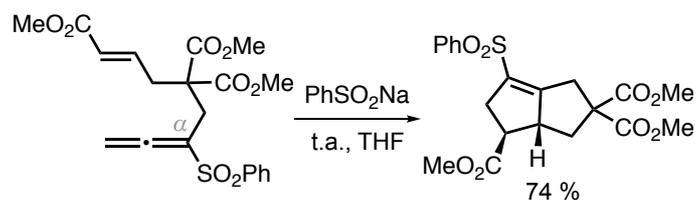
⁸³ A. Núñez, M. Rosario Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453.

⁸⁴ S. Kuwano, T. Masuda, K. Yamaguchi, T. Arai, *Heterocycles* **2017**, *95*, 232–242.

Les accepteurs de Michael qui ont été testés au cours des études du groupe de Padwa sont toutefois limités, en ce qui concerne les versions intermoléculaires (Schéma 46).⁸⁵ Ainsi, la mise en réaction de l'allényl sulfone **28** avec l'acrylonitrile, en présence d'une quantité catalytique (« traces ») de benzènesulfinate de sodium (PhSO_2Na), dans le THF à température ambiante, conduit au cyano cyclopentène **29** avec un rendement de 73 %. Avec la méthyl vinyl cétone, le cycloadduit acétylé **30** est obtenu avec un rendement de 75 %. On notera toutefois la formation parasite, à hauteur de 8 %, de l'isomère acyclique **31**. Cet allène disubstitué est généré à partir de l'énolate **II**, suite à un transfert de proton.



Avec l'échec d'extensions de la réaction à partir d'autres substrats, le groupe de Padwa s'est ensuite orienté vers le développement de versions intramoléculaires.⁸⁶ Un exemple représentatif de la complexité structurale atteinte est décrit ci-dessous (Schéma 47).



Ces réactions impliquant le couple allényl sulfone/sulfinate sont à rapprocher des processus associant la combinaison allénoate/phosphine, introduits initialement par Lu en 1995 (Schéma 48).⁸⁷

⁸⁵ a) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617–1618. b) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386–6390.

⁸⁶ a) A. Padwa, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3256–3258. b) A. Padwa, S. S. Murphree, Z. Ni, S. H. Watterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829–3838. c) A. Padwa, H. Lipka, S. H. Watterson, S. S. Murphree, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238–6250.

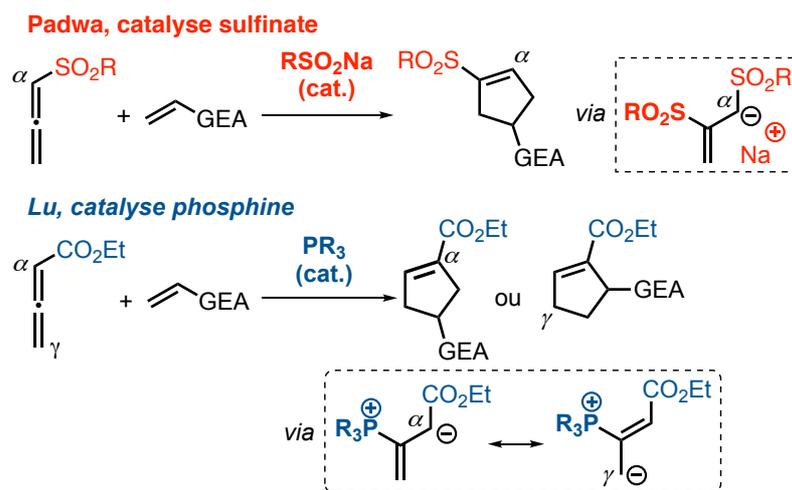


Schéma 48

Ces deux approches sont complémentaires, à la fois par le mécanisme (les intermédiaires sont anioniques dans le premier cas et zwitterioniques dans le second) et la structure des produits obtenus. Toutefois, ces deux types de méthodologies n'ont pas reçu la même attention de la part de la communauté scientifique. La réaction introduite par Lu a connu un essor spectaculaire, avec l'utilisation d'électrophiles originaux, d'allénoates polysubstitués et/ou fonctionnalisés, le développement de versions hautement énantiosélectives et des applications en synthèse totale.⁸⁸

En revanche, l'approche initiale de Padwa reste toujours inexploitée, malgré des atouts synthétiques indéniables. Hormis les travaux précurseurs de Padwa, moins d'une dizaine de publications mentionnent son utilisation. Ces développements sont décrits ci-après.

II - 3.3.b. Extensions

Contributions de García Ruano⁸⁹

Les travaux de l'équipe de García Ruano ont permis d'étendre le processus à de nouveaux accepteurs de Michael. Des cyclopenténones (voies a et b) ou des furanones (voies c et d) ont été engagés avec succès avec une allényl sulfone non substituée (Schéma 49). Les réactions sont effectuées à température ambiante dans le benzène et un excès d'allène (1,5 éq.) est requis. La charge catalytique utilisée est importante (40–70 mol% du sulfinate de sodium 4-TolSO₂Na). L'ajout supplémentaire de l'éther couronne 18-C-6 en quantité

⁸⁷ C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906–2908.

⁸⁸ a) Z. Wang, X. Xu, O. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927–2940. b) Y. C. Fan, O. Kwon, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588–11619. c) A. Voituriez, A. Marinetti, M. Gicquel, *Synlett* **2015**, *26*, 142–166. d) Y. Wei, M. Shi, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2720–2734. e) C. Gomez, J.–F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1055–1065.

⁸⁹ a) A. Núñez, M. Rosario Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453. b) J. L. García Ruano, J. F. Soriano, A. Fraile, M. Rosario Martín, A. Núñez, *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 17–32.

catalytique (40–70 mol%) a montré également un effet bénéfique. Avec la cyclopenténone, le composé bicyclique **32** est obtenu avec un faible rendement de 24 % (voie a). Une nette amélioration avec un rendement de 63 % est obtenu avec une cyclopenténone plus électrophile, substituée en position 2 par avec un groupement tolylsulfinyle (voie b). La même tendance est observée avec les 5-méthoxyfuranone : passage de 64 % (voie c) à 90 % de rendement (voie d), respectivement sans ou en présence d'un groupement sulfoxyde. On notera également que pour ces produits, la réaction est totalement diastéréosélective.

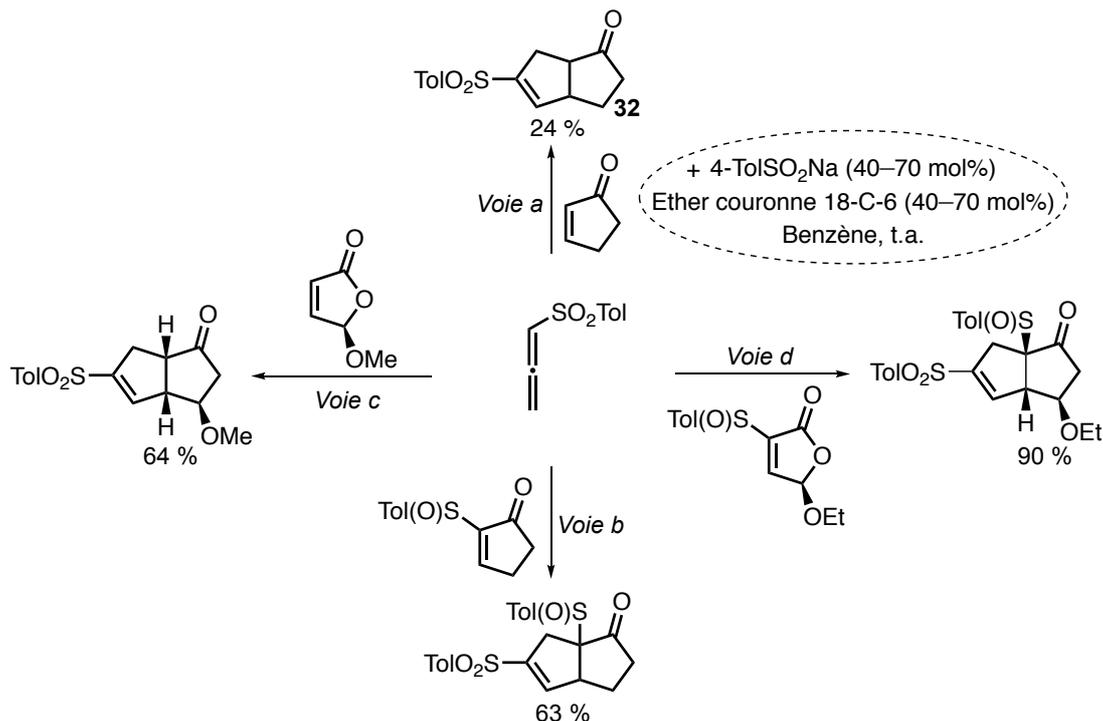


Schéma 49

L'allényl sulfone α -méthylée a aussi été utilisée dans les mêmes conditions (70 mol% de sulfinate, éther couronne 18-C-6 (70 mol%) dans le benzène à température ambiante). La mise en réaction de furanones, conduit à la formation des produits bicycliques **33** et **34** (régiosélectivité *alpha* habituelle) avec des rendements respectifs de 56 et 61 % (Schéma 50). À nouveau, la réaction est totalement diastéréosélective.

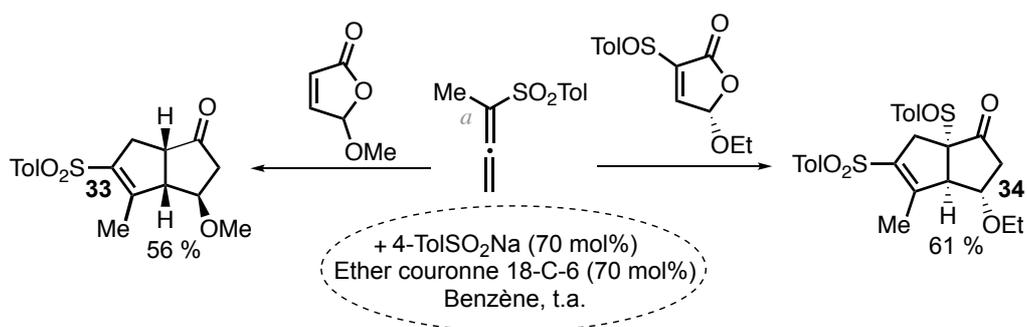
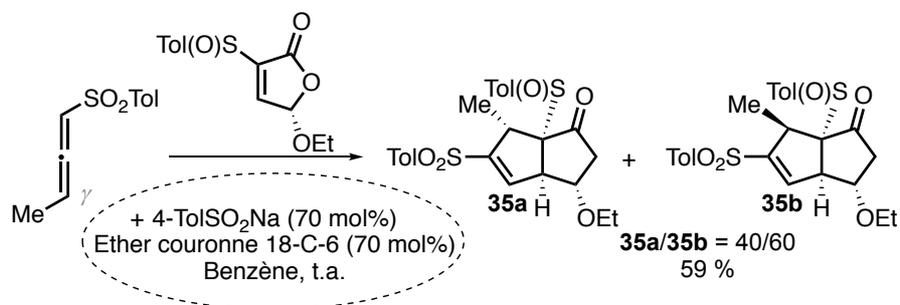


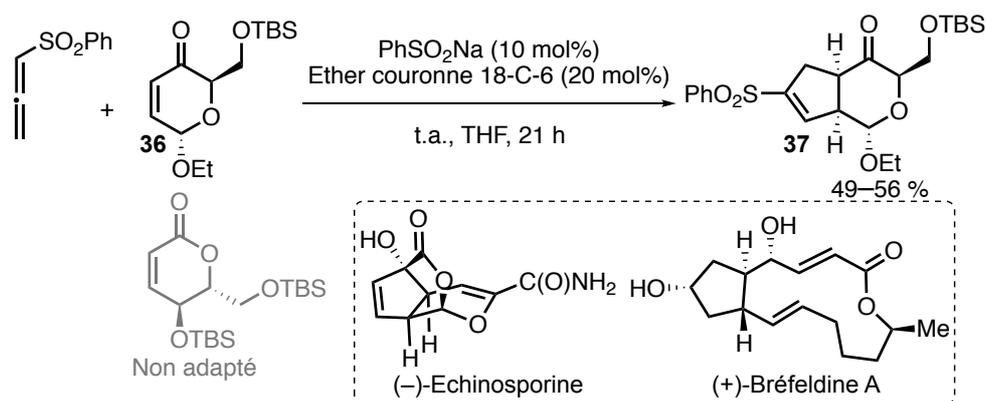
Schéma 50

L'allényl sulfone γ -méthylée a également permis d'accéder au cycloadduit désiré (Schéma 51). À partir d'une sulfinylfuranone, les diastéréoisomères **35a** et **35b** sont alors obtenus avec un rendement global de 59 % (régiosélectivité *alpha*). Le rapport diastéréoisomérique **35a/35b** est de 40/60.



Contribution de Hale⁹⁰

Le groupe de Hale a appliqué la réaction de Padwa comme étape clé pour la synthèse formelle de la (–)-Echinosporine et de la (+)-Bréfeldine A, sur une échelle de 60 grammes. Le motif vinyl sulfone créé par la réaction de Padwa est transformé en *alpha* hydroxy cétone dans l'étape suivante. La mise en réaction de l'allényl sulfone non substituée et d'un excès d'énone cyclique **36**, conduit, en présence du benzènesulfinate de sodium (10 mol%) et d'éther couronne 18–C–6 (20 mol%) dans le THF à température ambiante, à la formation du produit bicyclique **37**, avec des rendements de 49 et 56 % (Schéma 52).



⁹⁰

a) J. T. Flasz, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3024–3027. b) Z. Xiong, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2902–2905.

Contribution de Robina⁹¹

Une extension a été apportée par le groupe de Robina, qui a effectué la réaction à partir de *N*-sulfonyl imines et d'une allényl sulfone non substituée. Dans cette étude, les auteurs ont choisi le nitrite de sodium (NaNO_2) comme amorceur. Toutefois, comme mentionné auparavant, il y a libération du sulfinate PhSO_2^- qui est le catalyseur de la réaction. Après une optimisation des conditions opératoires, il a été retenu d'utiliser 25 mol% de NaNO_2 dans un mélange THF/EtOH (2 : 1) et un excès d'allényl sulfone (2 éq.), et surtout d'ajouter lentement cette dernière sur une période d'au moins 8 heures. Dans ces conditions, les pyrrolines **38** ont été obtenues avec des rendements allant de 39 à 70 %, selon la nature de la *N*-sulfonyl imine de départ (Schéma 53).

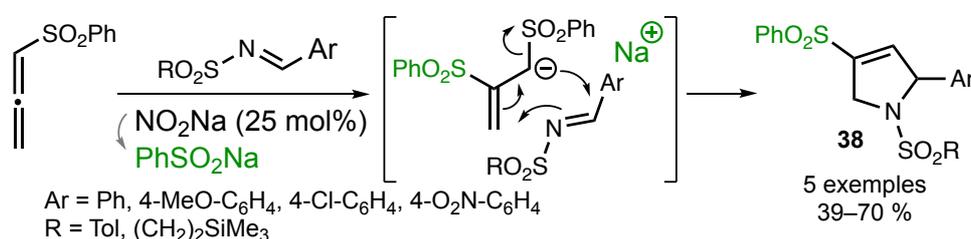


Schéma 53

Contribution de Shi⁹²

Pour finir, le groupe de Shi a décrit en 2012 une cycloaddition formelle de type (4+2). La réaction conduit aux produits **39** à partir de phénols fonctionnalisés et d'une allényl sulfone non substituée (Schéma 54). Les auteurs rationalisent les résultats avec un mécanisme basé sur la réactivité de l'atome de carbone *gamma* de l'anion allyl sulfone **B** intermédiaire. À notre connaissance, c'est le seul antécédent bibliographique mentionnant ce type d'attaque dans la chimie des allényl sulfones en présence de sulfonates. On notera toutefois que la charge catalytique en sulfinate est élevée (50 mol%) et les rendements modérés (30–38 %, 7 exemples).

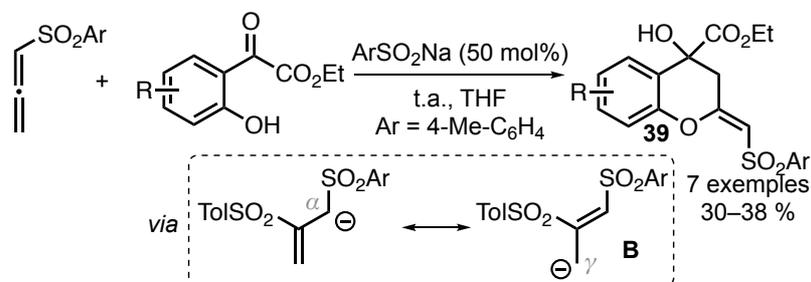


Schéma 54

⁹¹ E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H.-U. Reissig, A. J. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

⁹² F. Hu, X. Guan, M. Shi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790.

Les processus avec les allényl sulfones apparaissent donc comme la principale transformation chimique faisant intervenir une quantité catalytique de sulfinate. Ces approches restent cependant largement sous-étudiées. Hormis les 5 publications pionnières de Padwa, seules 5 autres publications en font état. De plus, les substrats utilisés restent simples ou spécifiques. Le Schéma 55 regroupe les différents allènes et électrophiles utilisés. Par ailleurs, les rendements obtenus dépassent rarement les 70 %.

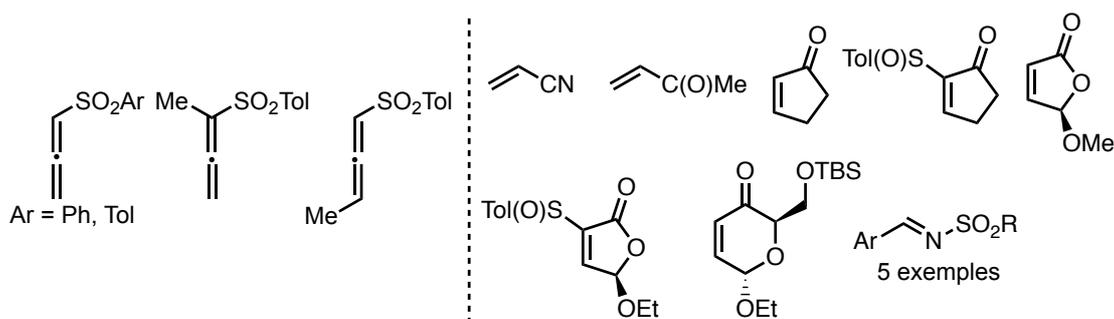


Schéma 55

Nous avons vu à travers certains exemples, que l'introduction d'un sel d'ammonium quaternaire⁹³ ou d'un éther couronne⁹⁴ pouvait se révéler bénéfique grâce à une meilleure solubilisation du sulfinate et des anions intermédiaires. Plus largement, les ions sulfonates, du fait de leur charge négative, semblent adaptés à l'utilisation de sels solubilisant (cation organique). La partie suivante est dédiée à la présentation des travaux du groupe, impliquant l'utilisation de paires d'ions sulfinate ammonium.

II - 3.3.c. Utilisation de paires d'ions sulfinate/ammonium

Il a été mentionné dans la bibliographie l'effet bénéfique que pouvait avoir l'introduction d'un sel d'ammonium quaternaire R_4NCl dans des réactions d'alkylation ou d'addition de Michael, impliquant des sulfonates. Il y a alors formation, *in situ*, d'une paire d'ions sulfinate ammonium $\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$ selon une métathèse anionique.⁹⁵ Lors d'une précédente collaboration entre Stéphane Perrio et Jean-François Brière, il a été montré, à travers la thèse de Thomas Martzel,⁹⁶ que ces sels d'ammonium quaternaires, et de surcroît l'implication de paires d'ions sulfinate-ammonium $\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$, étaient un atout dans les processus impliquant l'activation d'allényl sulfones. Ils permettent d'étendre le champ

⁹³ F. Bruening, L. E. Lovelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3222–3228.

⁹⁴ a) A. Núñez, M. Rosario Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453. b) J. L. García Ruano, J. F. Soriano, A. Fraile, M. Rosario Martín, A. Núñez, *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 17–32.

⁹⁵ Voir par exemple: J.K. Crandall, C. Pradat, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1327–1329.

⁹⁶ a) T. Martzel, J-F. Lohier, A-C. Gaumont, J-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96–106. b) T. Martzel, J-F. Lohier, A-C. Gaumont, J-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706. c) T. Martzel, J-F. Lohier, A-C. Gaumont, J-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

d'application de cette chimie à une plus large gamme de substrats (utilisation d'allènes substitués notamment et alcènes non terminaux), mais aussi conduire à des chemins réactionnels originaux. Trois études ont été menées. Elles sont décrites ci-après.

Synthèse de pyrrolines énantiométriques⁹⁷

Par le biais de paires d'ions chirales $\text{PhSO}_2^- / ^+\text{NR}_4$ (formées *in situ* à partir d'un sel d'ammonium énantiopur $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ et du sulfinate de sodium PhSO_2Na), une première preuve de concept d'une version énantiosélective a été validée lors de la transformation d'imines activées en pyrrolines (Schéma 56). Notre équipe s'était appuyée sur la méthodologie développée auparavant par Robina (voir schéma 53),⁹⁸ mais limitée à l'obtention de produits racémiques.

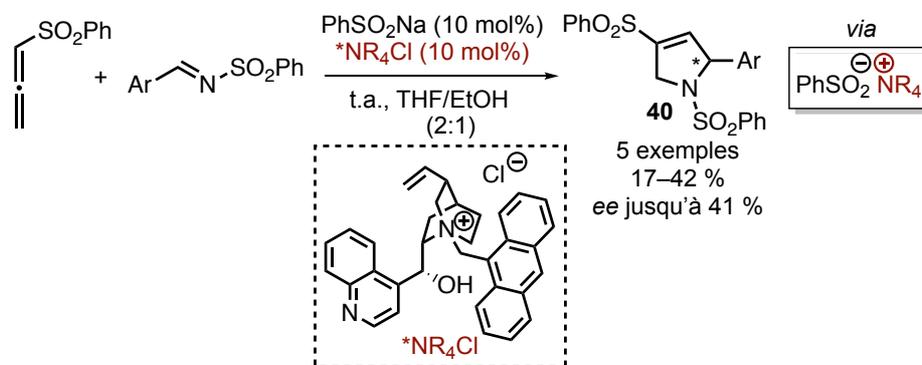


Schéma 56

Ainsi, la mise en réaction d'une allényl sulfone non substituée avec des imines activées par un groupement phénylesulfonyle, en présence de benzènesulfinate de sodium PhSO_2Na (10 mol%) et d'un sel de cinchonidinium commercial $^+\text{NR}_4\text{Cl}$ (10 mol%) a conduit, à la formation des pyrrolines énantiométriques **40**, avec des rendements faibles à modérés (17–42 %, 5 exemples). Même si les excès énantiométriques mesurés sont moyens (*ee* jusqu'à 41 %), cette étude a permis de valider, sur un premier exemple, que l'utilisation d'une paire d'ions sulfinate/ammonium pouvait être un atout pour le développement d'une version énantiosélective. Cette réalisation met aussi en valeur les paires d'ions $\text{RSO}_2^- / ^+\text{NR}_4$, comme de nouveaux outils organocatalytiques chiraux. Le sulfinate RSO_2^- joue le rôle d'une base de Lewis (activation de l'allényl sulfone), tandis que le sel d'ammonium $^+\text{NR}_4$ favorise la solubilisation du sulfinate RSO_2^- et agit comme vecteur de chiralité (coopérativité de la paire d'ions).

⁹⁷ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

⁹⁸ E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H.-U. Reissig, A. J. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

Synthèse d'alcynes⁹⁹

Une réactivité originale des allényl sulfones *alpha* substitués a été mise en évidence en présence d'accepteurs de Michael classiques (acrylonitrile, acrylate de méthyle par exemple) et dans des conditions optimisées bien particulières (Schéma 57).

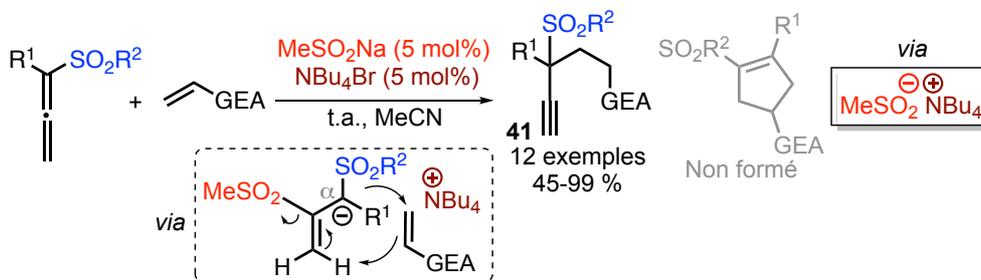


Schéma 57

En présence de méthanesulfinate de sodium MeSO_2Na (5 mol%) et de bromure de tétrabutylammonium NBu_4Br (5 mol%) dans l'acétonitrile, la réaction ne conduit pas au sulfonyle cyclopentène envisagé, mais à la sulfone propargylique isomère **41**. La possibilité de moduler la paire d'ions sulfinate ammonium a été cruciale pour atteindre cette sélectivité totale en faveur de l'alcyne. La méthodologie a été exemplifiée avec l'accès à 12 structures et des rendements jusqu'à quantitatifs, ont été atteints. Le chemin réactionnel est apparenté à celui emprunté pour les versions d'annélation, mais la différence apparaît à la toute fin. Au lieu d'une cyclisation, une réaction d'élimination, induite par l'abstraction d'un atome d'hydrogène du $=\text{CH}_2$ terminal de l'allène de départ, a lieu. On notera que le sulfinate qui amorce le cycle catalytique est alors celui, restitué en fin de cycle. Cette caractéristique ouvre la voie vers la possibilité d'extension vers une version énantiosélective utilisant un sulfinate énantio pur R^*SO_2^- , sans précédent à notre connaissance.

Synthèse de cyclopentènes¹⁰⁰

Notre groupe a également abordé la mise en réaction des alcènes trisubstitués (Schéma 58). Les composés qui ont été choisis sont des (arylidène)malononitriles et le système catalytique met en jeu 10 mol% de PhSO_2Na et de NBu_4Br . Avec des allényl sulfones γ -méthylés dans le THF, le produit attendu (**43**) comportant le motif vinyl sulfone n'est pas observé, mais c'est l'isomère **42** où la sulfone est allylique, qui est formé. La réaction a été effectuée sur 9 exemples et les rendements varient entre 23 et 77 %. Par ailleurs, le processus est complètement diastéréosélectif, en faveur du composé de stéréochimie relative *trans*. La

⁹⁹T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.¹⁰⁰T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2696–2706.

formation de la paire d'ions sulfinate/ammonium est essentielle. En effet, la réaction ne démarre pas sans l'introduction du sel d'ammonium.

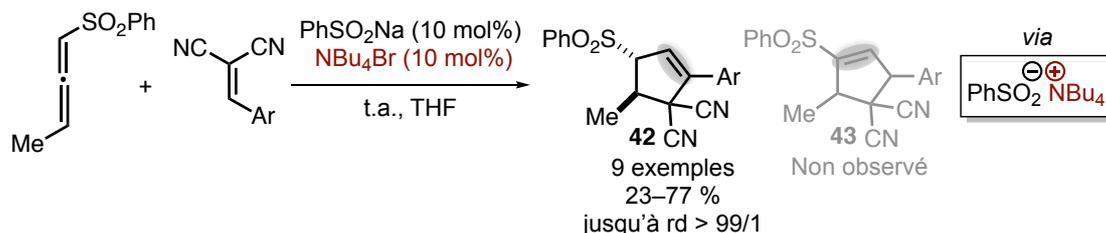


Schéma 58

La méthodologie a été étendue avec succès aux allényl sulfones non substituées (le solvant est alors l'acétonitrile). Le cyclopentène obtenu (**44**) est à nouveau celui pour lequel la double liaison C=C est conjuguée avec le groupe aromatique Ar, et non avec le groupement sulfonyle. Douze exemples ont été abordés et les rendements sont dans la plage 57–86 %. Il est à noter que la réaction est facile à mettre en œuvre, sans nécessité d'utiliser un pousse seringue (réalisée en « one pot »). Les résultats obtenus avec les allényl sulfones α méthylées sont plus nuancés. Des mélanges des deux isomères de positions **45** et **46**, issus d'une régiosélectivité α , sont généralement observés (Schéma 59).

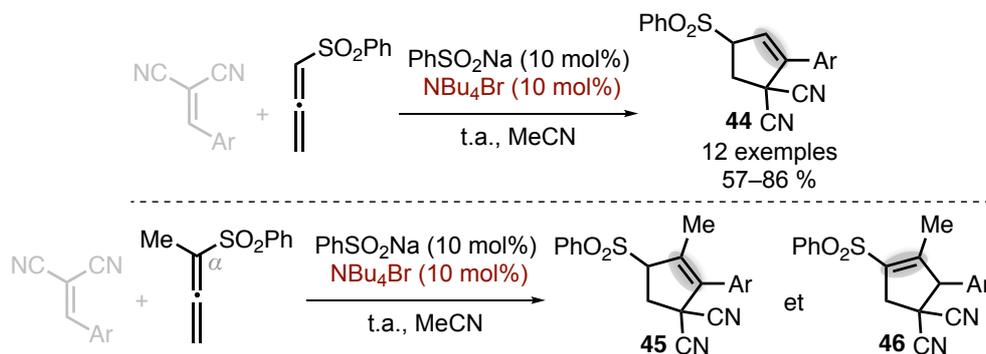


Schéma 59

En conclusion, nous avons vu que l'utilisation de sels d'ammonium en quantité catalytique, en plus des sulfonates, pouvait se révéler bénéfique. En effet, cela a permis d'étendre le domaine d'application de cette chimie, notamment à travers la formation de produits inattendus. En poursuite de ces travaux (et en nous y appuyant), nous avons souhaité élargir encore plus le domaine d'application, en accédant à des structures plus complexes et d'intérêts biologiques, de type spirooxindole. Plus précisément, nous avons envisagé de mettre en réaction des alcènes tétrasubstitués (jamais testés dans ces conditions) de type oxindoles avec des allényl sulfones diversement substituées, en présence d'une paire d'ions sulfinate/ammonium.

Partie III : Conclusion

Pour rappel, notre projet vise à développer de nouvelles méthodes d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles, à partir d'allényl sulfones et grâce à une organocatalyse avec une paire d'ions sulfinate/ammonium.

A travers la Partie I, nous avons alors tout d'abord une présentation générale des cyclopentènes spirooxindoles ainsi que le recensement de leurs méthodes de préparation (en lien avec notre sujet). La partie dédiée aux ions sulfinate a fait l'objet de la Partie II. Ainsi nous avons fait une présentation générale de ces sulfinate, puis nous avons décrit les réactions impliquant ces sulfinate comme organocatalyseurs en mettant un accent sur les méthodes réalisées à partir d'allényl sulfone, dont les plus récentes font état de l'utilisation bénéfique d'une paire d'ions sulfinate/ammonium. Afin de contextualiser notre sujet, nous avons regroupé les méthodes d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles, et plus précisément, celles directement en lien avec notre sujet. Ainsi, nous avons présenté les synthèses impliquant une organocatalyse covalente. Nous avons montré que les cyclopentènes spirooxindoles, d'intérêts thérapeutiques, sont principalement formés à partir d'allénoates ou de composés issus de réactions de type Morita-Baylis-Hillman, en présence pour la très grande majorité des cas, d'une phosphine introduite en quantité catalytique (organocatalyseur). Aucune méthode ne mentionne l'utilisation d'ions sulfinate ou d'allényl sulfones. Notre méthode est donc complètement nouvelle. Nous apporterions une originalité de synthèse à travers l'utilisation de la paire d'ions coopérative sulfinate/ammonium. Il est à noter que nous avons remarqué une certaine complémentarité de notre méthode envisagée, avec celle impliquant des allénoates (Schéma 60).

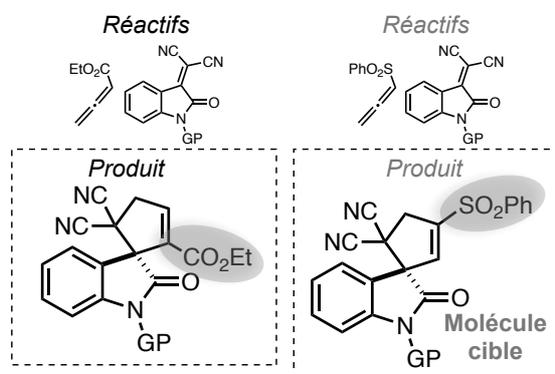


Schéma 60

Avec la partie II, une introduction générale des ions sulfinate RSO_2^- a été faite, puis le recensement des réactions mettant en jeu les ions sulfinate comme organocatalyseurs a été

réalisé (Schéma 61). Nous les avons classés selon le substrat qui est activé (hétérocycles halogénés, halogénures benzyliques, accepteurs de Michael et allényl sulfones). Il est à noter qu'en 2017, l'apport bénéfique d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium a été montré à travers un exemple d'activation d'hétérocycles halogénés (pyrimidines dichlorées).¹⁰¹

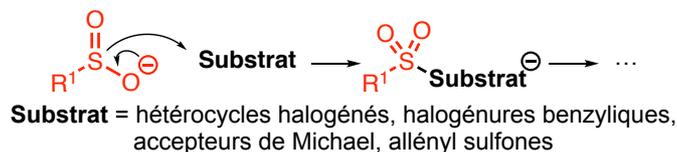


Schéma 61

Nous avons décidé de faire une partie à part, consacrée à l'activation d'allényl sulfone, car celle-ci nous concerne directement. Il en ressort qu'une réaction d'annélation pionnière datant de 1988 (réaction de Padwa) a été le point de départ d'une quantité non négligeable de travaux traitant d'extensions. Par ailleurs, des développements importants récents ayant fait l'objet d'une précédente thèse ont mis en évidence que l'utilisation de sels d'ammonium en quantité catalytique, en plus des sulfinates, pouvait se révéler bénéfique dans ces réactions réalisées à partir d'allényl sulfones. Il a été observé des produits inattendus (alcynes et cyclopentènes isomères). Envisager une poursuite de travaux, avec pour objectif de former des structures plus complexes de types cyclopentènes spirooxindoles à travers l'utilisation d'alcènes tétrasubstitués (inédit), nous a donc semblé très intéressante (Schéma 62).

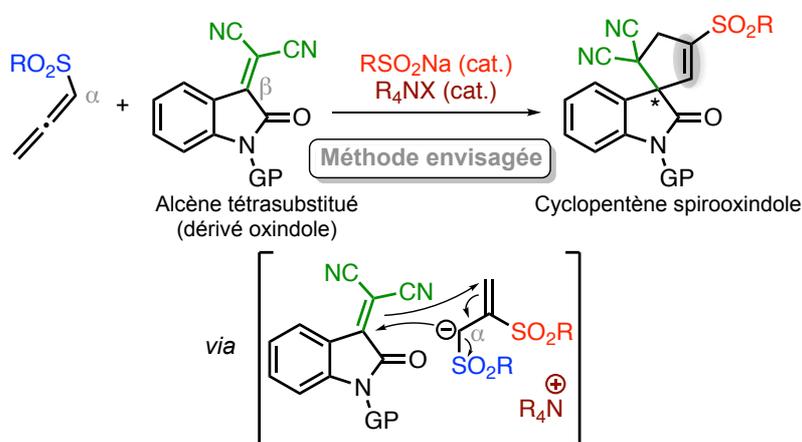


Schéma 62

Lorsque nous regardons le bilan bibliographique que nous venons d'établir, il est clair que cette méthode d'accès serait inédite et pourrait aussi tirer son originalité dans la formation d'une sulfone vinylique. Une telle méthodologie permettrait de mettre fortement en avant, au sein de la communauté scientifique, les paires d'ions sulfinates ammonium puisqu'elle permettrait de former des composés à forts intérêt thérapeutiques.

¹⁰¹ F. Bruening, L. E. Lovelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3222–3228.

La suite de ce manuscrit est dédiée au Chapitre B traitant des résultats et discussions concernant les études réalisées au cours de cette thèse.

Chapitre B : Résultats et discussions

Partie I : Réactivité des allényl sulfones non substitués

Dans cette première partie du projet, nous avons souhaité mettre en réaction des allényl sulfones non substitués avec des dérivés oxindoles, à l'aide d'une catalyse par une paire d'ions sulfinate/ammonium (Partie I). Nous espérons ainsi former, selon un processus d'annélation de type (3+2), des composés cyclopentènes spirooxindoles (Schéma 63).

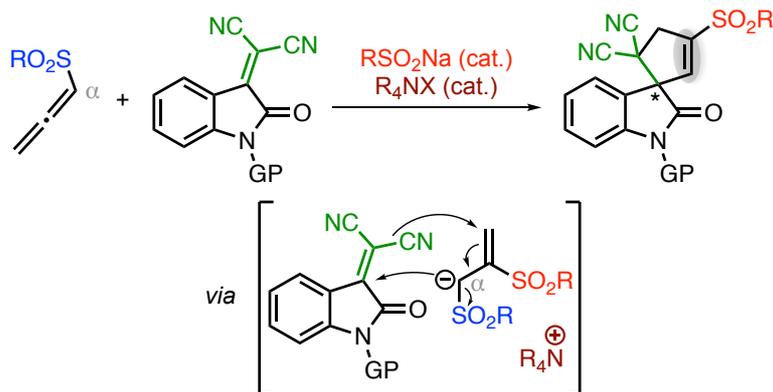


Schéma 63

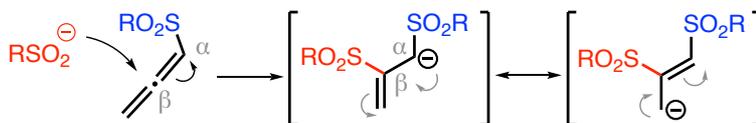
Notre objectif est de développer la méthodologie en présence de (dicyanométhylidène)oxindoles. Nous commencerons cette Partie I par la présentation des méthodes de préparation des précurseurs, dans l'ordre chronologique : allényl sulfones non substitués puis dérivés oxindoles. Nous discuterons ensuite de l'étude préliminaire menée sur une réaction modèle (identification des produits), puis des différentes phases d'optimisation qui en ont découlé. Nous présenterons ensuite l'exemplification de la réaction développée et nous terminerons avec des propositions mécanistiques.

I - 1. Préparation des précurseurs

Les méthodes pour préparer les allényl sulfones et les accepteurs de Michael diactivés (dérivés oxindoles) sont décrites ci-après.

I - 1.1. Préparation des allényl sulfone

Pour rappel, les allényl sulfones sont des allènes déficients en électrons. Le site électrophile se situe sur l'atome de carbone central, noté *bêta* (β) (voir la structure ci-contre).



Elles génèrent, après une addition nucléophile d'un sulfinate, un anion allyl sulfone. La charge, que l'on peut situer sur le centre carboné *alpha* (α), est stabilisée par mésomérie avec la double liaison C=C (délocalisation de la charge) et par l'effet inducteur $-I$ du groupement sulfonyle adjacent.¹⁰² Le choix de l'ensemble des allényl sulfones mis à disposition pour le projet, a été guidé par la disponibilité et le prix de l'ion sulfinate correspondant dans le commerce (la méthodologie envisagée implique que le groupe sulfonyle RSO₂ de l'allényl sulfone soit identique au motif RSO₂ du sulfinate). Afin d'éviter des synthèses supplémentaires, nous avons privilégié l'emploi de sulfinate commerciaux.

Les allényl sulfones ont été préparées selon un chemin réactionnel comportant trois étapes. La synthèse a été développée et optimisée en s'inspirant de méthodes décrites dans la bibliographie. Le chemin réactionnel débute par la formation du chlorure de sulfinyle R¹S(O)Cl **1** à partir du thiol correspondant R¹SH ([a], Schéma 64). La réaction est conduite en présence de chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂, 2,1 éq.) et d'acide acétique (1 éq.). Dans le cas spécifique du chlorure de méthanesulfinyle **1c** (R¹ = Me), il était compliqué de partir du méthane-thiol, à cause de son état gazeux dans les conditions opératoires. Il a été préparé à partir du disulfure de diméthyle¹⁰³ (Me₂S₂), selon un protocole apparenté, mais avec une stoechiométrie différente (quantités doubles de SO₂Cl₂ et de AcOH, [b], Schéma 64).

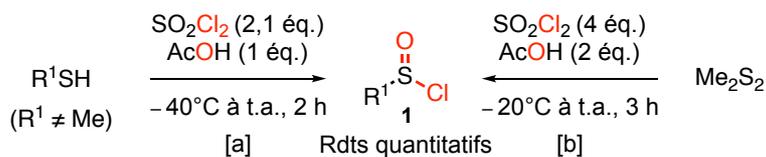


Schéma 64

Les chlorures de sulfinyle **1** sont des composés délicats à manipuler : ils se dégradent rapidement à l'air et sont également explosifs (accidents mentionnés dans la bibliographie lors de purification par distillation).¹⁰⁴ Ces réactifs ont donc été immédiatement engagés sous leur

¹⁰² H. E. Zimmerman, B. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 10, 2505–2511.

¹⁰³ Le méthane-thiol est gazeux à température ambiante ($T_{\text{ébullition}} = 6^\circ\text{C}$). En revanche, le disulfure de diméthyle est à l'état liquide à température ambiante ($T_{\text{fusion}} = -85^\circ\text{C}$). Il est donc plus facile à manipuler.

¹⁰⁴ a) J.-H. Youn, R. Herrmann, *Synthesis* **1987** 1987, 72–73. b) J.-H. Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 1493–1494.

forme brute, dans l'étape suivante de la synthèse (pas de chauffage notamment lors de la concentration du mélange réactionnel sous pression réduite, ni de purification). Après vérification par une pesée, nous avons considéré une formation quantitative des chlorures de sulfinyle **1**, bruts.

L'ester sulfinique **2** est ensuite formé selon une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2, entre l'alcool propargylique et le chlorure de sulfinyle **1**, en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, base de Hünig, Schéma 65). Enfin, l'allényl sulfone souhaitée **3** est formée grâce à un processus d'isomérisation de l'ester sulfinique **2**, en présence d'une quantité catalytique (2 mol%) du sel d'argent AgSbF_6 . Ce réarrangement sigmatropique [2,3] est induit par l'activation de la triple liaison carbone-carbone par le cation Ag^+ .¹⁰⁵

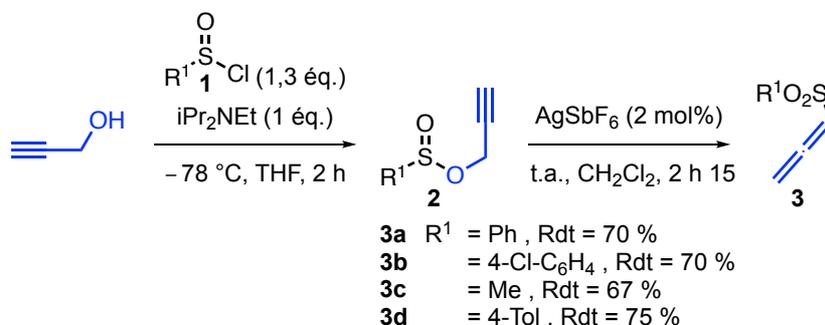


Schéma 65

Cette synthèse multi-étapes nous a permis d'obtenir quatre allényl sulfones, avec de bons rendements globaux (67–75 %, calculés par rapport à l'alcool propargylique). En accord avec le mécanisme réactionnel, on constate un dégagement gazeux d'acide chlorhydrique (HCl) et de dioxyde de soufre (SO_2). Cette observation expérimentale permet un suivi simple de l'évolution de la réaction. Il est à noter que le dégagement gazeux est relativement important les premières minutes. Par ailleurs, la méthode a montré qu'elle était efficace sur des quantités relativement importantes (jusqu'à 11,1 g pour **3a**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$).

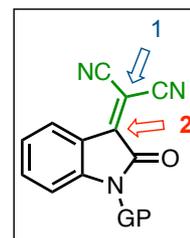
I - 1.2. Préparation des dérivés oxindoles

Lors d'études antérieures avec les arylidènemalononitriles, nous avons constaté que les accepteurs de Michael de type dicyano étaient adaptés, contrairement aux analogues

¹⁰⁵ a) K. Hiroi, F. Kato, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1543–1550. b) M. Harmata, C. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 972–974.

diesters.¹⁰⁶ Par conséquent, nous avons décidé d'utiliser ces mêmes groupements activateurs dicyano avec les dérivés oxindoles.

Ces structures présentent deux sites potentiels d'addition-1,4 (sites 1 et 2, voir ci-contre) mais d'après la bibliographie seule la réactivité du site 2 a été décrite.¹⁰⁷ Les dérivés oxindoles dicyano, largement décrits, font appel à une stratégie en deux étapes pour les synthétiser, à partir d'une isatine.



Une étape de protection de l'atome d'azote de l'hétérocycle et une réaction de Knoevenagel (ou l'inverse). Toutefois, il existe une variété de conditions opératoires, pour ce qui est du solvant, du catalyseur, de la température et du temps de réaction. Nous avons choisi d'homogénéiser le procédé de préparation pour l'ensemble des substrats. Après la réalisation de quelques manipulations, nous avons établi des conditions opératoires modèles pour chacune des deux étapes (Schéma 66).^{108,109,110,111}

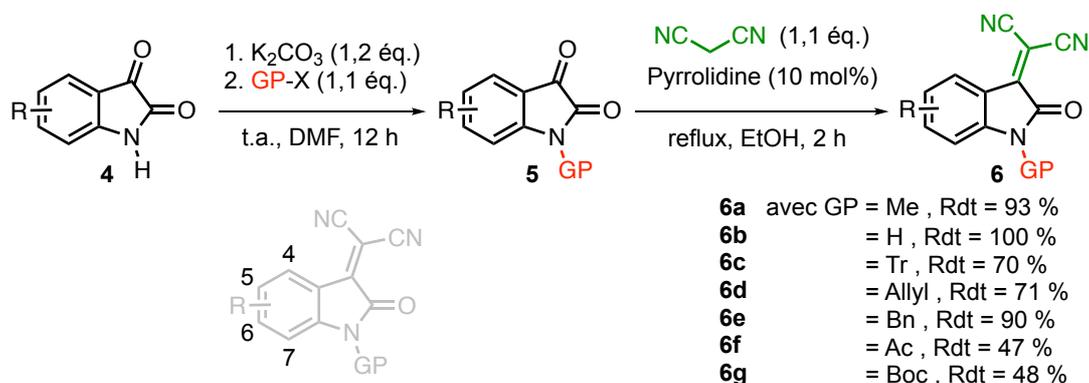


Schéma 66

La première étape de protection de l'atome d'azote des *NH*-isatines **4** (commerciales) est réalisée par une substitution nucléophile, avec un halogéno alcane, dans le DMF à température ambiante et en présence de K_2CO_3 (1,2 éq.). La réaction est facile à mettre en œuvre et permet d'obtenir la plupart des cas, avec d'excellents rendements de l'ordre de 90 %, les isatines *N*-substituées **5** pures après une simple extraction. À noter que pour l'introduction du groupement Boc, nous avons utilisé le dicarbonate $(Boc)_2O$ en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP).

Une réaction de Knoevenagel avec le malononitrile, dans l'éthanol à reflux, catalysée par la pyrrolidine (10 mol%), permet ensuite d'obtenir les accepteurs de Michael **6** avec des

¹⁰⁶ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

¹⁰⁷ Revue : M. Ganesh, M. P. Rao, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 285–313.

¹⁰⁸ C. S. Buxton, D. C. Blakemore, J. F. Bower, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13824–13828.

¹⁰⁹ K. Kumar, S. S. More, G. L. Khatik, R. K. Rawal, V. A. Nair, *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 2696–2702.

¹¹⁰ Q.-N. Zhu, Y.-C. Zhang, M.-M. Xu, X.-X. Sun, X. Yang, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7898–7907.

¹¹¹ Y. Liu, J. Xue, Z. Sun, D. Liu, Y. Xing, Y. Li, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 43–47.

rendements globaux de 65 %, en moyenne. Une filtration sous vide du mélange réactionnel refroidi à 0 °C permet généralement d’obtenir le composé **6** pur sous forme d’un solide.

En conclusion, une vingtaine d’accepteurs de Michael (dicyanométhylidène)oxindoles ont été préparés, avec des groupements protecteurs variés et avec parfois des substituants en positions 4, 5, 6 ou 7 du noyau benzénique (selon les isatines de départ). Pour des facilités de lecture, seuls quelques-uns ont été illustrés sur le Schéma 66. Ces précurseurs oxindoles sont faciles d’accès avec cette méthode de préparation (réactifs communs et ne nécessitent pas toujours de purification sur colonne de gel de silice).

Après avoir décrit la synthèse des précurseurs, nous allons maintenant aborder l’étude de leur mise en réaction, en présence d’une quantité catalytique d’ions sulfonates et de sels d’ammonium.

I - 2. Étude préliminaire

Pour rappel, notre objectif est de former des cyclopentènes spirooxindoles à partir d’allényl sulfones non substituées, grâce à un processus d’annélation (3+2) et par le biais d’une paire d’ions sulfinate/ammonium (Schéma 67).

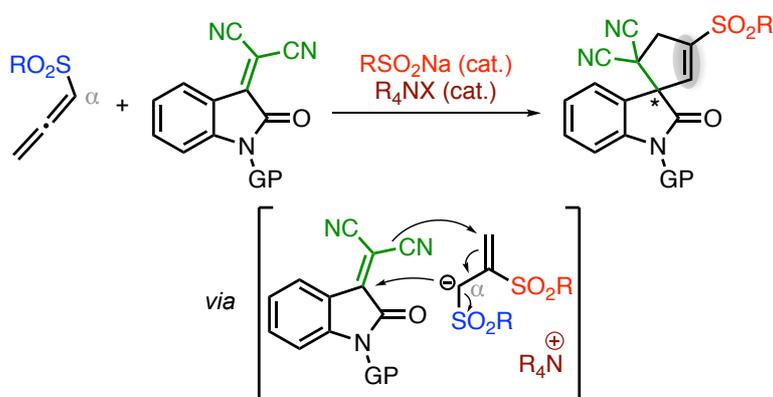


Schéma 67

Nous avons choisi, pour démarrer notre étude, l’allényl sulfone **3a** comportant le motif phénylsulfonyle (PhSO₂) et l’accepteur de Michael **6a** *N*-méthylé (Schéma 68). Selon les travaux antérieurs du groupe,¹¹² nous avons introduit dans le milieu réactionnel, en plus du benzènesulfinate de sodium (PhSO₂Na), le bromure de *N*-tétrabutylammonium (NBu₄Br), en quantité catalytique (10 mol%). Ces précédentes études montraient également que

¹¹² a) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2696–2706. c) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

l'acétonitrile MeCN pouvait être un solvant adéquat. Nous l'avons sélectionné pour cette phase exploratoire.

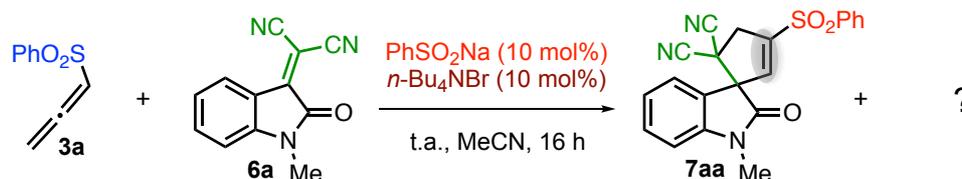


Schéma 68

L'allényl sulfone **3a** a été ajoutée en léger excès (1,2 éq.) et la réaction a été conduite dans l'acétonitrile à température ambiante (concentration de 0,1 M par rapport à **6a**) et pendant 16 heures. Les réactifs (excepté le sulfinate qui est ajouté en dernier, car c'est lui qui déclenche la réaction) ont été introduits dans le milieu réactionnel sans ordre prédéfini (réaction réalisée en « one pot »).

L'analyse du mélange brut réactionnel par RMN ^1H indique la consommation totale des réactifs initiaux **3a** et **6a**. Mais nous ne sommes pas surpris de la non détection de l'excès de l'allényl sulfone **3a**. En effet, nous savons que celui-ci peut polymériser, *via* l'anion allyl sulfone intermédiaire (Schéma 69).¹¹³

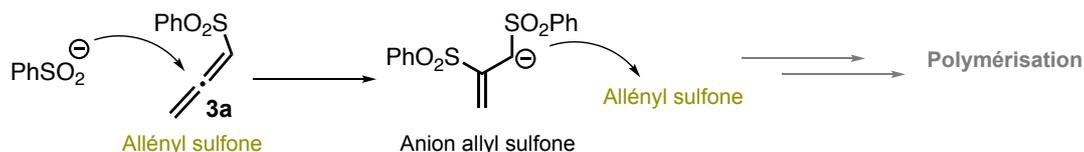


Schéma 69

Le spectre RMN ^1H montre des signaux largement majoritaires, compatibles avec la structure du composé **7aa** attendu (Schéma 68). Cependant, le spectre montre également d'autres signaux, très minoritaires, correspondant à un ou des produit(s) non identifié(s). Malheureusement, les analyses par chromatographie sur couche mince (CCM) ne montrent qu'une seule tâche (à l'UV, mais aussi avec d'autres techniques de révélation), pour le mélange brut réactionnel. Les purifications s'annonçaient donc délicates.

Malgré de nombreuses tentatives de purification (modification de l'éluant, du support et utilisation d'un *puriFlash*®), nous n'avons obtenu qu'une quantité infime (quelques milligrammes) du produit majoritaire pur, à l'issue d'une purification extrêmement longue et difficile. Néanmoins, cette quantité nous a permis d'obtenir un cliché par diffraction des rayons X du produit majoritaire (Image 1), et de confirmer ainsi la structure de **7aa**. En revanche, il ne nous a pas été possible de séparer les autres produits présents dans le milieu.

¹¹³ E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H.-U. Reissig, A. J. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

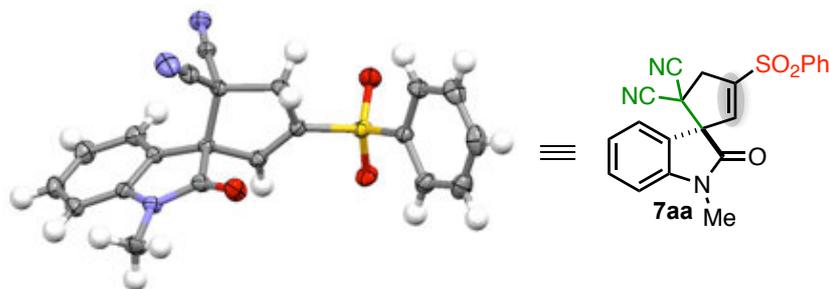


Image 1

Dès lors, afin d'élucider la ou les structure(s) du ou des produit(s) non identifié(s) nous avons procédé à une étude plus minutieuse du mélange grâce à une batterie de spectres de RMN, notamment à deux dimensions. Ci-dessous est reproduit le spectre de RMN ^1H du mélange brut réactionnel, avec des agrandissements des signaux caractéristiques (Schéma 70).

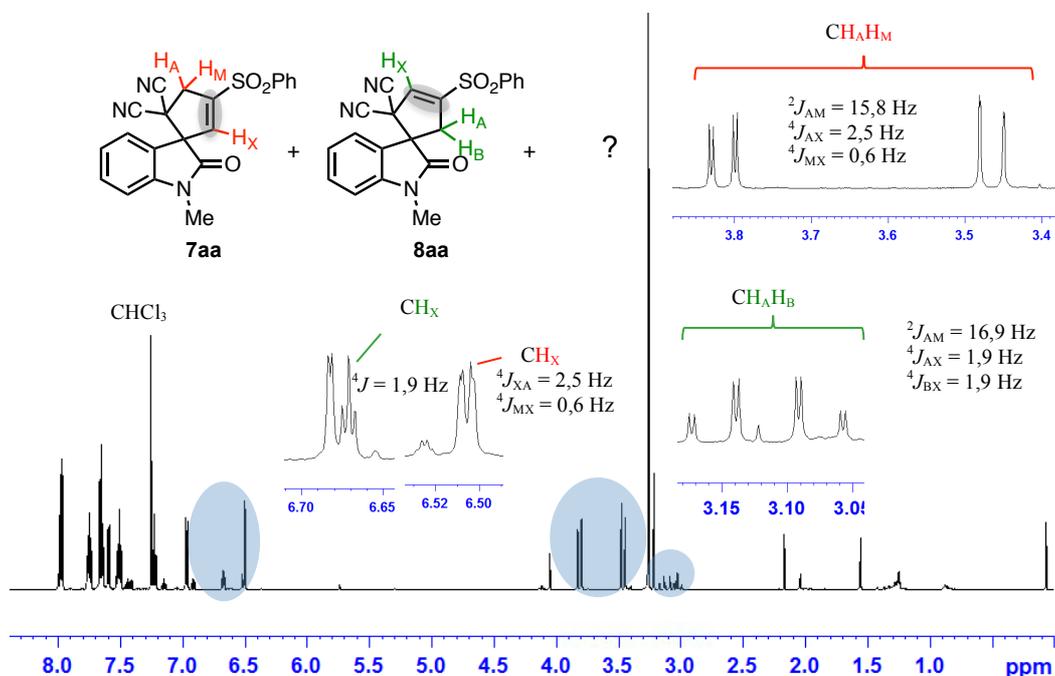


Schéma 70

L'un des sous-produits est le cyclopentène spiroindole **8aa**, isomère de position du produit prépondérant **7aa**. Après une attention particulière portée sur les signaux attribués aux protons diastérotopes du CH_2 et au proton vinylique du composé **7aa**, nous constatons que des signaux non attribués correspondent à un même type de protons sur le produit **8aa**. Par ailleurs, une évaluation des données expérimentales RMN ^1H d'un composé analogue décrit dans la bibliographie révèlent de grandes similitudes (Schéma 71).¹¹⁴

¹¹⁴

H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

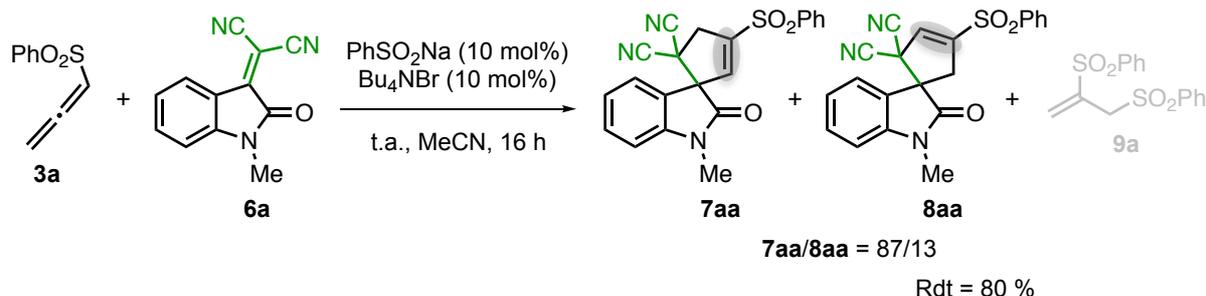


Schéma 73

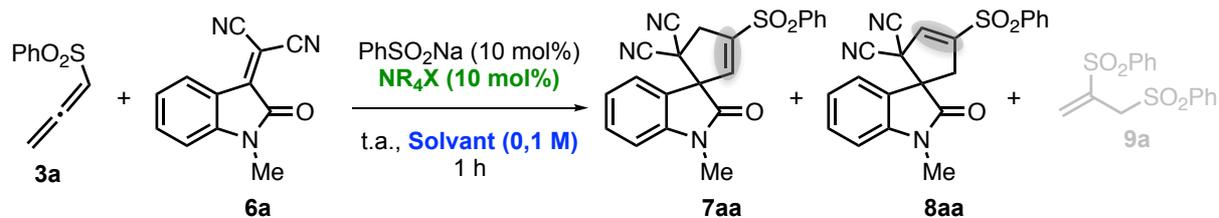
Dans la partie suivante, nous allons détailler la phase d'optimisation. Nous souhaitons notamment améliorer la séparation des produits formés (spirooxindoles et disulfone), et si possible éviter la formation de l'impureté disulfonylée. Par ailleurs, on pouvait espérer que les modifications conduirait à une amélioration de la sélectivité.

I - 3. Optimisation

Nous allons débuter avec la modification des conditions opératoires avec l'étude concernant l'influence du sel d'ammonium et du solvant. Nous poursuivrons ensuite avec l'examen concernant l'influence du groupement protecteur de l'atome d'azote présent sur l'accepteur de Michael. Enfin, nous étudierons l'influence du motif RSO_2 appartenant à l'allényl sulfone (en présence du sulfinate correspondant).

I - 3.1. Variation du sel d'ammonium et du solvant

Pour le screening des sels d'ammonium, les réactions ont été réalisées à température ambiante dans l'acétonitrile (0,1 M). Nous avons testé simultanément quelques solvants. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5). L'efficacité du processus a été jugée par RMN ^1H , grâce à l'introduction, en fin de réaction, d'éther dibenzyle Bn_2O comme étalon interne.



Entrée	NR_4X	Solvant	Ratio $7\text{aa}/8\text{aa}^a$	Rdt % ^b ($7\text{aa}+8\text{aa}$)
1	NBu_4Br	MeCN (16 h)	87/13	78 (80) ^c
2	NMe_3BnCl	MeCN (16 h)	86/14	82
3	NMe_3BnCl	MeCN	86/14	81 (83) ^c
4	NBu_4Br	MeCN	87/13	22
5	NEt_3BnCl	MeCN	83/17	69
6	NBu_3BnBr	MeCN	84/16	19
7	NMe_3PhCl	MeCN	83/17	73
8	$\text{NMe}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$	MeCN	84/16	16
9		MeCN	83/17	33
10		MeCN	83/17	23
11	-	MeCN	89/11	19
12	NMe_3BnCl	THF	84/16	44
13	NMe_3BnCl	PhMe	-	0
14	NMe_3BnCl	CH_2Cl_2	78/22	23
15	NMe_3BnCl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	-	0

^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ^1H du produit brut. ^b Rendement de ($7\text{aa}+8\text{aa}$) déterminé par RMN ^1H du produit brut avec Bn_2O choisi comme étalon interne. ^c Entre parenthèses, le rendement de ($7\text{aa}+8\text{aa}$) obtenu après purification sur colonne de gel de silice, avec traces de **9a**.

Tableau 5

L'utilisation du chlorure de *N*-benzyl(triméthyl)ammonium (NMe_3BnCl , entrée 2) montre un résultat similaire à celui obtenu avec le bromure de *N*-tétrabutylammonium (entrée 1). Cependant, contrairement à la réaction modèle, nous avons observé par CCM, que la réaction est en fait beaucoup plus rapide. Elle est terminée en moins d'une heure. Afin de quantifier cette observation, nous avons répété la manipulation avec un temps de réaction de seulement 1 h (entrée 3). Cela a mené à un très bon rendement similaire (81 %, estimé par RMN ^1H). La purification sur colonne de gel de silice a conduit à un résultat concordant de 83 %. Ce résultat est excellent puisqu'il permet une diminution conséquente du temps de réaction (16 h \rightarrow 1 h) pour un rendement équivalent. De plus, ce temps de réaction, court, est sans précédent dans cette chimie. Par ailleurs, un essai avec le sel d'ammonium initial (NBu_4Br) sur un même temps court de 1 h a été réalisé. Il révèle une réaction peu avancée (rdt

= 22 %, entrée 4). Ces premiers essais sont très intéressants, ils permettent de montrer un effet spectaculaire de la paire d'ions sulfinate/ammonium (temps de réaction considérablement réduit). Nous avons conservé ce temps de réaction attractif d'1 h pour la suite du screening.

D'autres sels d'ammonium quaternaires, avec des caractéristiques structurales variées, ont ensuite été engagés (entrées 5–10). Ce screening a permis de mettre en évidence un lien étroit entre la structure de l'ammonium et l'efficacité du processus. Les sels d'ammonium contenant de longues chaînes carbonées (au moins 4 atomes de carbone) et des dérivés cycliques ne sont pas adaptés, et ont conduit à des rendements nettement plus faibles (16–33 %, entrées 4 et 8–10). La même tendance a été observée, mais à un degré moindre (rendement de 69 %), avec le chlorure de *N*-benzyl(triéthyl)ammonium (NEt₃BnCl, entrée 5). Le chlorure de *N*-phényl(triméthyl)ammonium (NMe₃PhCl) a conduit à un bon rendement de 73 % (entrée 7). Le rendement le plus faible (19 %) a été obtenu lors d'un essai sans sel d'ammonium (entrée 11). Enfin, il est à noter qu'aucun impact sur la distribution des isomères **7aa** et **8aa** n'a été observé (87/13) avec ces modifications et que le produit parasite **9a** a toujours été détecté.

Le chlorure de triméthylbenzylammonium ayant été identifié comme le sel d'ammonium optimal, nous avons examiné l'influence de la nature du solvant, toujours pour un temps de réaction de 1 h. L'utilisation du THF a conduit à un rendement de seulement 44 % (entrée 12). Les résultats sont encore moins bons dans le toluène ou le dichlorométhane (0–23 %, entrées 13–14). Un essai en milieu biphasique (liquide-liquide, CH₂Cl₂-H₂O) a également été réalisé, mais le résultat est pire (0 %, entrée 15). Une nouvelle fois, aucune évolution de la distribution des isomères **7aa** et **8aa** (ratio 87/13) n'a été observée, et le produit **9a** est toujours formé.

Ainsi, le meilleur résultat (rendement isolé de 83 % en 1 h de réaction) a été obtenu en utilisant une quantité catalytique (10 mol%) de chlorure de *N*-benzyl(triméthyl)ammonium dans l'acétonitrile. Les principaux atouts que l'on peut dégager sont (i) une simplicité opératoire (pas besoin d'un pousse-seringue pour l'ajout de l'allényl sulfone, comme cela est souvent nécessaire avec les allényl sulfones non-substituées), (ii) des conditions douces (température ambiante) et un temps de réaction court (réaction finie en moins d'une heure).

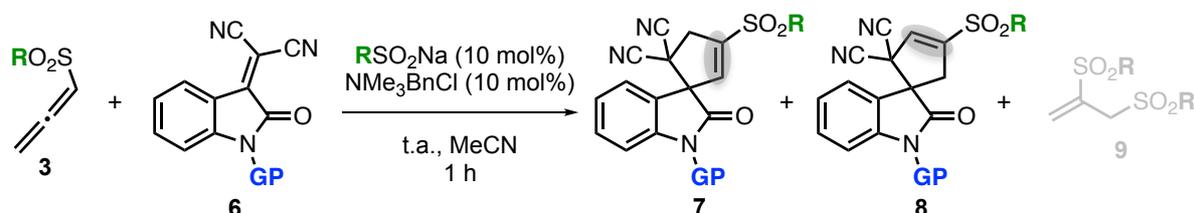
En contrepartie de l'excellent effet catalytique observé (pour un rendement similaire, nous sommes passé d'un temps de réaction initial de 16 h à un temps de réaction de 1 h), nous n'avons toujours pas élucidé le souci de séparation des deux produits isomères. Aussi, la

formation parasite de la disulfone **9a** subsiste. Nous avons jugé que ceci pourrait être un frein pour la caractérisation ultérieure des composés.

Dans le souhait de pallier ces problèmes, nous avons procédé à une seconde phase d'optimisation. Une modification du groupement GP sur l'atome d'azote (autre que méthyle) et du motif RSO₂ présent sur l'allényl sulfone (autre que PhSO₂) a été envisagée. De telles modifications pourraient aussi avoir un impact sur les polarités des composés finaux, ainsi nous pouvons espérer de meilleures séparations lors des purifications sur colonne de gel de silice.

I - 3.2. Variation de l'accepteur de Michael et de l'allényl sulfone

Nous avons dans un premier temps modifié le groupement protecteur GP sur l'atome d'azote de l'accepteur de Michael (Tableau 6).



Entrée	R	GP	Ratio 7/8 ^a	Produits	Rdt % ^b (7+8)
1	Ph	Me	86/14	7aa+8aa	83 ^c (0) ^d
2	Ph	Bn	79/21	7ae+8ae	66 ^c (0) ^d
3	Ph	Ac	46/54	7af+8af	43 ^{c, e} (0) ^d
4	Ph	Boc	71/29	7ag+8ag	0 ^e
5	Ph	H	– ^e	–	– ^f
6	Me	Me	75/25	7ca+8ca	62 ^c (0) ^d
7	4-Tol	Me	87/13	7da+8da	73 ^c (56) ^d
8	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	87/13	7ba+8ba	76 (26) ^{d, g}
9	4-Cl-C ₆ H ₄	Bn	84/16	7be+8be	100 (45) ^d
10	4-Cl-C ₆ H ₄	Allyl	87/13	7bd+8bd	76 (41) ^d
11	4-Cl-C ₆ H ₄	Trityl	70/30	7bc+8bc	61 (0) ^d

^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut. ^b Rendement de (7+8) obtenu après purification sur colonne de gel de silice. ^c Avec des traces du composé **9** visibles sur le spectre RMN ¹H. ^d Entre parenthèses, le rendement de **7** obtenu, seul, après purification sur colonne de gel de silice. ^e Dégradation sur le gel de silice. ^f Mélange complexe obtenu. ^g Cliché par DRX disponible (Image 2).

Tableau 6

Avec l'analogue *N*-benzylé **6e** (entrée 2), les deux isomères **7ae** et **8ae** sont formés dans un rapport 79/21, et avec un bon rendement global de 66 %. Malheureusement, il n'y a pas de séparation par chromatographie. Avec le groupement acétyle (**6f**, entrée 3), les produits **7af** et **8af** sont obtenus dans une proportion quasi équimoléculaire (rapport 46/54). C'est la première fois qu'un impact sur la distribution des deux isomères est observé. Ces structures,

comportant un groupement électroattracteur sur le centre azoté, sont sensibles à la silice. Un rendement modéré de 43 % a été obtenu, alors qu'il était estimé à 97 % par RMN du ^1H du produit brut avec un étalon interne. Aucune séparation des deux spirooxindoles isomères n'a été par ailleurs observée. La dégradation des produits est totale en série *N*-Boc (**6g**, entrée 4, rapport 71/29 dans le produit brut). Un mélange complexe a été obtenu avec le dérivé **6b** comportant un centre *NH* libre (entrée 5). La présence d'un groupement protecteur GP sur le site azoté est donc indispensable.

Face à ces résultats plutôt décevants obtenus en faisant varier le groupement protecteur, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'autres allényl sulfones de départ, et par conséquent d'autres sulfinates. Le dérivé de l'isatine *N*-méthylé **6a** a été conservé. Avec l'allényl méthylsulfone **3c** ($\text{R} = \text{Me}$) et en présence du méthanesulfinate de sodium MeSO_2Na , le rendement est inférieur (62 %, entrée 6) à celui de la réaction de référence (entrée 1). Par ailleurs, aucune séparation des deux isomères n'a été possible. Le groupement 4-tolylsulfonyl (allényl sulfone **3d**) montre un bon résultat avec un rendement de 73 % (pour les deux isomères, entrée 7). Une séparation partielle des deux isomères **7da** et **8da** (rapport 87/13) a été observée. Ainsi, le composé majoritaire **7da** a été isolé, seul, avec un rendement de 56 %. La réaction avec l'allényl sulfone comportant le motif 4-chlorophénylsulfonyl (**3b**, $\text{R} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, entrée 8) a conduit à un rendement global de 76 % (sans traces de **9b**) et une séparation partielle des deux isomères **7ba** et **8ba**. Le produit majoritaire **7ba** a été isolé, seul, avec un rendement de 26 %. Par ailleurs, nous avons réussi avec ce composé à obtenir des monocristaux compatibles pour une analyse par diffraction des rayons X. Le cliché obtenu (Image 2) montre bien une structure similaire à celle du composé précédent **7aa** (Image 1).

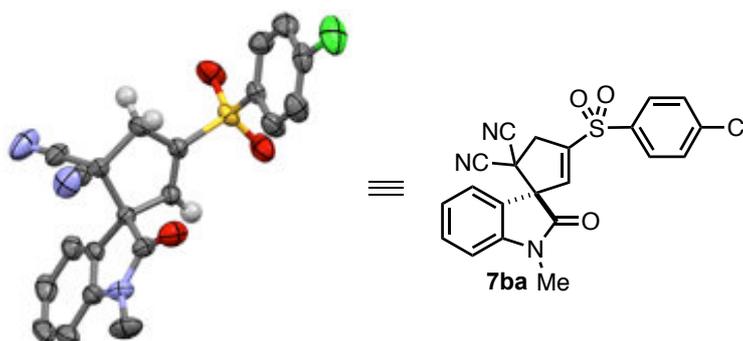


Image 2

Enfin, nous avons combiné les deux meilleurs résultats et engagé l'allène avec le substituant 4-chlorophénylsulfonyl **3b** avec le dérivé oxindole *N*-benzylé **6e** (entrée 9). Un rendement quantitatif a alors été obtenu (rapport 84/16). Il a été possible de séparer partiellement les produits (cette fois de manière moins fastidieuse). L'isomère majoritaire **7be**

a été isolé, seul, avec un rendement de 45 %. Le groupement allyl (**6d**, entrée 10) permet aussi une séparation partielle du composé **7bd** (rendement de 41 %), mais pour un processus légèrement moins efficace (rendement global de 76 %). Pour finir, aucune séparation n'a été observée avec le groupement trityle (**6c**, entrée 11). On soulignera par ailleurs que la disulfone parasite **9** a été observée dans tous les spectres RMN du ^1H des produits bruts. Toutefois, dans le cas de l'allényl sulfone chlorée **3b**, elle est facilement séparée des produits d'intérêt.

En conclusion de cette phase exploratoire particulièrement chronophage mais que nous avons considérée essentielle, nous avons déterminé les conditions jugées optimales pour la réaction d'annélation envisagée. Les meilleurs résultats (entrées 7–11) ont été obtenus avec une allényl sulfone *para*-chlorée, en présence du sulfiniate chloré analogue. La nouvelle réaction référence (Tableau 2, entrée 9, rendement global isolé quantitatif) fait intervenir un accepteur de Michael *N*-benzylé. Par ailleurs, en réduisant fortement le temps de réaction, l'utilisation du chlorure de *N*-benzyl(triméthyl)ammonium a été extrêmement bénéfique. Aussi, la modification du motif RSO_2 a permis de grandement améliorer les purifications. Pour la première fois, il a été possible de séparer de manière relativement satisfaisante les deux isomères **7** et **8**. En revanche, nous ne sommes pas parvenus à obtenir un échantillon qui contienne essentiellement l'isomère minoritaire **8**.

L'exemplification de cette réaction référence, avec d'autres dérivés oxindoles, est détaillée ci-après.

I - 4. Exemplification

Lors de la phase d'exemplification, nous avons d'abord utilisé des accepteurs de Michael de type dicyano, avec le motif *N*-benzylé (GP référence). Puis dans un deuxième temps, nous avons souhaité transposer la méthodologie en série cyanoester (groupements activateurs CN et CO_2R). Il est à noter que divers substituants se retrouvent sur le noyau benzénique, c'est pourquoi un rappel de la numérotation des positions de substitution (que l'on retrouvera un peu loin dans les tableaux) est disponible ci-dessous, dans le Schéma 74.

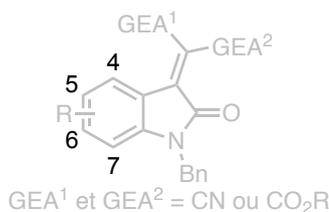
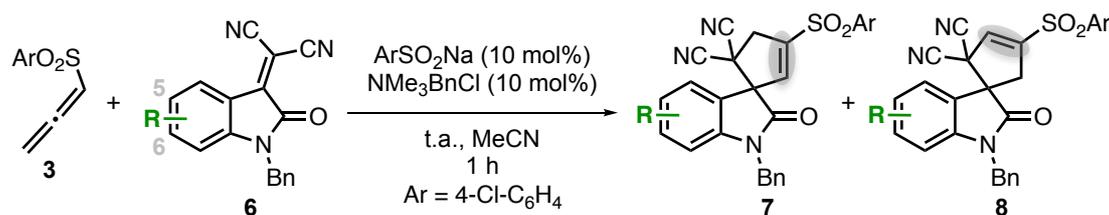


Schéma 74

I - 4.1. Accepteurs de Michael de type « dicyano »

Pour rappel, la réaction met en jeu l'allényl sulfone **3b** comportant le motif 4-chlorophénylsulfonyle et un dérivé oxindole *N*-benzylé. Elle est réalisée en présence de chlorure de *N*-benzyl(triméthyle)ammonium (10 mol%), à température ambiante dans l'acétonitrile (0,1 M) et pendant 1 h. Du fait des séparations relativement difficiles des deux isomères, nous avons fait le choix d'exemplifier la méthodologie sans chercher à séparer les deux isomères (sauf si l'analyse par CCM montrait de fortes chances de réussite). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7, ci-dessous.



Entrée	R	Ratio 7/8 ^a	Produits	Rdt % ^b (7+8)
1	H	84/16	7be+8be	100 (45) ^c
2	5-I	80/20	7bh+8bh	71
3	5-Br	80/20	7bi+8bi	88
4	6-Br	80/20	7bj+8bj	96
5	5-Cl	80/20	7bk+8bk	81
6	5-F	80/20	7bl+8bl	97
7	5-OMe	80/20	7bm+8bm	86
8	5-OCF ₃	80/20	7bn+8bn	96
9	5-NO ₂	73/27	7bo+8bo	91

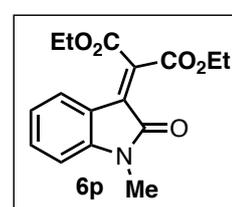
^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut. ^b Rendement de (7+8) obtenu après purification sur colonne de gel de silice. ^c Entre parenthèses, le rendement de 7 obtenu, seul, après purification sur colonne de gel de silice.

Tableau 7

Dans tous les cas, les deux isomères de position **7** et **8** sont formés et les rapports varient peu (ratios de 80/20 en moyenne). La présence d'atomes d'halogène (I, Br, Cl et F) est parfaitement tolérée (entrées 2–6) et les produits **7** et **8** ont été obtenus en mélange avec des rendements compris entre 71 et 97 %. Les dérivés comportant des groupements alkoxy (OMe et OCF₃) et nitro ont également été formés d'une manière efficace (86–96 %, entrées 7–9).

En conclusion, nous avons développé, à travers l'utilisation de la paire d'ions sulfinate/ammonium 4-Cl-C₆H₄SO₂/NMe₃Bn, une réaction d'annélation permettant la formation des cyclopentènes spirooxindoles que l'on avait envisagée au début du projet, avec des dérivés oxindoles de départ variés (divers substituants sur le noyau benzénique). Les produits sont formés avec un isomère minoritaire (rapport 80/20), difficilement séparable. La réaction permet d'obtenir d'excellents rendements (90 % en moyenne) en un temps court d'1 heure et dans des conditions douces (température ambiante). Par ailleurs, en plus du groupement protecteur GP = Bn, la méthodologie a montré de bons résultats avec les GP = Me, Allyl et Trityl.

Afin de diversifier d'avantage la méthode, nous avons souhaité tester des dérivés oxindoles avec des groupements électroattracteurs différents. Un dérivé oxindole **6p** (ci-contre) diactivé par des groupements éthoxycarboxyle (CO₂Et), mis en réaction selon les conditions opératoires précédentes, n'a cependant pas permis d'obtenir le cyclopentène spirooxindole cible. L'allényl sulfone polymérise complètement avant même d'initier la réaction d'annélation. Suite à cela, la méthode a été étudiée avec des accepteurs de Michael « hybrides », c'est à dire diactivés par un groupement cyano (CN) et ester (CO₂R). Ces composés seront qualifiés de type cyanoester.



I - 4.2. Extension en série cyanoester

L'utilisation de ce type d'accepteurs de Michael apporte une complexité supplémentaire. En effet comme les deux groupements activateurs sont différents, la réaction devrait conduire à la formation d'un nouveau carbone stéréogène sur les cyclopentènes spirooxindoles, générant ainsi un enjeu de diastéréosélectivité.

La synthèse de ces dérivés oxindoles cyanoester a été réalisée selon le même chemin réactionnel que celui permettant la formation des dérivés oxindoles de type dicyano (Schéma 75). Le composé de départ est un cyano malonate (et non le malononitrile). Il est possible d'obtenir ces dérivés cyanoester sous la forme d'un isomère exclusif de configuration *E* (réaction de Knoevenagel sélective, avec les substrats employés : groupement CO₂R à l'opposé du carbonyle de l'amide. En revanche ils sont sensibles à la lumière (isomérisation

E/Z). C'est pourquoi la dernière étape de leur préparation a été réalisée dans l'obscurité (protection de la verrerie avec du papier aluminium).¹¹⁶

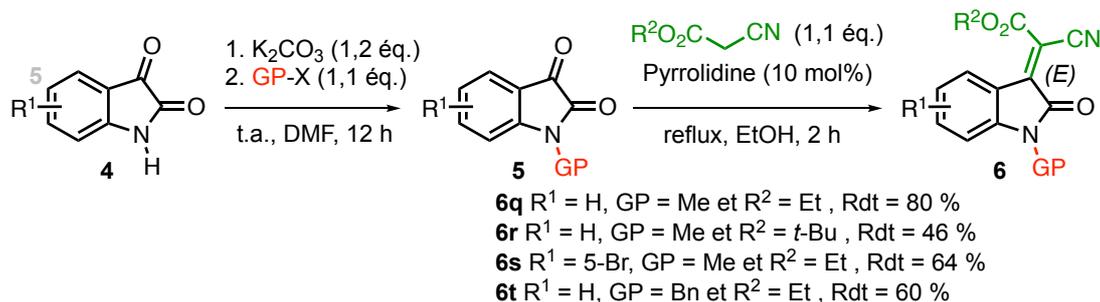


Schéma 75

Quatre dérivés oxindoles cyanoester ont ainsi été préparés, avec des bons rendements globaux (60–80 %). Notons qu'une dégradation partielle du composé comportant un ester de *t*-butyle a été observée lors de la purification sur colonne de gel de silice.

I - 4.2.a. Étude préliminaire

En premier lieu, nous avons engagé le dérivé *N*-méthylé comportant le groupement CO₂Et (**6q**) dans les conditions précédemment optimisées (allényl sulfone *para*-chlorée **3b** avec le sulfinate de sodium adéquat et NMe₃BnCl comme sel d'ammonium dans l'acétonitrile (0,1 M)) et dans l'obscurité (pour éviter une éventuelle isomérisation *in situ* de l'accepteur de Michael). La réaction est encore plus rapide qu'en série dicyano. Elle a conduit aux deux produits **7bq** et **7bq'** (Schéma 76) en 30 minutes, dans un rapport 76/24 et avec un rendement de 84 % (déterminé par RMN ¹H du produit brut en présence d'un étalon interne). La purification sur colonne de gel de silice a conduit à la séparation complète des deux composés avec un rendement global concordant de 85 %.

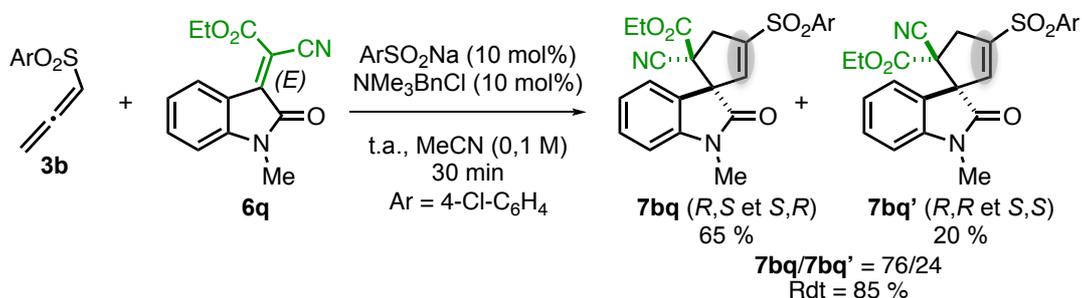


Schéma 76

Une analyse par RMN 2D des échantillons a permis d'identifier ces deux composés comme étant, non pas des isomères de position comme vu précédemment en série dicyano,

¹¹⁶ M. S. Morales-Rios, Y. Mora-Pérez, P. Joseph-Nathan, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1153–1157.

mais des diastéréoisomères. A partir du spectre de RMN 2D HMBC, des taches de corrélation (3J) entre les deux protons diastérotopes du CH₂ (sur le motif cyclopentène) et l'atome de carbone du nitrile ont permis ces attributions. Grâce à un cliché par diffraction des rayons X du composé majoritaire **7bq**, la stéréochimie relative a été déterminée. Pour ce diastéréoisomère, le groupement CO₂Et du cyclopentène est en *trans* par rapport à la fonction amide du motif oxindole (Image 3). Nous lui avons ainsi attribué la stéréochimie (*R,S* et *S,R*, mélange racémique). Nous n'avons pas réussi à obtenir de cliché pour le diastéréoisomère minoritaire **7bq'**. Par déduction, nous lui avons attribué la stéréochimie (*R,R* et *S,S*).

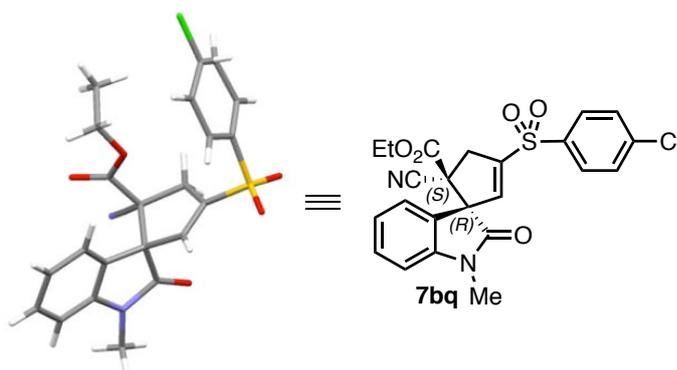
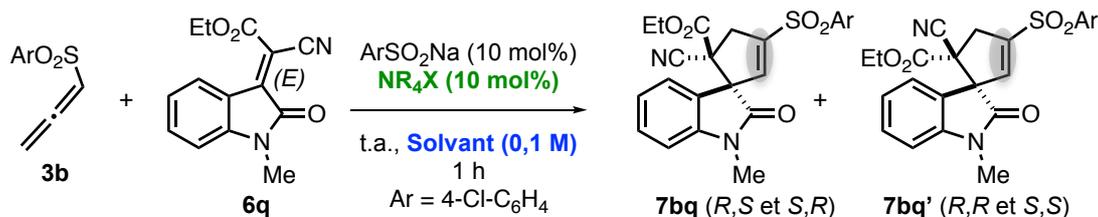


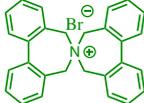
Image 3

Le résultat est très encourageant car la réaction a pu être transposée, sur un premier exemple, à un dérivé cyanoester. La réaction, très rapide (30 min) mène au produit cyclopentène spirooxindole souhaité, sous la forme de deux diastéréoisomères (en rapport 76/24) avec un très bon rendement global de 85 %. Par ailleurs, les deux produits ont été séparés entièrement. Une optimisation de la réaction (screening de sels d'ammonium et solvants), avec pour objectif d'améliorer encore le rendement et éventuellement la diastéréosélectivité, est décrite ci-après.

I - 4.2.b. Optimisation

Le temps de réaction a été fixé à 1 heure et les conditions opératoires invariables utilisées dans cette optimisation sont les mêmes que précédemment (allényl sulfone et sulfinate *para*-chlorés, température ambiante et concentration à 0,1 M). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 8, ci-dessous.



Entrée	NR_4X	Solvant	Ratio 7bq/7bq' ^a	Rdt % ^b (7bq+7bq')
1	NMe_3BnCl	MeCN	76/24	84(85) ^c
2	–	MeCN	67/33	46
3	NBu_4Br	MeCN	66/34	33
4	NMe_3PhCl	MeCN	72/28	45
5		MeCN	68/32	66
6		MeCN	66/34	44
7	NMe_3BnCl	THF	84/16	97(98) ^c
8	NMe_3BnCl	CH_2Cl_2	76/24	85
9	NMe_3BnCl	PhMe	–	0
10	–	THF	79/21	87
11	NMe_3BnCl	MeTHF	82/18	84
12	NMe_3BnCl	DME	80/20	83

^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ^1H du produit brut. ^b Rendement de (7bq+7bq') déterminé par RMN ^1H du produit brut avec Bn_2O choisi comme étalon interne. ^c Entre parenthèses, le rendement de (7bq+7bq') obtenu après purification sur colonne de gel de silice. ^d MeTHF = 2-méthyltétrahydrofurane et DME = 1,2-diméthoxyéthane

Tableau 8

Remarque : L'entrée 1 ayant été réalisée pour la première fois en 30 minutes (étude préliminaire), nous l'avons refaite sur une durée d'1 heure et avons obtenu les mêmes résultats.

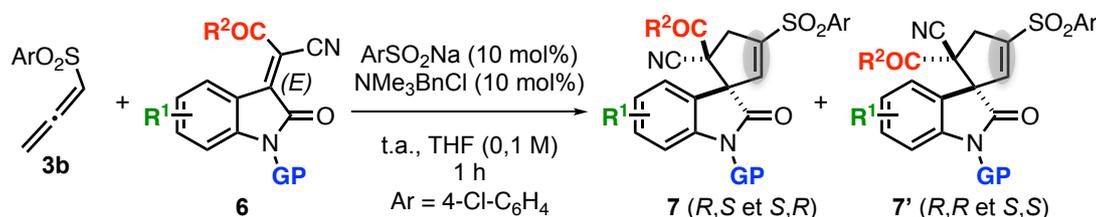
Un screening des sels d'ammonium a d'abord été réalisé (entrées 1–6). Le chlorure de *N*-benzyl(triméthyl)ammonium révèle qu'il est à nouveau le meilleur candidat (rendement le plus élevé de 85 %, entrée 1). Avec les autres sels d'ammonium, des rendements faibles (33–45 %, entrées 3–4 et 6) à modérés (66 %, entrée 5) sont constatés. La meilleure diastéréosélectivité est également allouée à l'utilisation du NMe_3BnCl (76/24). Avec les autres, elle plafonne à 72/28 (entrée 4) et varie peu (jusqu'à 66/34, entrées 3 et 6).

Le test de différents solvants (entrées 7–12) avec le sel NMe_3BnCl a montré que le THF était cette fois le milieu le plus approprié (entrée 7), aussi bien en termes de rendement que de diastéréosélectivité. Les deux diastéréoisomères 7bq et 7bq' sont formés dans un rapport 84/16 et avec un rendement quantitatif (contre 76/24 et 85 % dans MeCN). On notera toutefois que dans ces conditions l'effet catalytique du sel d'ammonium est moins prononcé.

En effet, les composés **7bq** et **7bq'** sont formés avec un excellent rendement de 87 % en son absence (entrée 10). Les réactions réalisées dans d'autres solvants avec une fonction éther (MeTHF et DME, entrée 11–12) ont également de très bons rendements (83–84 %). Cependant, ils n'atteignent pas celui obtenu avec le THF (98 %, entrée 7). Nous avons ensuite procédé à une exemplification à partir de quelques autres dérivés oxindoles, détaillée ci-dessous.

I - 4.2.c. Exemplification

A travers cette exemplification, nous espérons également améliorer la diastéréosélectivité, en introduisant notamment un motif R^2 plus encombrant (pour rappel, rapport 84/16 dans la réaction référence, Tableau 9, entrée 1).



Entrée	R^1	R^2	GP	Ratio 7/7' ^a	Rdt % ^b (7+7')	Rdt % ^c 7	Rdt % ^c 7'
1	H	OEt	Me	84/16	98	82 (7bq)	16 (7bq')
2	H	<i>Ot</i> -Bu	Me	81/19	48 (81) ^d	48 ^f (7br)	0
3	5-Br	OEt	Me	75/25	71	47 (7bs)	12 (7bs')
4	H	OEt	Bn	73/27	61	47 (7bt)	14 (7bt')
5	H	Ph	Me	78/22	55	0	17 (7bu')

^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ^1H du produit brut. ^b Rendement de (**9+10**) obtenu après purification sur colonne de gel de silice. ^c Rendement du diastéréoisomère obtenu, seul, après purification sur colonne de gel de silice. ^d Entre parenthèses, le rendement déterminé par RMN ^1H du produit brut avec Bn_2O choisi comme étalon interne. ^f Cliché par DRX disponible (Image 4).

Tableau 9

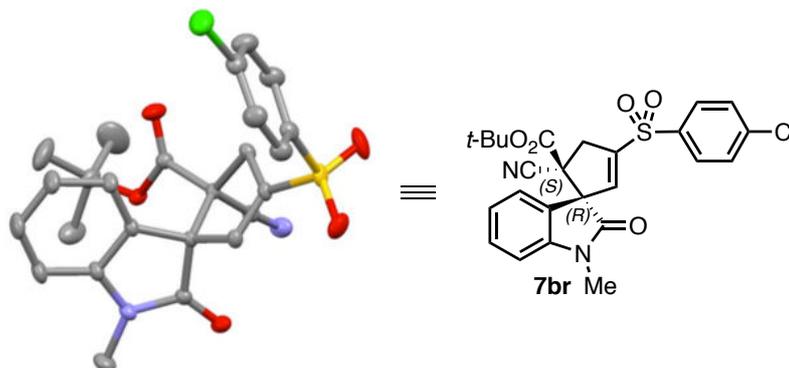
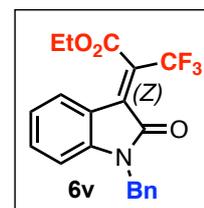


Image 4

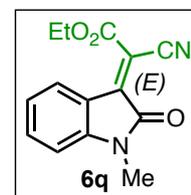
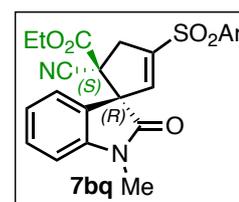
Avec un dérivé oxindole **6r** comportant le groupement *t*-butoxycarbonyl plus encombrant, la réaction est performante (81 % calculé par RMN ¹H), mais malheureusement une dégradation a été observée sur la colonne de gel de silice (entrée 2). Nous avons obtenu un cliché par diffraction des rayons X du diastéréoisomère majoritaire **7br** (Image 4), qui corrobore la structure du diastéréoisomère majoritaire de la réaction de référence (entrée 1). La modification du groupement R² n'a finalement pas eu d'incidence significative sur la diastéréosélectivité. Les entrées 3 et 4 montrent des résultats satisfaisants, avec le dérivé *N*-benzylé **6t**, une séparation complète des deux diastéréoisomères est obtenue (entrée 4). Le test d'un dérivé oxindole comportant une fonction cétone (au lieu d'ester) n'a pas été très concluant, avec le constat d'un spectre RMN ¹H relativement sale (entrée 5). Enfin, les essais avec un dérivé oxindole **6v** comportant les groupements CO₂Et et CF₃ (ci-contre) n'ont pas été concluants. Aucune trace des produits désirés n'a été observée et l'allényl sulfone **3b** disparaît totalement, probablement par le biais d'un processus de polymérisation.



Pour conclure, la réaction développée en série dicyano a été transposée en série cyanoester à travers quelques exemples. Cependant un questionnement sur la provenance de la diastéréosélectivité non totale de la réaction restait en suspens.

I - 4.2.d. Provenance de la diastéréosélectivité

Nous nous sommes d'abord assurés que la diastéréosélectivité observée (84/16) ne résultait pas d'une épimérisation du produit majoritaire **7bq**, conduisant ainsi à la formation de **7bq'**. Nous avons mis le composé majoritaire **7bq** seul dans les conditions opératoires (4-Cl-C₆H₄SO₂Na, NMe₃BnCl, THF, 1 h et obscurité), mais nous n'avons observé aucune évolution. Nous nous sommes ensuite intéressés au réactif de départ **6q** qui est sensible et qui s'isomérise aisément en (*Z*). Différents tests ont été réalisés et sont présentés ci-après.



Un rapide premier essai a été effectué (Test 1, Schéma 77), en plaçant le composé de départ **6q** (*E*) dans les conditions opératoires, sans l'allényl sulfone. Nous avons observé au bout d'une heure, un rapport (*E*)/(*Z*) = 50/50 des deux diastéréoisomères. Le composé de départ s'isomérise donc dans le milieu réactionnel. En revanche, cette distribution

diastéréoisomérique de l'alcène **6q** (50/50), est différente de celle des produits **7bq** et **7bq'** (84/16). A première vue, le lien direct entre les deux valeurs n'est pas établi.

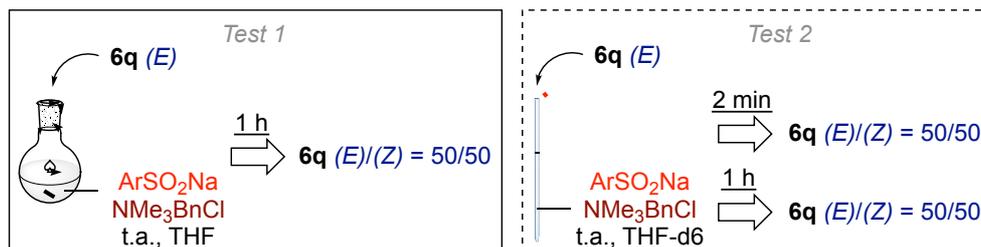


Schéma 77

Un suivi beaucoup plus précis, dans un tube de RMN, a ensuite été réalisé (Test 2, Schéma 77). Une visualisation de l'isomérisation de **6q** en fonction du temps, dans les conditions opératoires (dans le THF-d6) a été possible. Cette analyse montre une isomérisation extrêmement rapide du composé **6q**. En 2 minutes seulement, un rapport (E)/(Z) = 50/50 est obtenu et ce ratio ne varie pas pendant toute la durée du test (1 h). Nous avons également complété cette étude avec deux expériences de contrôle (non illustrées). Un premier test réalisé en présence du composé de départ **6q** et de NMe₃BnCl (sans sulfinate), ne montre pas d'isomérisation durant toute la durée du test (1 h). En revanche, le deuxième, effectué avec le réactif de départ **6q** et le sulfinate 4-Cl-C₆H₄SO₂Na, révèle une isomérisation en rapport 50/50 dès la deuxième minute. Le sulfinate est bien responsable de l'isomérisation et pourrait agir comme mentionné sur le Schéma 78. L'attaque nucléophile du sulfinate sur le dérivé oxindole formerait un intermédiaire de type énolate, avec une suppression de la stéréochimie de départ (Z) ou (E). Puis la libération du sulfinate générerait ensuite l'alcène de configuration (Z) ou (E). L'isomérisation s'équilibrerait en atteignant le rapport 50/50.

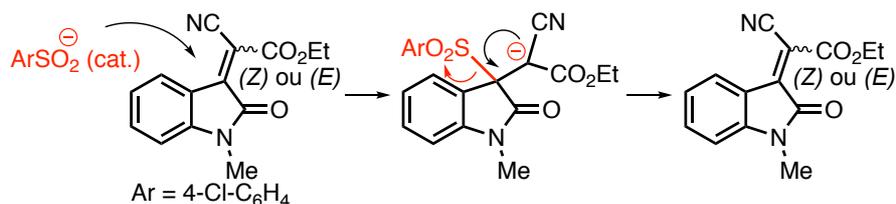


Schéma 78

Ensuite, nous avons mis le composé **6q** dans les conditions opératoires, en ballon, pendant 10 min (pour être certains d'atteindre le ratio 50/50) puis nous avons ajouté l'allényl sulfone afin de réaliser la réaction d'annélation (Schéma 79). Une analyse RMN ¹H d'un prélèvement effectué après 1 h de réaction a révélé un résultat similaire à la réaction réalisée en « one-pot » (ratio diastéréoisomérique 84/16, calculé avec les protons des CH₂ du cyclopentène).

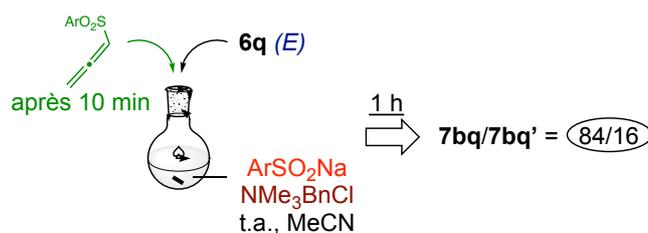


Schéma 79

En conclusion, la diastéréosélectivité observée à l'issue de la réaction d'annélation ne provient pas de l'isomérisation antérieure du réactif de départ **6q**, puisque le rapport 50/50 n'est pas retrouvé (84/16). Mais elle proviendrait d'une induction asymétrique qui n'est pas totale. Il est à noter qu'il aurait été intéressant de réaliser la manipulation avec un composé de départ qui ne s'isomériserait pas dans le milieu, mais cela nous est impossible (isomérisation induite par le sulfinate).

La partie consacrée aux mécanismes réactionnels empruntés pour la formation des différents types de cyclopentènes spirooxindoles en série dicyano et cyanoester est détaillée ci-après.

I - 5. Proposition de cycles catalytiques

Si nous nous intéressons uniquement aux structures formées à l'issue de la réaction, nous constatons qu'elles sont de deux types (Schéma 80). Dans le cas des dérivés oxindoles de type dicyano ($R^1 = CN$), la réaction permet la formation, en plus de la structure envisagée (**A**) majoritaire, une structure inattendue (**B**) minoritaire. En revanche, en série cyanoester ($R^1 = CO_2R^2$), le processus conduit uniquement à des architectures de type **A** sous la forme de deux diastéréoisomères (2 centres stéréogènes).

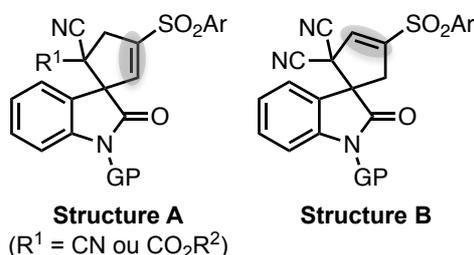


Schéma 80

I - 5.1. Cyclopentène spirooxindole A

La formation du cyclopentène spirooxindole **A** est interprétée par le cycle catalytique 1, ci-dessous (Schéma 81). Pour rappel, la paire d'ions est essentielle puisqu'elle permet, pour $R^2=CN$, la formation des cyclopentènes spirooxindoles avec un rendement de 81 % et lorsque le sel d'ammonium n'est pas présent, la réaction n'aboutit qu'à un rendement de 19 % (valeurs de rendement mesurées RMN, voir Tableau 5 page 65). Cependant, quand $R^2=CO_2R^3$, l'effet est fortement diminué avec des rendements avec et sans ammonium respectivement de 97 et 87 % (par RMN, voir Tableau 8, page 74).

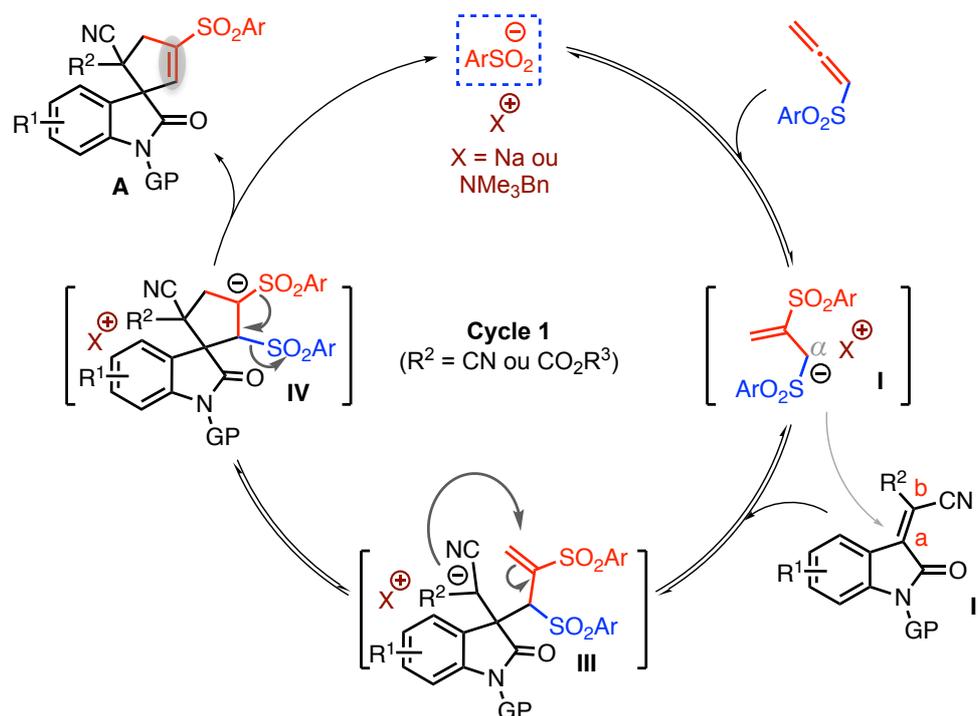


Schéma 81

Le cycle 1 obéit à un processus classique d'annélation (3+2), catalysé par les ions sulfinate. Il débute par l'activation de l'allényl sulfone par l'ion sulfinate, générant l'anion allyl sulfone **I**. Celui-ci s'additionne, selon un processus-1,4, sur l'atome de carbone **a** du dérivé oxindole, par le biais de sa position *alpha* (chargée négativement). Une addition nucléophile intramoléculaire subséquente (composé **III**) conduit au composé spiro **IV**. Le produit final **A** est obtenu après élimination du sulfinate. Pour expliquer la diastéréosélectivité observée en série cyanoester ($R^2 = CO_2R^3$), nous avons deux possibilités. La première est une addition nucléophile de l'anion **I** sur le composé **II** dont l'un des deux isomères E et Z réagirait plus rapidement que l'autre. Une cyclisation subséquente (passage de **III** à **IV**) considérée comme concertée, imposerait alors la stéréosélectivité observée. La deuxième

possibilité, que nous avons retenue, est une cyclisation stéréosélective se déroulant lors du passage de **III** en **IV**. L'origine de la formation des composés **7bq** et **7bq'** pourrait s'illustrer à travers le Schéma 82, ci-dessous.

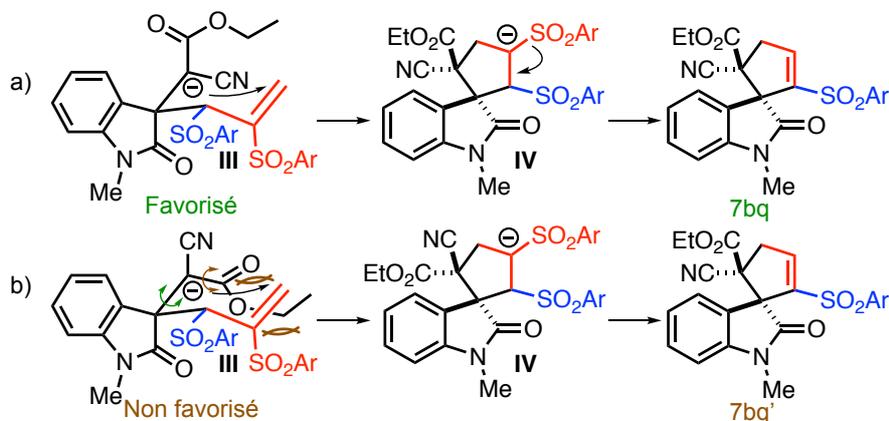


Schéma 82

Dans le cas a), le groupement nitrile, situé sous le plan de la double liaison, ne provoque pas de gênes stériques lors la création de la liaison C-C. Ce cas de figure, favorable, aboutit donc au composé **7bq** majoritaire. Le produit minoritaire **7bq'** serait lui formé lorsque le groupement ester se retrouve sous le plan de la double liaison, produisant alors de fortes gênes stériques avec le groupement SO_2Ar (en rouge) lors de la création de la liaison C-C.

I - 5.2. Cyclopentène spirooxindole B

Comprendre l'origine de la formation de ce composé inattendu a été plus complexe. Nous avons envisagé trois options : (i) une isomérisation partielle du cyclopentène spirooxindole **A** en **B** (présence de protons acides) dans les conditions opératoires, (ii) une prototropie intermédiaire, au cours du cycle catalytique 1 à partir de l'intermédiaire **III** et (iii) un chemin réactionnel complètement différent.

Selon l'option (i), une isomérisation induite par les ions sulfonates a été envisagée. Le composé **7be** (type **A**) a alors été mis dans les conditions opératoires pendant 72 heures. Mais nous avons retrouvé le produit tel quel, sans aucune isomérisation (Schéma 83). Nous avons par la suite testé différentes bases (DBU, *t*-BuOK et acétate de sodium) et avons obtenus le même résultat (pas d'évolution).

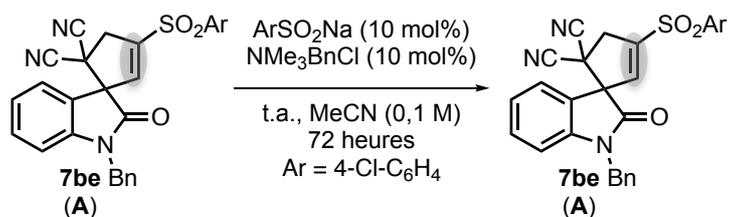


Schéma 83

Selon l'option (ii), une isomérisation induite par une prototropie au sein du composé anionique spiro intermédiaire **IV** (au cours du cycle 1, Schéma 81) a également été envisagée.¹¹⁷ Mais si nous dessinons les deux cas possibles de transfert de proton, nous constatons que les produits intermédiaires mènent à des produits différents de l'isomère **B** (Schéma 84).

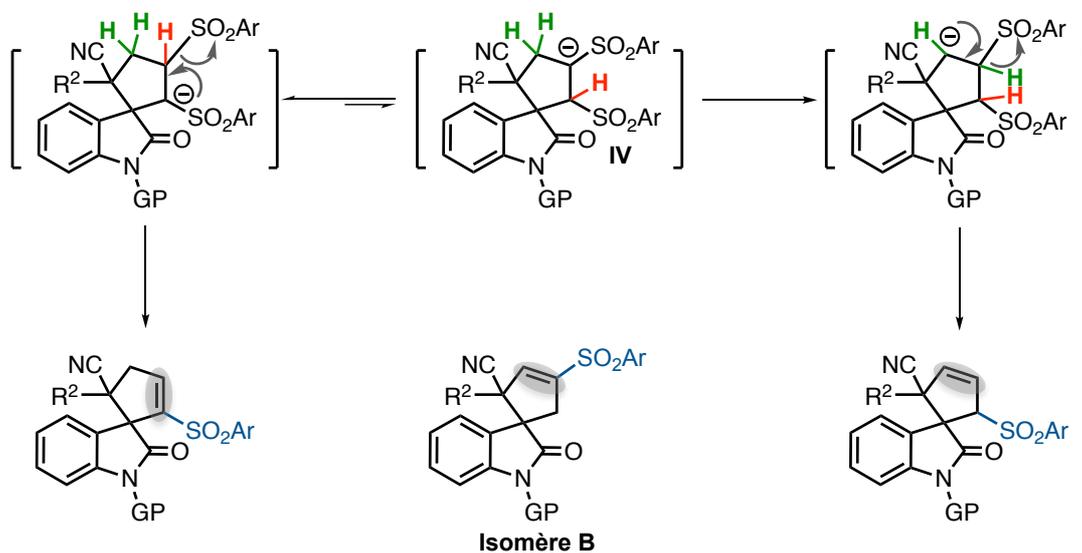


Schéma 84

Selon le cas (iii), un nouveau cycle catalytique menant au composé **B** a finalement été proposé (cycle 2, Schéma 85). Le cycle 2 fait intervenir une réactivité de la position *gamma* de l'anion allyl sulfone intermédiaire **I** (d'après les formes limites de résonance) et une réactivité commune du carbone **a** du dérivé oxindole **II**. Nous savons que la réactivité de l'atome de carbone *gamma* est rare. A notre connaissance, elle n'a été mentionnée que dans une seule publication.¹¹⁸

¹¹⁷ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.
¹¹⁸ F. Hu, X. Guan, M. Shi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790.

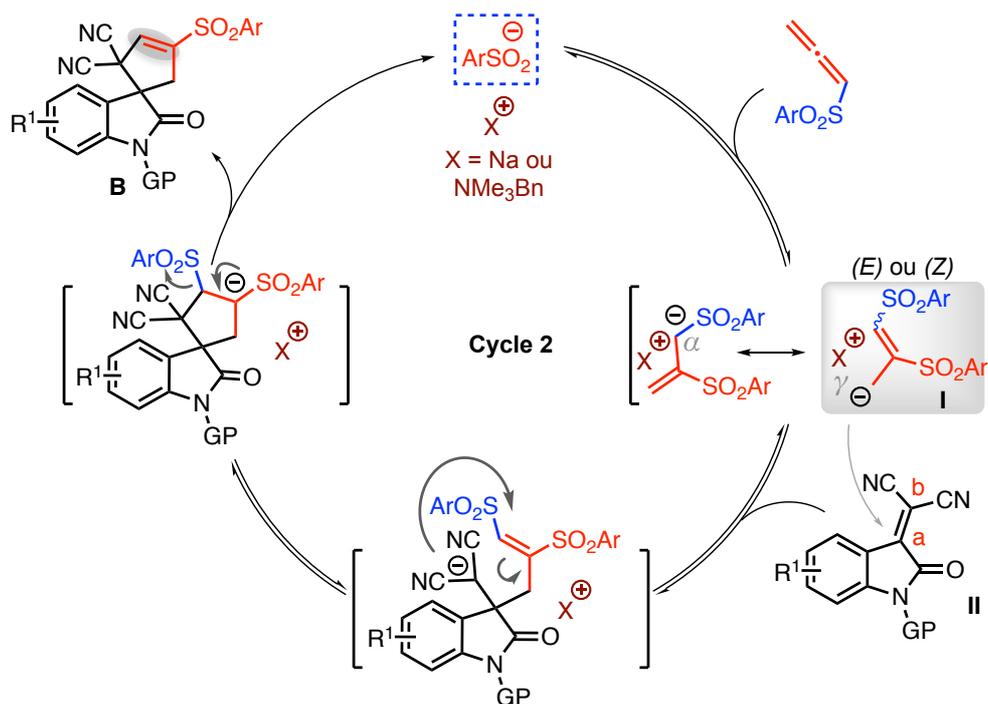


Schéma 85

Nous ne pouvons pas écarter pour autant l'alternative, illustrée à travers le cycle 3 (Schéma 86). Ce mécanisme fait intervenir la réactivité habituelle du centre carboné *alpha* de l'anion allyl sulfone intermédiaire I, avec celle de l'atome de carbone **b** du dérivé oxindole II. Ce type de réactivité (implication de l'atome de carbone **b**) est rencontrée dans la bibliographie sur des dérivés où l'atome de carbone **a** est moins activé (mono activation par un ester), mais il n'a jamais observé avec des composés dicyano.¹¹⁹ Par ailleurs, lors de précédentes manipulations, nous avons observé, dans le cas où le groupement protecteur GP de l'atome d'azote est un acétyle (électroattracteur), une formation équimolaire des isomères **A** et **B**. Cette observation pourrait s'expliquer par une réactivité compétitive entre les atomes de carbone électrophiles **a** et **b** (ce dernier étant alors relativement activé du fait de la présence de l'acétyle).

¹¹⁹ S. Xu, C. Li, X. Jia, J. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11161–11169.

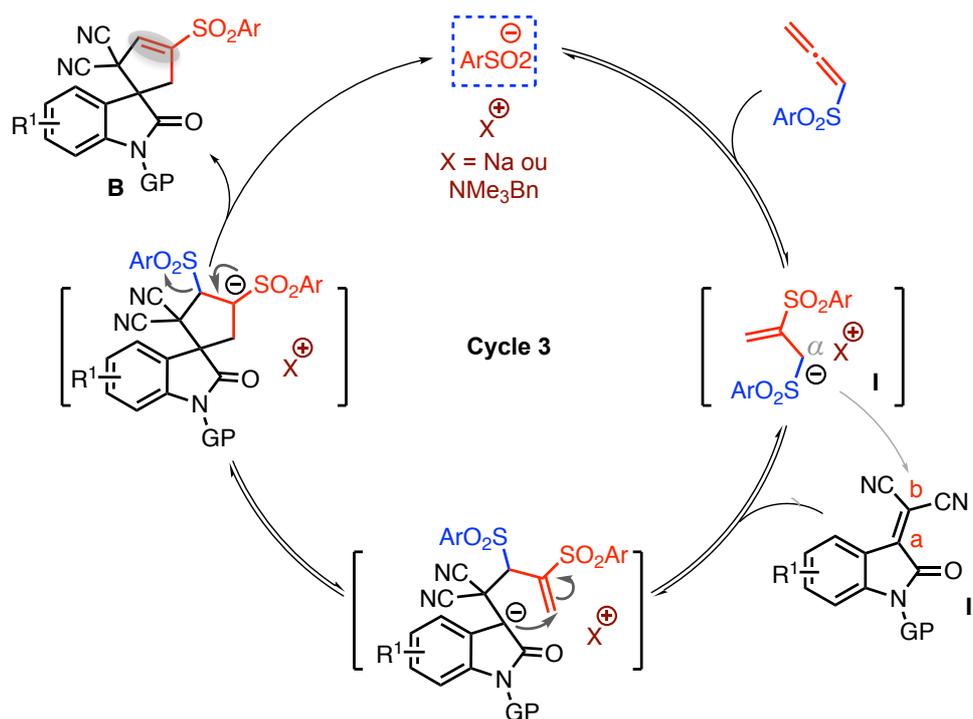


Schéma 86

Pour conclure, la formation du cyclopentène spirooxindole **A**, qui était attendu, a été naturellement attribuée au cycle catalytique 1. En revanche, comprendre l'origine de la formation du cyclopentène spirooxindole minoritaire **B**, a été plus complexe. Elle ne s'explique pas comme nous l'avions pensé au début par une isomérisation du produit **A** en **B**, ni par une prototropie intermédiaire au cours du cycle 1. Un cycle catalytique différent qui implique une réactivité anionique du carbone *gamma* de l'anion allyl sulfone serait mis en jeu. Cependant, comme nous venons de le voir, nous envisageons aussi un mécanisme passant par le cycle 3 pour la formation de **B**, il est même possible que les deux cycles catalytiques 2 et 3 soient en compétition.

I - 6. Conclusion

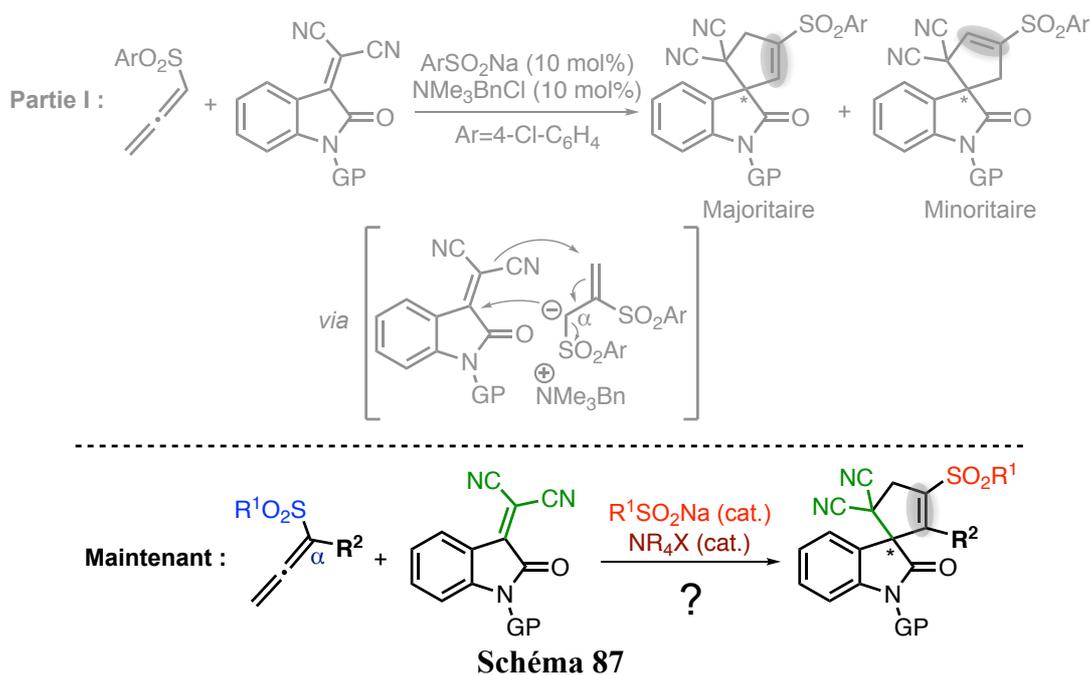
En conclusion, nous avons développé, à travers l'utilisation d'une paire d'ions sulfinate/ammonium, une méthode inédite de préparation de cyclopentènes spirooxindoles à partir de dérivés oxindoles et d'allényl sulfones non substituées. La réaction contribue à la formation du cyclopentène spirooxindole attendu **A**, selon un cycle catalytique que nous avons anticipé (cycle 1, Schéma 81). Un isomère de position minoritaire **B** (80/20), inséparable, est également formé, selon un tout nouveau chemin réactionnel (cycle 2, Schéma 85), avec tout de même une petite réserve quant à son implication dans la formation de **B**

(présence d'un autre cycle catalytique cohérent (cycle 3, Schéma 86)). La méthodologie mène à d'excellents rendements (90 %) en un temps court d'une heure et dans des conditions douces (température ambiante). De plus, elle est facile à mettre en œuvre (utilisation d'un pousse-seringue dispensable). En souhaitant étendre la méthodologie à quelques dérivés oxindoles cyanoester, une version diastéréosélective de la réaction a également été développée.

Le développement de la méthodologie, à partir d'allényl sulfones *alpha* substituées, est traité dans la partie II, ci-après.

Partie II : Réactivité des allényl sulfones *alpha* substitués

Dans la première Partie du chapitre B (Partie I) dédiée à la présentation de mes résultats de recherche, nous avons développé une réaction d'annélation inédite de type (3+2), à partir d'allényl sulfones parentes et de (dicyanométhylidène)oxindoles (Schéma 87). Le processus est initié par une paire d'ions sulfinate/ammonium, générée *in situ* de manière catalytique à partir d'un sulfinate de sodium (RSO_2Na) et d'un sel d'ammonium quaternaire (NR_4X). Elle conduit efficacement à des cyclopentènes spirooxindoles, sous la forme d'un mélange de deux isomères de position (rapport 80/20 en moyenne).



Nous avons souhaité ensuite étendre la méthodologie à des allényl sulfones *alpha* substitués. Ces substrats sont encore sous-exploités dans les processus activés par les sulfonates.¹²⁰ Si l'on considère que la réaction évolue, selon un mécanisme apparenté à la version précédente, les cyclopentènes spirooxindoles obtenus devraient alors comporter une double liaison carbone-carbone endocyclique totalement substituée. Les résultats de cette étude sont décrits dans cette Partie II.

Nous présenterons, en premier lieu, la préparation des allényl sulfones *alpha* substitués. Nous décrivons ensuite une étude préliminaire que nous avons abordée sur une réaction modèle. Elle a permis de mettre en évidence une réactivité singulière dans cette série. Nous détaillerons successivement les différentes phases d'optimisation, présenterons les

¹²⁰ a) A. Núñez, M. R. Martín, A. Fraile, J. L. G. Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96–106. c) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

étendues et les limites de la réaction développée et proposerons un cycle catalytique pour rationaliser les résultats. Une dernière section sera consacrée au développement d'une version énantiosélective.

II - 1. Préparation des allényl sulfones

L'éventail d'allényl sulfones **3** que nous avons retenu est représenté sur le Schéma 88. Les substituants en position *alpha* sont des groupements alkyle (**3e–h**), benzyle (**3i**), phényle (**3j**) ou des groupements fonctionnalisés (**3k** et **3l**). Certains de ces réactifs étaient en stock au laboratoire, suite aux travaux antérieurs de Thomas Martzel.¹²¹ Les synthèses ont été reproduites pour ceux dont les quantités n'étaient pas suffisantes (allényl sulfones méthylées **3e** et benzylées **3i** notamment).

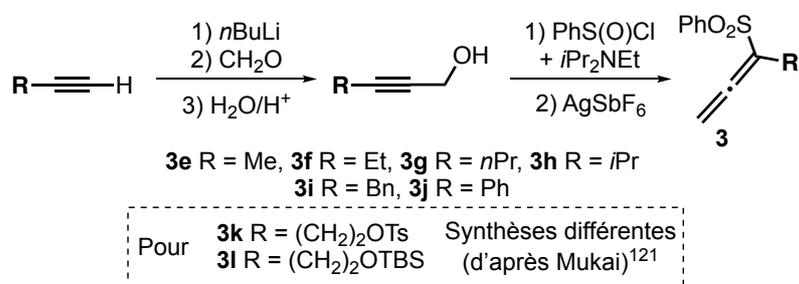


Schéma 88

La préparation des précurseurs qui comportent un substituant simple (Me, Et, *n*Pr, *i*Pr, Bn et Ph) a été réalisée d'une manière identique à celle utilisée pour les allényl sulfones non substituées (Partie I) : formation d'un ester sulfinique à partir du chlorure de sulfinyle et de l'alcool propargylique adéquats, et réarrangement subséquent induit par un sel d'argent. Quand l'alcool de départ n'est pas commercial (R = *i*Pr, Bn, Ph, (CH₂)₂OTBS), ce dernier est préparé par déprotonation de l'alkyne vrai approprié, suivie d'un piégeage de l'alcynure de lithium par le paraformaldéhyde et d'une hydrolyse. L'accès aux composés **3k** et **3l**, plus long en nombre d'étapes, a été conduit en accord avec les travaux précédents du groupe de Mukai.¹²² La méthode implique notamment la chimie du chlorure de sulfényle PhSCl et le réarrangement spontané d'un ester sulfénique de propargyle en allényl sulfoxyde.

Après avoir décrit la synthèse des allényl sulfones *alpha* substituées, nous allons présenter, ci-après, les résultats obtenus durant une première phase exploratoire.

¹²¹ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.

¹²² a) S. Kitagaki, S. Teramoto, C. Mukai, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2549–2552. b) S. Kitagaki, S. Teramoto, Y. Ohta, H. Kobayashi, M. Takabe, C. Mukai, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3687–3694.

II - 2. Étude préliminaire

Pour initier cette étude, nous avons choisi d'utiliser l'allényl sulfone *alpha* méthylée **3e** et le (dicyanométhylidène)oxindole **6e**, *N*-protégé par un groupement benzyle. Les conditions opératoires initiales que nous avons utilisées sont celles définies auparavant, dans la Partie I. La réaction est conduite dans l'acétonitrile (concentration 0,1 M par rapport au dérivé oxindole), à température ambiante et en présence du sel d'ammonium NMe₃BnCl (10 mol%). Il est à noter que le sulfinate introduit est le benzènesulfinate de sodium PhSO₂Na (10 mol%), comme l'impose la nature du motif sulfonyle PhSO₂ de l'allène **3e** (Schéma 89).

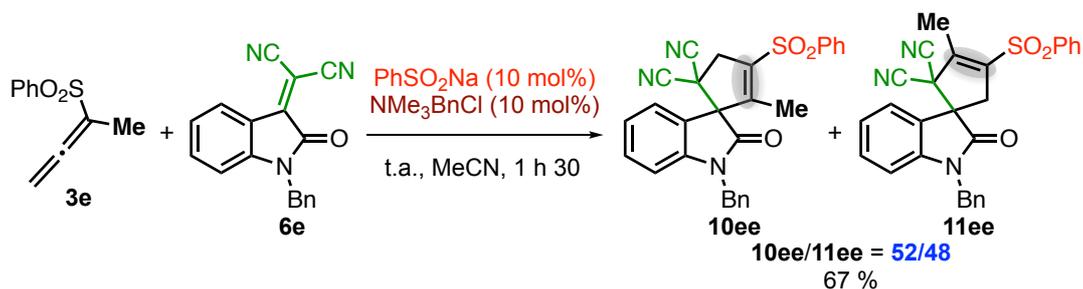


Schéma 89

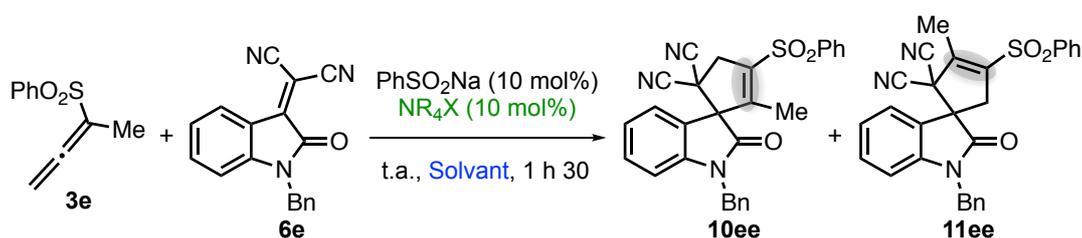
Après 1 h 30 de réaction, une analyse par CCM indique la consommation totale du substrat oxindole **6e**, avec une tâche unique révélée aux UV. Le spectre de RMN ¹H du produit brut montre la formation des deux cyclopentènes spirooxindoles **10ee** et **11ee**. Ces isomères de position sont détectés en même quantité (rapport 52/48), avec un rendement RMN quantitatif (mesuré avec l'étalon interne Bn₂O). Les composés ont été identifiés à partir des signaux des protons diastéréotopes des CH₂ du motif cyclopentène, et par analogie avec les caractéristiques observées avec des structures issues de la réaction réalisée à partir d'allényl sulfones non substituées. Comme attendu avec le profil de la CCM, nous n'avons pas réussi à séparer les deux isomères par chromatographie sur colonne de gel de silice. Nous avons toutefois obtenu ces deux produits purs en mélange équimoléculaire, avec un rendement de 67 %.

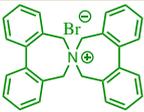
Après cette phase exploratoire, nous avons effectué un screening de différents sels d'ammonium quaternaires et de solvants. Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature du groupement carboné en position *alpha* de l'allényl sulfone. Les résultats correspondants sont décrits ci-après.

II - 3. Études complémentaires

II - 3.1. Variation du sel d'ammonium et du solvant

Pour cette étape d'optimisation, nous avons continué à utiliser l'allène **3e** et le dérivé oxindole **6e**. Le temps de réaction a été fixé, arbitrairement, à 1 h 30. La température est celle de l'air ambiant. L'acétonitrile (0,1 M) a été conservé durant le screening des sels d'ammonium. Les rendements ont été systématiquement calculés à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut, avec l'éther dibenzyle Bn₂O en étalon interne (12 mg introduits en fin de réaction).



Entrée	NR ₄ X	Solvant	Ratio 10ee/11ee ^a	Rdt % ^b (10ee+11ee)
1	NMe ₃ BnCl	MeCN	52/48	100
2	-	MeCN	-	0
3	NBu ₄ Br	MeCN	-	0
4	NBu ₃ BnBr	MeCN	-	0
5	NEt ₃ BnCl	MeCN	54/46	95
6	NMe ₃ PhCl	MeCN	55/45	93
7		MeCN	-	0
8	NBu ₄ Cl	MeCN	52/48	100
9	NBu ₄ I	MeCN	-	0
10	NBu ₄ OAc	MeCN	54/46	55
11	NBu ₄ HSO ₄	MeCN	49/51	67
12	NMe ₃ BnBr	MeCN	-	0
13	NMe ₃ BnCl	THF	-	0
14	NMe ₃ BnCl	Toluène	-	0
15	NMe ₃ BnCl	AcOEt	47/53	45
16	NMe ₃ BnCl	CH ₂ Cl ₂	44/56	71
17	NMe ₃ BnCl	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	-	0

^a Rapport déterminé à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut. ^b Rendement de (**10ee**+**11ee**) déterminé par RMN ¹H du produit brut avec Bn₂O choisi comme étalon interne.

Tableau 10

Pour rappel, la réaction modèle a conduit, en présence du sel d'ammonium NMe₃BnCl, aux deux isomères **10ee** et **11ee** (rapport 52/48) avec un rendement quantitatif (entrée 1). Sans sel d'ammonium, la réaction ne permet pas de former les produits (entrée 2).

Un résultat similaire est observé en présence du bromure de tétrabutylammonium NBu_4Br (entrée 3). L'effet catalytique de NMe_3BnCl , qui avait été mis en évidence en série non substituée, est donc à nouveau observé. Le test de NBu_3BnBr n'a pas été concluant (0 %, entrée 4). Lorsque le motif méthyle (Me) de NMe_3BnCl est remplacé par un éthyle (entrée 5), la réaction fonctionne très bien (95 %), mais sans amélioration de la sélectivité (rapport **10ee/11ee** de 54/46). Un résultat similaire est obtenu avec NMe_3PhCl (substituant phényle au lieu de benzyle, 93 %, rapport 55/45, entrée 6). L'évaluation d'un bromure d'ammonium spiranique en entrée 7 n'a pas été concluante (0 %, entrée 7). L'évaluation de ces différents sels d'ammonium quaternaires fait apparaître deux types de résultats, particulièrement tranchés : le processus est amorcé et les rendements obtenus sont alors quasi quantitatifs (entrées 1, 5 et 6), ou alors il n'y a pas du tout de réaction (entrées 2, 3, 4 et 7). Malgré les diversités structurales des sels d'ammonium utilisés, il se dégage à première vue une tendance selon la nature de l'anion : la présence de l'anion chlorure est bénéfique (entrées 1, 5 et 6), tandis que celle du bromure est néfaste (entrées 2, 3 et 7). Afin de vérifier si l'influence de l'anion était générale, nous avons testé différents sels de tétrabutylammonium NBu_4X commerciaux, avec des anions X variés (entrées 8–11). Nous avons commencé cette étude avec le chlorure de tétrabutylammonium NBu_4Cl (entrée 8). Cet essai a conduit à un résultat identique à celui obtenu auparavant avec le sel d'ammonium de référence NMe_3BnCl (rendement de 100 %, rapport 52/48). En revanche, l'iodure NBu_4I n'est pas adapté (0 %, entrée 9). L'acétate NBu_4OAc et l'hydrogénosulfate NBu_4HSO_4 conduisent à des rendements modérés à bons (55 et 67 % respectivement, entrées 10 et 11), mais aucune évolution significative du rapport isomérique n'est observée. Finalement, aucun produit désiré n'est détecté avec le sel NMe_3BnBr (entrée 12), analogue du sel chloré de référence (entrée 1).

Bien que les chlorures d'ammonium NMe_3BnCl et NBu_4Cl aient montré des aptitudes catalytiques similaires, nous avons conservé le chlorure de triméthylbenzylammonium NMe_3BnCl dans le screening des solvants (entrées 13–17). Ce choix permet de conserver une homogénéité des conditions opératoires avec celles de la Partie I. Le THF et le toluène ne sont absolument pas adaptés (0 %, entrées 13 et 14). En revanche, la réaction a lieu dans l'acétate d'éthyle AcOEt , mais pas de manière optimale (45 %, entrée 15). Le dichlorométhane CH_2Cl_2 permet d'obtenir un meilleur rendement de 71 % (entrée 16). Enfin, l'utilisation de conditions biphasiques liquide/liquide $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ sont rédhibitoires (0 %, entrée 17). Au cours de cette étude, aucune variation significative du rapport isomérique n'a été observée. Par ailleurs, l'acétonitrile reste le solvant le mieux adapté (entrée 1).

Nous avons réalisé quelques essais supplémentaires à des températures différentes (Schéma 90). En présence de NMe_3BnCl (optimal quant au rendement), le chauffage au reflux du solvant (82 °C) a conduit à un rendement légèrement inférieur (77 % contre 100 %) à celui obtenu à température ambiante. On n’observe cependant pas d’évolution significative du rapport isomérique (45/55). Le refroidissement du milieu réactionnel à la température de 5 °C mène à un résultat identique à celui obtenu à température ambiante (rendement de 96 % et un rapport 54/46 contre 100 % et 52/48). En conclusion, ce n’est donc pas en jouant sur la température qu’il est possible d’améliorer la sélectivité du processus.

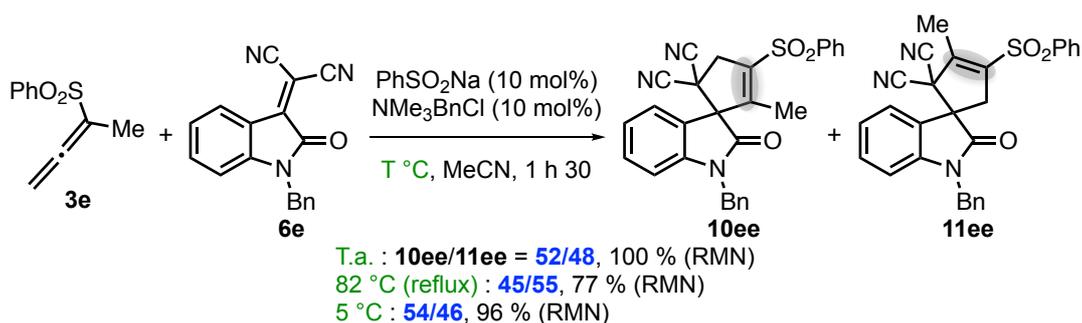


Schéma 90

Cette étude exploratoire a permis de montrer à nouveau que le sel NMe_3BnCl était particulièrement adapté dans l’acétonitrile et que l’effet de la paire d’ions sulfinate/ammonium était très significative dans le processus (pas de réaction en l’absence du sel d’ammonium). Aussi, une influence spectaculaire de la nature de l’anion du sel d’ammonium a été mise en évidence. Les chlorures sont appropriés, tandis que les bromures analogues ne le sont pas.¹²³ Des manipulations complémentaires ont été réalisées afin de comprendre pourquoi l’anion du sel d’ammonium était si déterminant. Il nous a paru pertinent de présenter ces résultats ultérieurement, en préambule de la partie consacrée au mécanisme (voir pages 95–97).

Nous allons présenter ci-après l’étude de la réaction avec la variation de l’allényl sulfone de départ.

II - 3.2. Variation de l’allényl sulfone

Nous avons testé dans les conditions optimales (PhSO_2Na (10 mol%), NMe_3BnCl (10 mol%), MeCN (0,1 M) à t.a.) des allényl sulfones substituées en α par des groupements **R** variés. Les résultats obtenus sont décrits ci-après (Schéma 91). Pour rappel, avec l’allényl

¹²³ En série non substituée, cet effet n’est pas observé. En présence du sel bromé NMe_3BnBr , la réaction fonctionne aussi bien (80 %) qu’en présence du sel analogue chloré (81 %).

sulfone α méthylé **3e** ($R = \text{Me}$), la réaction a conduit à un mélange, non séparable, des deux isomères **10ee** et **11ee** dans un ratio isomérique de **52/48** (**10ee/11ee**). Le rendement après purification sur gel de silice est de 67 %.

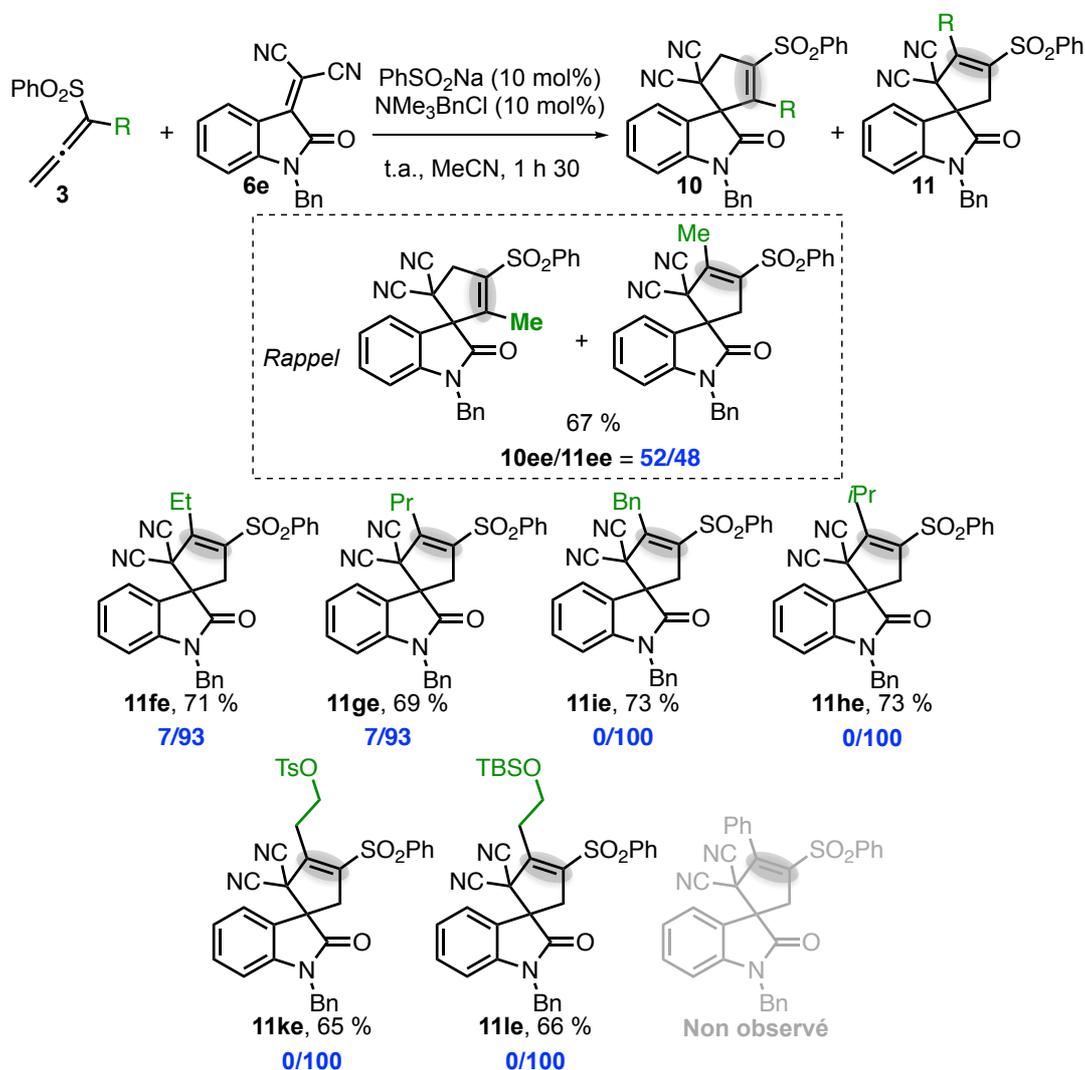


Schéma 91

L'allène **3f**, substitué par un groupement éthyle ($R = \text{Et}$), fournit les deux isomères **10fe** et **11fe** dans un ratio **10fe/11fe = 7/93**. Une purification sur gel de silice a permis d'obtenir le produit **11fe** seul, avec un bon rendement de 71 %. Ce résultat est prometteur car pour la première fois dans cette série nous avons réussi à influencer, de manière très significative, sur la distribution des deux isomères. Nous avons poursuivi avec la mise en réaction de l'allényl sulfone **3g** substituée par une chaîne carbonée plus longue ($R = \text{Pr}$). Le produit **11ge** est formé majoritairement dans un rapport **10ge/11ge = 7/93**. Il est obtenu, après une purification sur gel de silice, avec un rendement de 69 %. L'utilisation de l'allényl sulfone α benzylée **3i** ($R = \text{Bn}$) a montré un excellent résultat. En effet, nous observons sur le spectre de RMN ^1H , la formation exclusive du produit **11ie**. Ce dernier est obtenu avec un bon

rendement de 73 %, au bout d'une heure de réaction. Par ailleurs, un cliché DRX a été obtenu pour ce composé. La structure que nous avons déterminée auparavant à partir des données de RMN ^1H (motif vinyl sulfone adjacent au motif *gem*-dicyano), a ainsi été confirmée (Image 5).

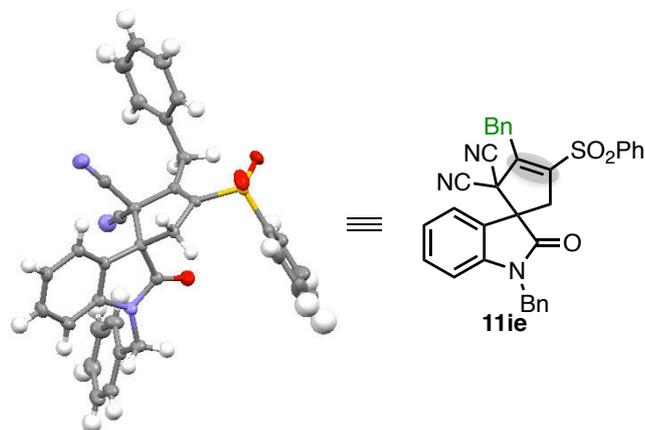


Image 5

Il est à noter qu'un couplage longue distance 5J est observé sur le produit **11ie**, entre un proton du CH_2 exocyclique et du CH_2 du cyclopentène (Schéma 92). Il est connu que ce type de couplage (couplage homoallylique) peut être observé entre deux protons allyliques, lorsque le plan formé par les deux liaisons C-H est perpendiculaire à celui établi par la double liaison.¹²⁴

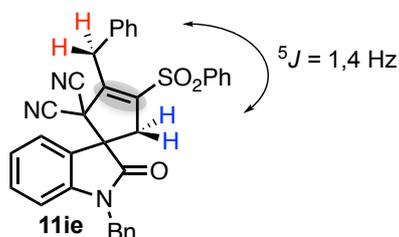


Schéma 92

La formation exclusive de cet isomère a également été observée avec l'utilisation des allényl sulfones **3h**, **3k** et **3l** portant respectivement les groupements isopropyle, $(\text{CH}_2)_2\text{OTs}$ et $(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$ sur l'atome de carbone *alpha*. Les composés **11he**, **11ke** et **11le** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 73, 65 et 66 % après une purification sur gel de silice.

Enfin, la mise en réaction de l'allényl sulfone **3j** avec un phényle ($\text{R} = \text{Ph}$) n'a pas été concluante et les réactifs sont récupérés inchangés. Par ailleurs, aucun bénéfice n'a été observé avec une activation thermique, au reflux de l'acétonitrile (Schéma 91). Cette inertie

¹²⁴

Voir <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/05-hmr-06-4j.htm>, section « 5-HMR-6,5 Homoallylic Coupling 5J », en fin de page.

peut être interprété par une réactivité moindre de l'anion allylique intermédiaire, à cause de la stabilisation par mésomérie avec le substituant aromatique (Schéma 93).

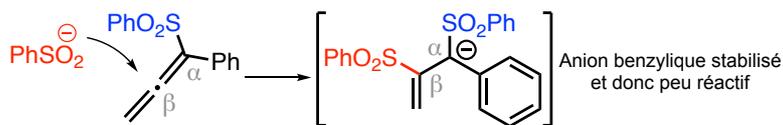
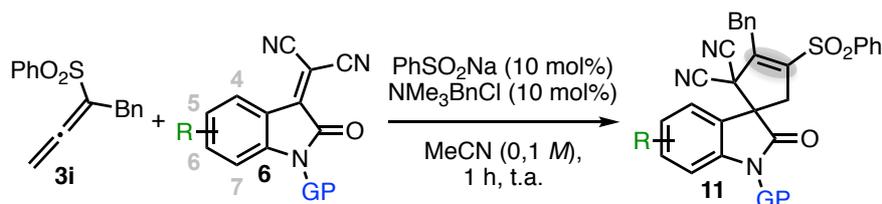


Schéma 93

En conclusion, nous avons montré que la nature du groupement **R** de l'allényl sulfone a une forte influence sur la distribution isomérique des spirooxindoles formés. La mise en réaction d'un allényl sulfone *alpha* méthylée conduit à la formation des deux isomères en quantité égale. Des allényl sulfones *alpha* substitués par des groupement plus encombrant entraînent une forte sélectivité envers le produit **11**. En particulier, la sélectivité est élevée pour **R=Et, Pr**. Elle est totale pour **R=Bn, *i*Pr, (CH₂)₂OTs, (CH₂)₂OTBS**. Le procédé mène donc à une sélectivité inversée, si on la compare avec celle où les allényl sulfones non substitués sont impliqués (respectivement 0/100 contre 80/20). Nous allons maintenant aborder les étendues et limites du procédé, en conservant l'allényl sulfone *alpha*-benzylée **3i** comme substrat et en variant le dérivé oxindole.

II - 4. Étendues et limites

Nous avons repris les conditions optimales mises au point, suite à la phase d'optimisation. Elles impliquent l'utilisation du sulfinate PhSO₂Na (10 mol%) et du sel d'ammonium NMe₃BnCl (10 mol%), dans l'acétonitrile (0,1M) à température ambiante. Le temps de réaction a été fixé à 1 h. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 11. Nous avons engagé dans un premier temps des (dicyanométhylidène)oxindoles *N*-benzylés diversement substitués au niveau du noyau aromatique (entrées 1–9). Nous avons ensuite examiné l'influence du groupement protecteur sur le centre azoté (entrées 10–14).



Entrée	R	GP	Produit	Rdt % 12 ^a
1	H	Bn	11ie	73
2	5-F	Bn	11il	76
3	5-Cl	Bn	11ik	75
4	5-I	Bn	11ih	33 (67) ^b
5	5-OMe	Bn	11im	80
6	5-OCF ₃	Bn	11in	65
7	5-NO ₂	Bn	11io	75
8	5,7-Me	Bn	11iw	70
9	5-Br	Me	11ii	79
10	H	Me	11ia	70
11	H	Allyl	11id	75
12	H	PMB ^c	11ix	71
13	H	Trityl	11ic	75

^a Rendement obtenu après purification sur colonne de gel de silice. ^b Avec l'allène **3k** (substituant (CH₂)₂OTs), produit **11kh**.

^c PMB = *para* méthoxybenzyle.

Tableau 11

La méthodologie tolère la présence d'atomes de fluor et de chlore en position 5 (entrées 2 et 3). Elle permet d'accéder aux molécules cibles avec des bons rendements (76 et 75 %, respectivement). La réaction est moins performante avec l'analogie iodé, pour lequel le rendement n'est que de 33 % (entrée 4). Toutefois, une amélioration significative a été observée avec l'allényl sulfone **3k** portant le substituant (CH₂)₂OTs (rendement de 67 %). La position 5 du *N*-benzyl(dicyanométhylidène)oxindole est adapté à des groupements alkoxy (R = 5-OMe, 5-OCF₃) et des rendements respectivement de 80 et 65 % sont observés (entrées 5 et 6). La substitution par un groupement nitro en position 5 est également possible (rendement de 75 %, entrée 7). Enfin, des groupements méthyle en position 5 et 7 ne posent pas de problème et le cyclopentène spirooxindole **11** est obtenu avec un rendement de 70 % (entrée 8). Finalement, la réaction est aussi applicable à des (dicyanométhylidène)oxindoles *N*-protégés par un groupement méthyle, allyle, *para*-méthoxybenzyle ou trityle (entrées 9–13). La réaction développée est donc utilisable sur des dérivés oxindoles variés (divers substituants sur le noyau aromatique et différents groupements protecteurs de l'atome d'azote). Par ailleurs, la réaction est complètement sélective pour tous les cas : un seul isomère est détecté sur le spectre RMN ¹H du produit brut.

Nous avons observé des limites avec des dérivés oxindoles **6j** et **6y** qui portent respectivement un atome de brome en position 6 et deux atomes de chlore sur les positions 4 et 7 (Schéma 94). Ils ne permettent pas de former les cyclopentènes spirooxindoles attendus. Il est à noter que les deux dérivés oxindoles « mixtes » **6q** et **6v** (diactivés par deux groupements différents). Il est à noter qu'une augmentation de la charge du système catalytique à 25 % (sulfinate et sel d'ammonium) ou un chauffage à reflux n'a pas permis de résoudre cette absence de réactivité.

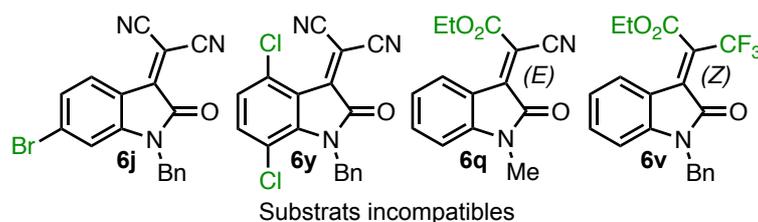


Schéma 94

En conclusion, au cours de ce travail, nous avons réussi à étendre la méthodologie à des allényl sulfones *alpha* substitués sur 20 cas. Nous avons constaté que la nature du groupement R, porté par l'allényl sulfone, avait une forte influence sur la distribution des deux isomères de position (sélectivité totale pour R=Bn, *i*Pr, (CH₂)₂OTs, (CH₂)₂OTBS). Le processus a permis la formation exclusive d'un cyclopentène spirooxindole, avec des bons rendements de l'ordre de 75 %, sur 17 exemples (dont 13 avec R=Bn).

Suite à ce travail d'exemplification, nous allons maintenant aborder la présentation du cycle catalytique en accord avec les résultats obtenus.

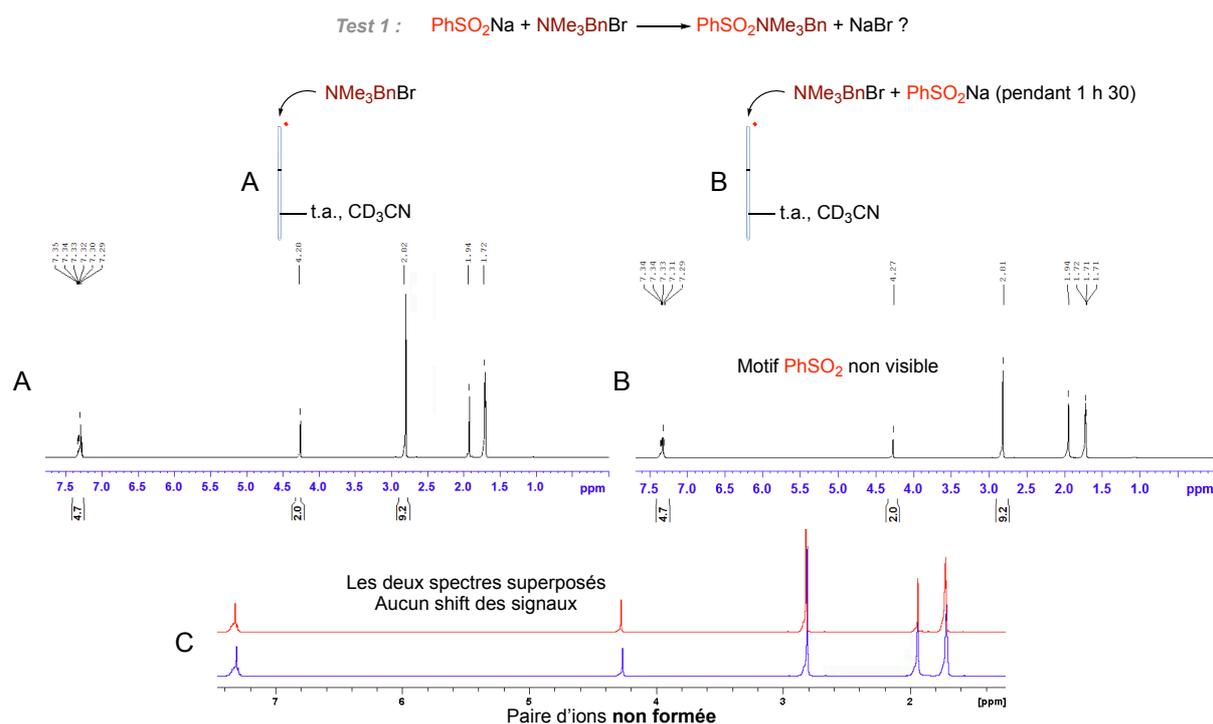
II - 5. Proposition d'un cycle catalytique

Deux éléments essentiels sont apparus au cours de cette étude et doivent être considérés dans la proposition du mécanisme réactionnel. Il s'agit tout d'abord de l'influence spectaculaire de la nature de l'anion du sel d'ammonium utilisé (l'anion chlorure est favorable, tandis que le bromure est à proscrire), puis de l'impact de la nature du groupement carboné de l'allényl sulfone dans la sélectivité du processus (rapport des deux isomères de position qui varie de 50/50 à 100/0).

Pour comprendre la différence de réactivité observée avec les deux sels d'ammonium NMe₃BnCl (formation des cyclopentènes spirooxindoles) et NMe₃BnBr (pas de réaction), nous avons réalisé un couple d'expériences dans un tube de RMN, avec le respect des conditions opératoires de la méthodologie d'annélation que nous avons développée. L'objectif

était de comparer les spectres de RMN ^1H de chaque sel d'ammonium (0,012 mmol) en solution dans CD_3CN (1,2 mL), puis en mélange équimoléculaire avec le benzènesulfinate de sodium PhSO_2Na (0,012 mmol). Nous pensions pouvoir ainsi mettre en évidence, au travers de déplacements de signaux sur les spectres de RMN ^1H , si la paire d'ions sulfinate/ammonium était bien formée dans les deux cas.

Sur le Schéma 95, le spectre A représente le spectre de RMN ^1H du bromure d'ammonium NMe_3BnBr , tandis que le spectre B celui du mélange ($\text{NMe}_3\text{BnBr} + \text{PhSO}_2\text{Na}$), après un temps de contact de 1 h 30.¹²⁵ Le motif PhSO_2 n'est pas visible sur le second spectre. L'absence de signaux de ces protons aromatiques signifie qu'il n'y a pas eu solubilisation du sulfinate dans le CD_3CN , et de surcroît qu'il n'y a eu pas d'échange de cation $\text{Na}^+ \rightarrow ^+\text{NMe}_3\text{Bn}$. Par ailleurs, aucune modification des déplacements chimiques des signaux de l'ammonium n'est détectée entre les deux spectres (voir le spectre C qui les superpose pour une meilleure visualisation). En conclusion de ce premier test avec NMe_3BnBr , nous pouvons dire que la paire d'ions sulfinate/ammonium $\text{PhSO}_2^- ^+\text{NMe}_3\text{Bn}$ n'a pas été formée.



Les spectres obtenus à partir du chlorure NMe_3BnCl sont reproduits ci-après sur le Schéma 96. Le spectre A correspond au spectre de RMN ^1H du sel d'ammonium et le spectre B celui du mélange ($\text{NMe}_3\text{BnCl} + \text{PhSO}_2\text{Na}$), après 1 h 30 d'agitation. Cette fois, on repère les signaux du motif PhSO_2 , mais aussi un shift des signaux de l'ammonium NMe_3Bn . Les

¹²⁵ Il est à noter que le premier signal à 1,72 ppm, présent dans chacun des deux spectres correspond à des traces d'eau présentes dans les ampoules de CD_3CN .

décalages $\Delta\delta$ (en ppm) sont respectivement de 0,07 (CH_3), 0,10 (CH_2) et 0,04 (ArH). Cette modification traduit un environnement proche modifié de l'ammonium. Nous pouvons donc conclure que cette fois, le sulfinate est solubilisé par l'échange de cation $\text{Na}^+ \rightarrow ^+\text{NMe}_3\text{Bn}$. Par ailleurs, les motifs PhSO_2 et NMe_3Bn sont dans un rapport 33/67 (calculé à partir des courbes d'intégrations des protons aromatiques ArH). Ce ratio indique que la solubilisation du sulfinate est partielle (33 %).

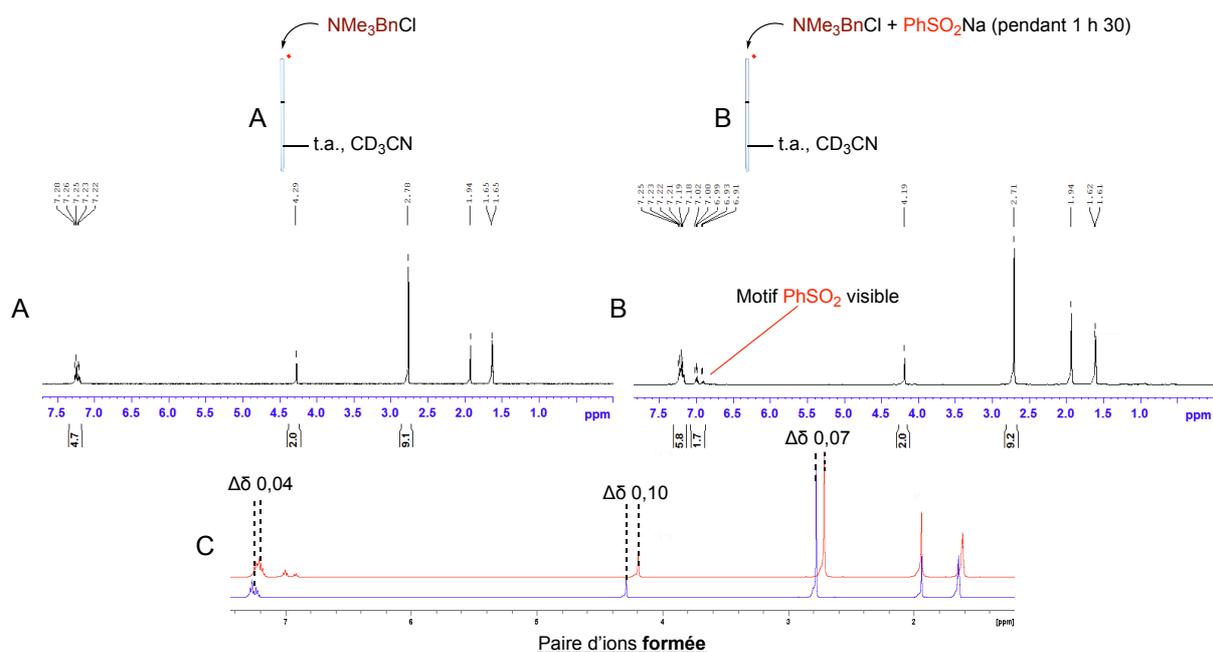


Schéma 96

Avec cette étude par RMN ¹H, nous pouvons conclure que la paire d'ions sulfinate/ammonium n'est probablement pas formée avec le bromure d'ammonium NMe_3BnBr . En revanche, elle serait générée avec le chlorure analogue NMe_3BnCl par le biais d'une métathèse anionique. Cet échange conduit à la solubilisation du sulfinate en milieu organique (acétonitrile) et lui permet de réagir avec l'allényl sulfone de départ. On notera qu'une solubilisation même partielle du sulfinate (33 %) est suffisante pour que la réaction fonctionne, mais cette étape reste cependant essentielle (la réaction ne démarre pas avec le bromure NMe_3BnBr).

Dans un deuxième temps, afin d'élucider le mécanisme impliqué dans la formation privilégiée du cyclopentène spirooxindole **11**, nous avons comparé sa structure avec celles des cyclopentènes spirooxindoles obtenus dans la Partie I avec des allènes sans substituant (Schéma 97). Elle correspond à l'architecture de l'isomère minoritaire **8**. Le cycle 2 proposé

dans la partie précédente nous a alors servi de support sur le mécanisme qui est impliqué maintenant avec les allènes *alpha* substitués.

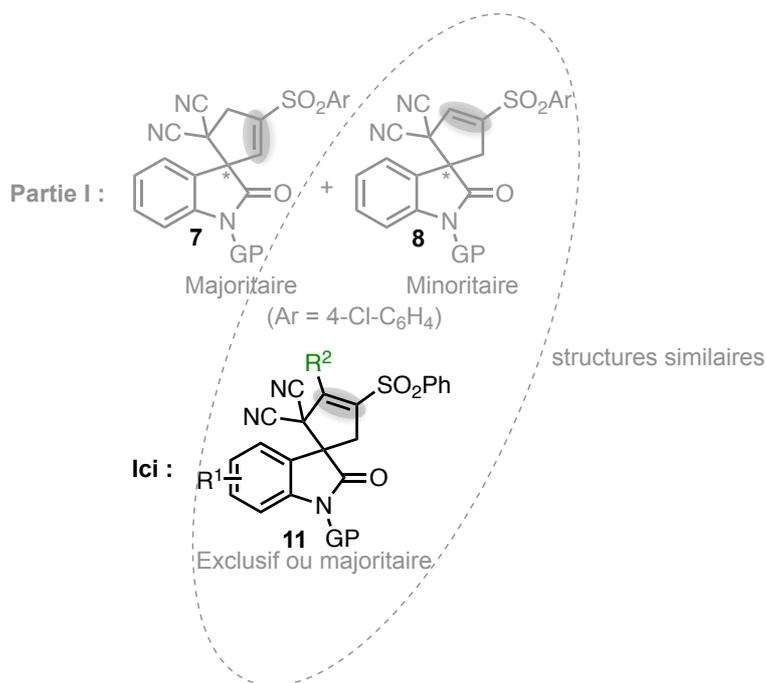


Schéma 97

On peut donc proposer le cycle 4 impliquant une réactivité du carbone *gamma* (pour rappel, la littérature ne recense qu'une seule publication à ce sujet)¹²⁶ et de l'atome de carbone **a** (Schéma 98). La première étape, avant même que le cycle soit amorcé, est la solubilisation du sulfinate grâce à l'échange de cation $\text{Na} \rightarrow \text{NMe}_3\text{Bn}$, alors rendu possible par l'introduction en quantité catalytique du sel d'ammonium NMe_3BnCl (présence de l'anion chlorure Cl^- indispensable).

¹²⁶

F. Hu, X. Guan, M. Shi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790.

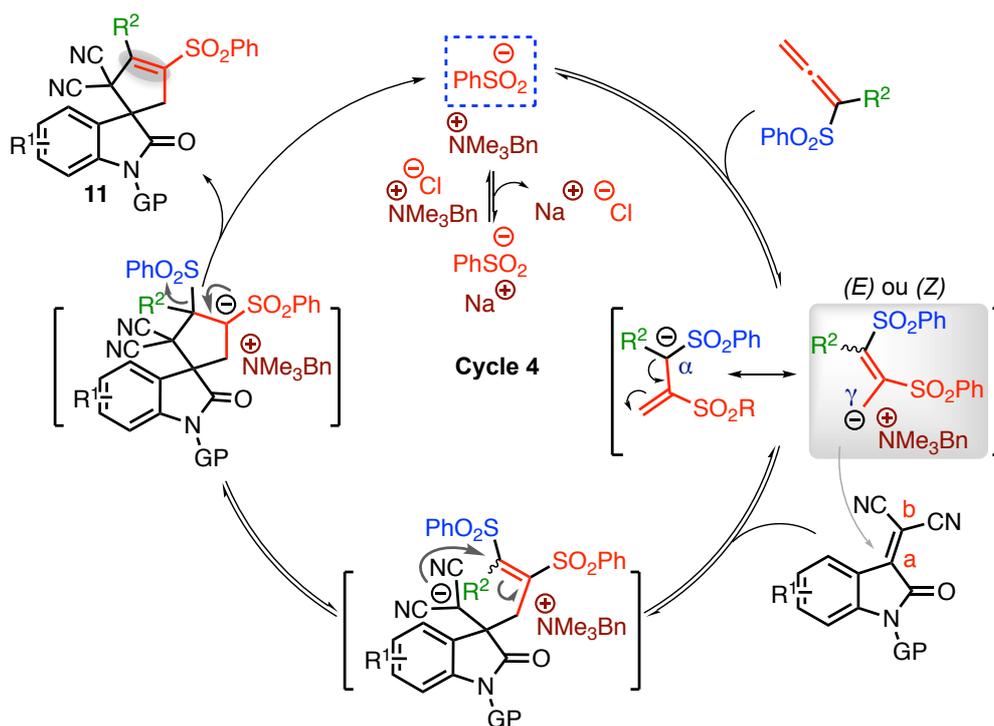


Schéma 98

L'anion allyl sulfone intermédiaire généré est différent que celui issu des allényl sulfones non substitués. En particulier, la position *alpha* est beaucoup plus encombrée du fait de la présence du substituant de l'allényl sulfone R^2 , ce qui empêcherait la réactivité de la charge négative sur ce site. Aussi, l'anion, alors substitué par ce nouveau groupement donneur (alkyle), réagirait par le biais de la forme limite la moins substituée (charge négative sur l'atome de carbone *gamma*). Enfin, les deux étapes successives finales permettant la formation du composé d'intérêt sont respectivement une cyclisation par addition nucléophile et une élimination du sulfinate.

II - 6. Vers une version énantiosélective

La création du cyclopentène spirooxindole exclusif **11** de manière énantiosélective grâce à un sel d'ammonium $*NR_4X$ chiral, a ensuite été envisagée. Pour rappel, les conditions opératoires en version racémique sont l'utilisation du benzènesulfinate de sodium $PhSO_2Na$ (10 mol%), dans l'acétonitrile (0.1M) à température ambiante et pendant 1 h avec l'allényl sulfone *alpha* benzylée **3i** modèle. Pour cette étude nous avons choisi le *N*-benzyl (dicyanométhylidène)oxindole non substitué **6e**, comme réactif de départ. Tout d'abord, nous avons testé plusieurs solvants en présence d'un sel de cinchonidinium commercial (CD)-Anth/Cl (Schéma 99). Ce sel porte une fonction OH libre et un motif 9-anthracénylméthyle

(Anth). Par ailleurs, ce sel contient l’anion chlorure qui s’est montré bénéfique durant le développement de la version racémique. Ce sel est également connu pour donner de bonnes inductions asymétriques,¹²⁷ notamment lors de travaux antérieurs sur les pyrrolines.¹²⁸

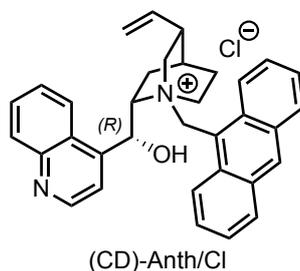
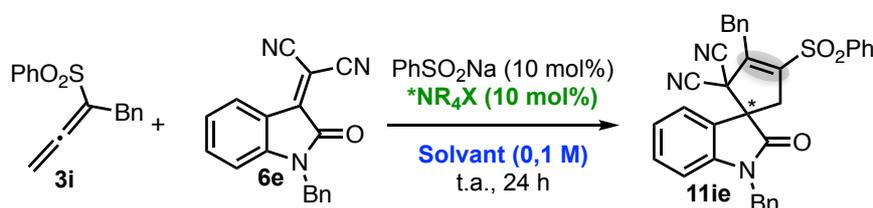


Schéma 99

Les résultats de l’étude sont rassemblés dans le Tableau 12, ci-dessous.



Entrée	*NR ₄ X	Solvant	Rdt ^a	ee
1	(CD)-Anth/Cl	MeCN	0	-
2	(CD)-Anth/Cl	CH ₂ Cl ₂	0	-
3	(CD)-Anth/Cl	THF	0	-
4	(CD)-Anth/Cl	Toluène	0	-
5	(CD)-Anth/Cl	Et ₂ O	0	-
6	(CD)-Anth/Cl	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	-
7	(CD)-Anth/Cl	Toluène/H ₂ O	0	-
8 (7h)	(CD)-Anth/Cl	THF reflux	0	-

^a Rendement de **11ie** déterminé par RMN ¹H du produit brut avec Bn₂O choisi comme étalon interne.

Tableau 12

L’entrée 1 a été réalisée dans l’acétonitrile (solvant de référence en version racémique) mais malheureusement la réaction ne démarre pas et les réactifs sont retrouvés tels quels dans le brut réactionnel. Nous avons essayé le dichlorométhane qui fonctionnait bien en version racémique, mais en vain (entrée 2). Les mêmes résultats sont observés avec le THF, le toluène et Et₂O (entrées 3–5). Deux réactions conduites en milieu biphasique liquide-liquide n’ont elles aussi, pas été concluantes (entrées 6 et 7). Il en est de même pour une tentative dans le THF à reflux (entrée 8).

Nous avons ensuite testé dans le THF, d’autres sels dérivés de divers alcaloïdes du quinquina, que nous avons dans notre librairie. Mais aussi des sels totalement synthétiques

¹²⁷

Revue : S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312–4348.

¹²⁸

T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

comme les sels de Maruoka ou de Shibasaki, dessinés ci-dessous (Schéma 100). Malheureusement, aucune trace du produit **11ie** attendu n'a été détectée pour l'ensemble de ces tests. Suite à cela, nous avons choisi de ne pas poursuivre le développement de la réaction en version énantiosélective.

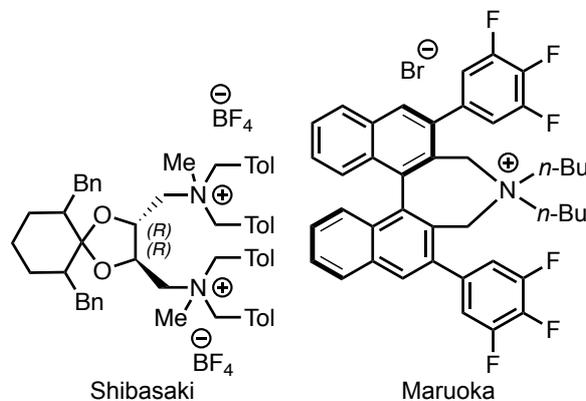


Schéma 100

II - 7. Conclusion

En conclusion, nous avons réussi à étendre notre méthodologie à des allényl sulfones *alpha* substitués. La réaction conduit au bout d'une heure, en présence de l'allényl sulfone *alpha* benzylée, à la formation exclusive d'un cyclopentène spirooxindole, avec de bons rendements (75 %). Il est d'autant plus intéressant que le produit obtenu a une structure similaire au produit minoritaire de la Partie I. Ce composé, non formé d'après le cycle catalytique envisagé au départ (voir Schéma 87), proviendrait d'un cycle catalytique impliquant une réactivité du carbone *gamma* de l'anion allyl sulfone intermédiaire (Cycle 4, Schéma 98). Dans la partie I, il nous a été difficile de spécifier le mécanisme mis en jeu pouvant expliquer la formation du produit minoritaire. Mais dans cette Partie II, l'encombrement stérique accru de la position *alpha* de l'anion allyl sulfone, nous a permis de proposer le mécanisme du produit exclusif. Nous n'avons pas réussi à développer une version énantiosélective de la réaction. En effet, le processus n'est initié pour aucun des essais effectués en présence des sels d'ammonium chiraux que nous avons testés.

Le développement de la méthodologie, à partir d'allényl sulfones *gamma* substitués, sera traité dans la Partie III, ci-après.

Partie III : Réactivité des allényl sulfones *gamma* substitués

Les Parties I et II du chapitre B dédié aux résultats, ont été consacrées, au développement de la méthodologie d'annélation, catalysée par une paire d'ions sulfinat/ammonium avec des (dicyanométhylidène)oxindoles et, respectivement, des allényl sulfones non substitués et *alpha* substitués (Schéma 101). Ils conduisent à l'obtention de cyclopentènes spirooxindoles. Ces deux séries sont complémentaires en termes de régiosélectivité.

Nous allons aborder dans une troisième et dernière partie les résultats de l'étude exploratoire que nous avons entreprise, en fin de thèse, avec des allényl sulfones substitués en *gamma* (Schéma 101). Il faut noter que l'utilisation de ce type d'allényl sulfone dans la chimie médiée par les sulfinates est particulièrement rare.¹²⁹

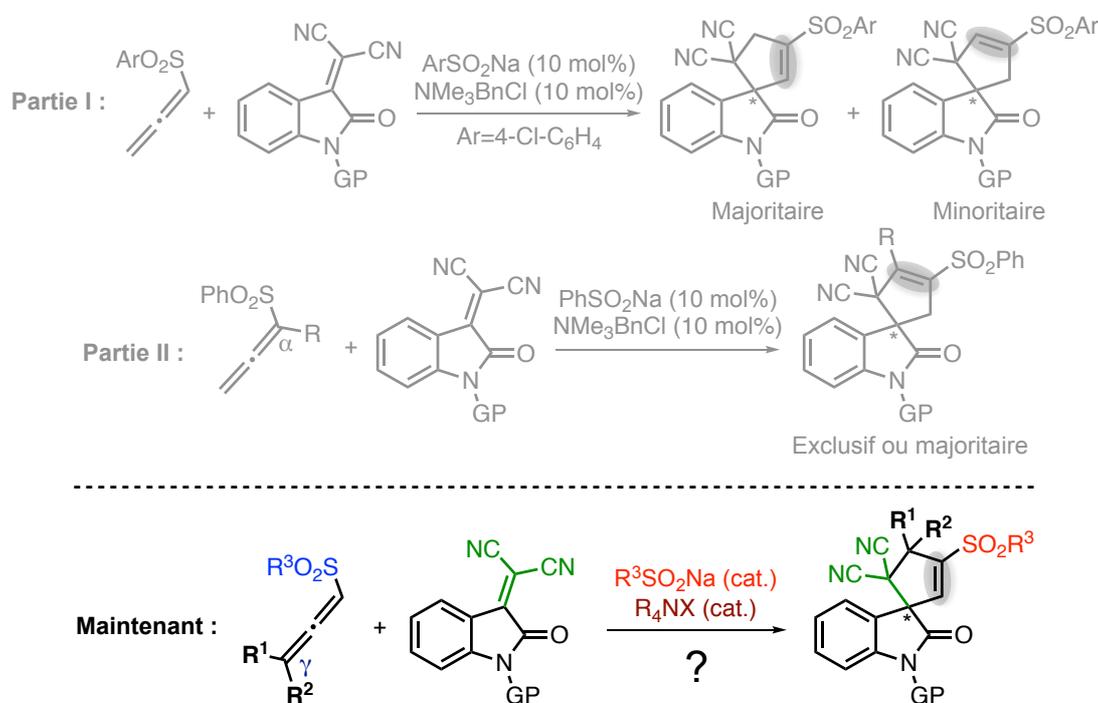


Schéma 101

Si l'on considère le cas d'une allényl sulfone monosubstituée en *gamma* (R^1 ou $R^2 \neq H$), la réaction devrait conduire à des cyclopentènes spirooxindoles qui présentent deux centres stéréogènes, à savoir l'atome de carbone quaternaire de la structure spiranique et un atome de carbone tertiaire porteur du substituant (R^1 ou R^2) de l'allényl sulfone. Ainsi en plus de la question de la régiosélectivité du processus (attaque *alpha* ou *gamma*), s'ajoute un enjeu de diastéréosélectivité. La situation est plus simple, sur le papier, avec une allényl sulfone disubstituée en *gamma* par le même substituant (R^1 et $R^2 \neq H$ et $R^1 = R^2$) car un seul centre

¹²⁹ a) A. Núñez, M. Rosario Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5443–5453. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

stéréogène est formé (l'atome de carbone spiranique). Cependant, il n'y a aucun antécédent à notre connaissance de l'utilisation de ce type d'allényl sulfone en présence d'un sulfinate.

Nous commencerons cette Partie III par la présentation de la synthèse des deux allényl sulfones que nous avons utilisées. Nous poursuivrons avec la validation de la méthodologie en série *gamma* disubstituée. Nous aborderons ensuite une version diastéréosélective dans le cas d'un simple substituant. Enfin, nous proposerons un cycle catalytique et finirons avec une conclusion.

III - 1. Préparation des allényl sulfones

Nous avons utilisé pour cette étude, les allényl sulfones **3m** (*gamma* diméthylée) et **3n** (*gamma* méthylée). Elles ont été synthétisées selon la même méthode de préparation que les Parties I et II précédentes, à partir des alcools propargyliques adéquats commerciaux (Schéma 102). Une première étape en présence du chlorure de benzènesulfinyle PhS(O)Cl et de *N*-diisopropyléthylamine *i*Pr₂NEt permet de former l'ester sulfinique qui conduit, après un réarrangement avec le sel d'argent AgSbF₆, à l'allényl sulfone **3**.

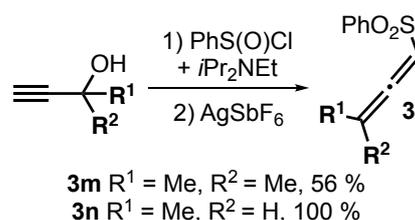


Schéma 102

Le composé **3m** est obtenu avec un rendement de 56 %. L'allényl sulfone **3n** est lui récupéré avec un rendement quantitatif. La première étape fonctionne très bien pour les deux cas (100 %), la deuxième aussi pour **3n** (100 %). Le rendement est plus faible dans le cas de l'allényl sulfone **3m** (56 %).

Les résultats obtenus en série *gamma* disubstituée sont présentés ci-après.

III - 2. Étude en série *gamma* disubstituée

Pour cette étude, nous avons utilisé l'allényl sulfone *gamma* diméthylée **3m**. Nous avons procédé à une première manipulation à partir du *N*-benzyl (dicyanométhylidène)oxindole **6e**, que nous avons déjà utilisé dans nos études exploratoires précédentes. Nous avons repris les conditions opératoires définies dans les séries précédentes. La réaction est conduite en présence du benzènesulfinate de sodium PhSO₂Na (10 mol%) et

du chlorure de benzyl(triméthyl)ammonium NMe_3BnCl (10 mol%), dans l'acétonitrile, à température ambiante (Schéma 103).

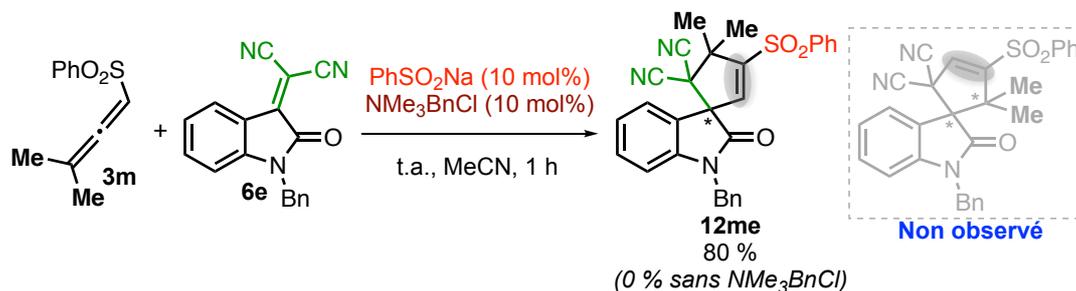


Schéma 103

La consommation totale de **6e** est repérée après une heure de réaction, grâce à une analyse du mélange réactionnel par CCM. Le spectre de RMN ^1H du produit brut obtenu indique la présence d'un unique cyclopentène spirooxindole, pouvant correspondre au composé illustré sur le Schéma 103. En comparant le spectre avec ceux des autres séries, nous identifions le produit comme étant le composé **12me**. Cette structure est similaire à celle des cyclopentènes spirooxindoles formés majoritairement lors de la réaction réalisée à partir des allényl sulfones non substitués (Partie I). La réaction fonctionne très bien puisqu'une purification sur gel de silice a permis d'obtenir le composé **12me** avec un très bon rendement de 80 %. Une manipulation de contrôle a permis de montrer que le sel d'ammonium est primordial dans le bon déroulement de la réaction. En effet, le processus n'est pas initié en son absence.

Ce résultat illustre le premier exemple de réaction avec une allényl sulfone disubstituée en *gamma*, impliquant un processus catalysé par les ions sulfinates. Ce résultat nous a encouragé à engager d'autres (dicyanométhylidène)oxindoles (Schéma 104).

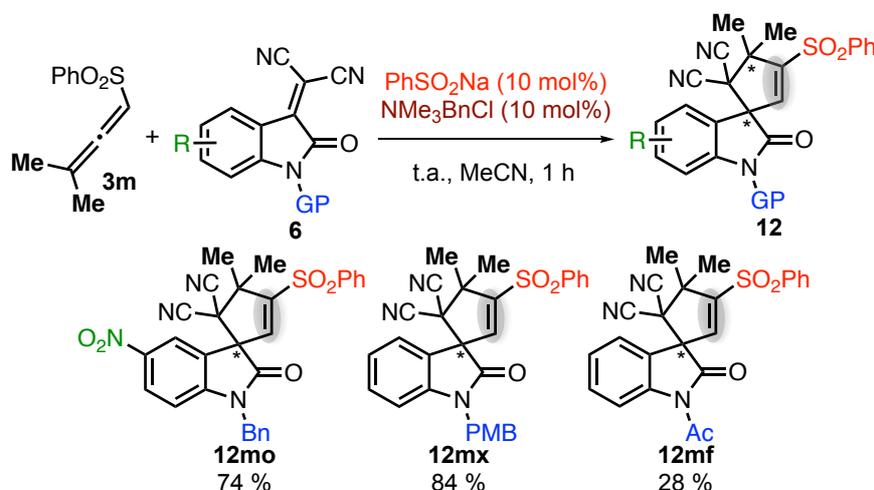


Schéma 104

La réaction tolère bien la présence du groupement nitro NO₂ en position 5 du noyau oxindole. Le composé **12mo** est obtenu avec un bon rendement de 74 % après purification sur colonne de gel de silice. La protection de l'atome d'azote de la fonction amide par le groupement *para*-méthoxybenzyle est parfaitement adaptée puisqu'un très bon rendement de 84 % est obtenu pour le composé **12mx**. En revanche la protection par un groupement acétyle C(O)CH₃ montre un moins bon résultat avec une dégradation du produit lors de la purification sur colonne de gel de silice. Malgré un spectre de RMN ¹H du produit brut relativement propre, le composé **12mf** est récolté avec un rendement médiocre de 28 %. Il est à noter que cet effet avait déjà été observé dans la Partie I, avec des groupements protecteurs Boc et Ac. Nous pouvons donc conclure d'une manière globale que les GP électroattracteurs ne sont pas adaptés à notre méthodologie. En bilan de cette rapide étude exploratoire, la réaction a conduit à la formation d'un unique isomère. Cependant, le travail devra être complété avec des exemples supplémentaires. En particulier la réaction devra être réalisée à partir d'autres dérivés oxindoles et d'autres allènes disubstitués en *gamma* (des allényl sulfones diéthylés ou diphenylés par exemple).

En parallèle, nous avons réalisé des manipulations en série *gamma* mono substituée. Cette approche diastéréosélective est présentée ci-après.

III - 3. Extension en série *gamma* mono substituée

D'après notre résultat précédent, cette extension devrait permettre de former des cyclopentènes spirooxindoles avec un carbone asymétrique supplémentaire, ce qui représente un enjeu diastéréosélectif. Pour la première manipulation, nous avons conservé le *N*-benzyl(dicyano)oxindole **6e** comme partenaire. Nous avons naturellement utilisé les conditions opératoires efficaces avec l'allène *gamma* disubstitué (Schéma 105).

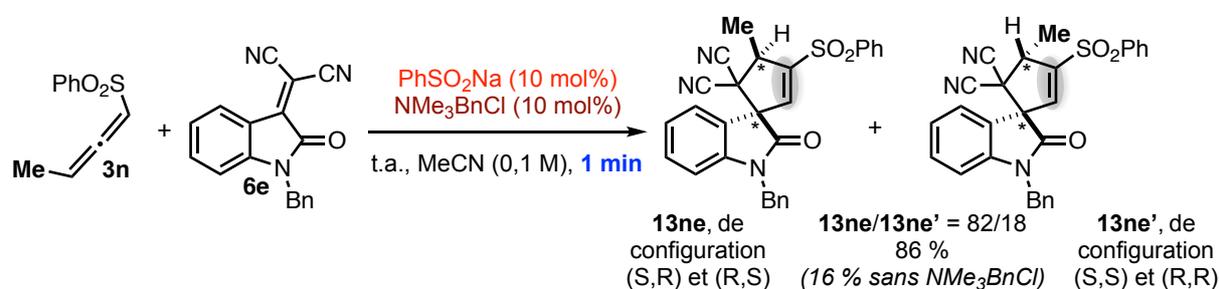


Schéma 105

Une analyse par CCM indique une consommation totale du réactif **6e** dans un délai extrêmement court, au bout d'une minute de réaction seulement. L'analyse par RMN ¹H du

produit brut indique la présence de deux cyclopentènes spirooxindoles (signaux caractéristiques des protons vinyliques et des protons des CH₂ du benzyle détectés pour les deux produits). Une estimation basée sur les intégrations donne un rapport de 82/18. La purification sur colonne de gel de silice a permis une séparation partielle du produit majoritaire **13ne**. Un excellent rendement global de 86 % est obtenu.

Par ailleurs, nous avons réussi à obtenir des monocristaux pour le produit majoritaire **13ne**. Ceci nous a permis de déterminer sa structure et sa stéréochimie relative comme étant (3*S*,6*R*) et (3*R*,6*S*) (**13ne**, Image 6, stéréochimie (3*S*,6*R*) sur le cliché obtenu par DRX). L'analyse approfondie du spectre de RMN 1H du composé minoritaire **13ne'** a permis de conclure qu'il s'agit d'un diastéréoisomère, et non d'un isomère de position. Par déduction, la stéréochimie relative (3*S*,6*S*) et (3*R*,6*R*) a été attribuée au composé **13ne'**. Nous sommes donc en présence d'une réaction diastéréosélective à hauteur de 82/18 en faveur de **13ne**.

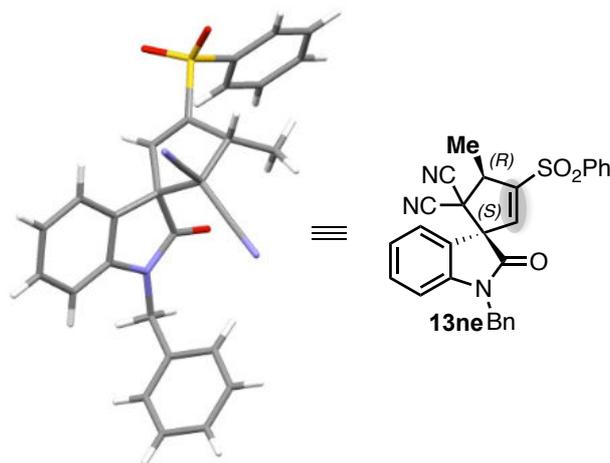
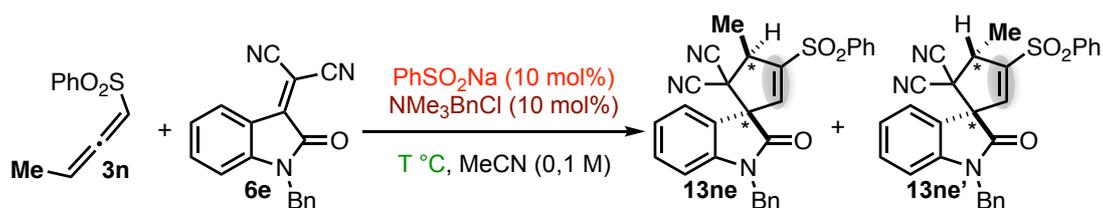


Image 6

Il est à noter que la manipulation réalisée sans sel d'ammonium est peu convaincante (16 % de conversion en 4 h, mesuré par RMN ¹H). L'ammonium est donc encore ici très important. Plusieurs essais à différentes températures ont ensuite été réalisés. Ce paramètre pourrait en effet avoir une influence sur la diastéréosélectivité. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 13.



Entrée	Température (°C)	Temps	Rapport 13ne/13ne' ^a	Rdt % 13ne+13ne' ^b
1	T.a	1 min	82/18	86
2	5	5 min	81/19	80
3	-25	15 min	76/24	79
4	82	20 min	87/13	84
5	82	2 h	87/13	84

^a Rapport calculé à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut. ^b Rendement obtenu après purification sur colonne de gel de silice.

Tableau 13

À 5 °C, une consommation complète de **6e** est observée au bout de 5 minutes seulement et une purification sur gel de silice permet d'obtenir les deux cyclopentènes spirooxindoles en mélange, avec un très bon rendement de 80 %. En revanche aucune évolution de la diastéréosélectivité n'a été observée (ratio 81/19, entrée 2). Une deuxième manipulation à froid, à -25 °C, conduit à la formation des composés avec un rendement de similaire de 79 % en 15 minutes (entrée 3). Nous constatons cette fois une baisse de la diastéréosélectivité. En entrée 4, nous constatons que la mise à reflux de la réaction (82 °C) a été bénéfique. Elle a permis d'améliorer la diastéréosélectivité (87/13) tout en conservant un rendement semblable à celui de la réaction modèle (entrée 1, respectivement 84 et 86 %), en un temps court de 20 minutes. Afin de confirmer cette observation, une deuxième manipulation, sur un temps plus long de 2 heures a été réalisée (entrée 5). Le résultat obtenu est identique.

En conclusion, le meilleur résultat est obtenu à reflux dans l'acétonitrile (entrée 4). Par ailleurs, il semblerait que la diastéréosélectivité de la réaction soit dépendante de la température. Bien que la diastéréosélectivité soit toujours en faveur du produit **13ne**, une augmentation de la température accentue la sélectivité tandis qu'une diminution l'amointrit.

Nous avons ensuite mis en réaction d'autres dérivés oxindoles, les résultats sont illustrés sur le Schéma 106. Les réactions réalisées à reflux (82 °C) selon les conditions optimales précédentes ont toutefois été peu concluantes. En effet, une faible vitesse de réaction a été observée avec les deux (dicyanométhylidène)oxindoles (2xCN). Avec GP=Me, une conversion de seulement 52 % a été mesurée au bout de 3 h, mais avec toutefois un rapport diastéréoisomérique de l'ordre que nous attendions (84/16). Nous avons jugé que

l'amélioration des rendements était notre priorité. C'est pourquoi nous avons refait les réactions à température ambiante.

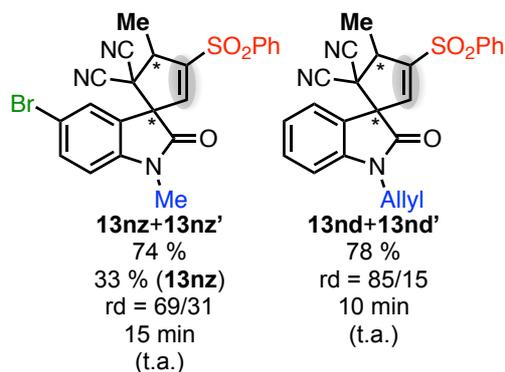


Schéma 106

À température ambiante, le contraste est important avec une réaction finie en seulement 15 minutes et un rendement après purification sur gel de silice de 74 % (avec une séparation partielle du composé **13nz**, menant à un rendement de 33 % en produit pur isolé). En revanche le rapport est moins bon (69/31). Avec **GP = Allyl**, la réaction est complète au bout de 10 minutes et conduit à un rendement de 78 %. Le rapport diastéréoisomérique est de 85/15.

Après la présentation de ces résultats, nous allons aborder ci-après la partie dédiée au mécanisme réactionnel.

III - 4. Proposition d'un cycle catalytique

Les deux études exploratoires de cette Partie III (séries di et mono *gamma* méthylées) se rejoignent finalement avec la formation exclusive d'un seul des deux régioisomères retrouvés dans les Parties I et II. Ce régioisomère est caractérisé par la présence de la double liaison adjacente au carbone spiranique et non au carbone portant les fonctions activantes. Ce type de structure est celle que nous avons envisagée, c'est à dire formé selon un cycle catalytique de Padwa (Cycle 5, Schéma 107).

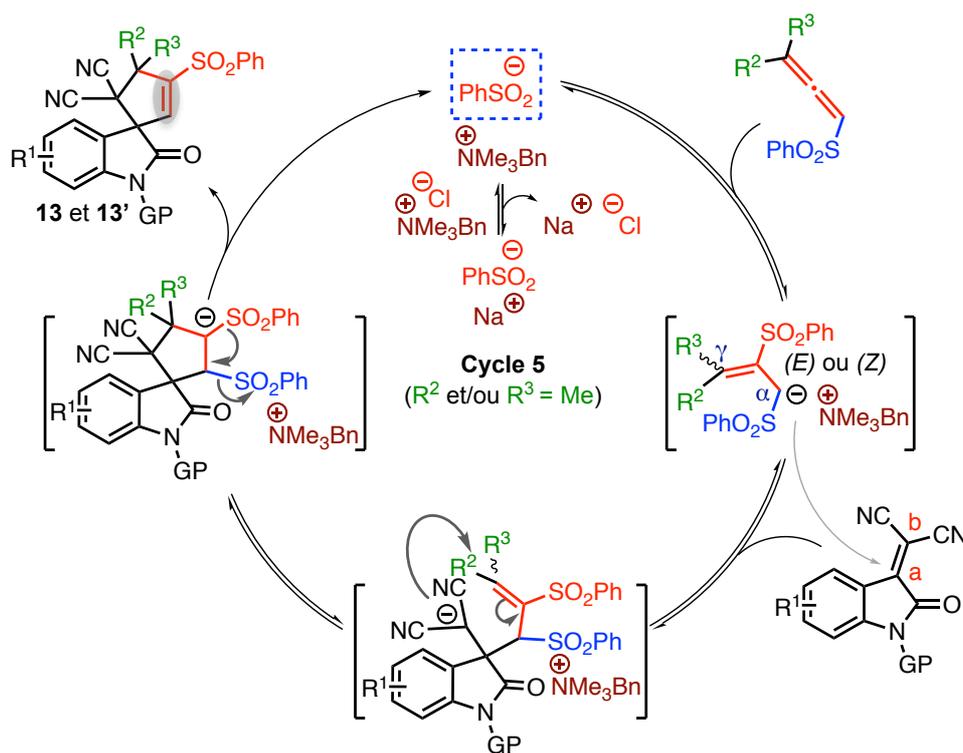


Schéma 107

Pour rappel, le cycle fait intervenir une réactivité commune du carbone *alpha* de l'allényl sulfone intermédiaire et une réactivité usuelle du carbone *a* du (dicyanométhylène)oxindole. La régiosélectivité totale observée pourrait s'expliquer, selon le même raisonnement que dans la Partie II précédente, par le fait que la position *gamma* qui est alors substituée par des groupements R^2 et R^3 donneurs (au moins un méthyle), soit défavorable à la forme limite où l'anion porte la charge sur le carbone *gamma* (déstabilisation de l'anion). Et dans le cas où celui-ci serait quand même formé, l'encombrement stérique provoqué par les groupements R^2 et R^3 pourrait « cacher » la charge négative, et ainsi empêcher la réaction. Pour expliquer la diastéréosélectivité observée en série *gamma* mono méthylée, nous proposons qu'une des faces prochirales de l'alcène est préférée à l'autre lors de la cyclisation.

III - 5. Conclusion

En conclusion, la réaction d'annélation que l'on avait envisagée est également possible en série *gamma* mono et disubstituée, avec une réaction extrêmement avantageuse en série diméthylée puisqu'un unique régioisomère est formé avec de très bons rendements (de l'ordre de 80 % après purifications sur gel de silice), pour un temps de réaction d'une heure, à température ambiante. De plus, le composé formé correspond à celui envisagé au début de

l'étude, il suit le cycle que nous avons pensé au départ (Cycle 5). Il est à noter que nous n'avons pas réalisé de phase optimisation car le résultat préliminaire était excellent. Lorsque la réaction est réalisée en présence d'une allényl sulfone *gamma* monométhylée, elle aboutit à la formation toujours exclusive du même régioisomère, mais en mélange de deux diastéréoisomères dont le ratio est légèrement sensible à la température (il augmente avec la température). Cependant nous avons observé que le chauffage pouvait être néfaste aux rendements, les meilleurs rendements ont été obtenus à température ambiante (74–86 %). Une phase d'optimisation, plus poussée, nous paraît alors indispensable pour cette série *gamma* mono méthylée.

Cette Partie III clôture le Chapitre B dédié aux résultats et discussions de mes travaux de recherche, et plus largement, elle termine le cœur de ce manuscrit. La conclusion générale de cette thèse est présentée ci-après.

Conclusion générale

L'objectif de ces travaux de thèse était d'accéder à des cyclopentènes spirooxindoles, par le biais d'une méthodologie d'annélation organocatalysée de type cycloaddition formelle (3+2). Le système catalytique met en jeu une paire d'ions sulfinate/ammonium $\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$, générée *in situ* à partir d'un sulfinate de sodium RSO_2Na et d'un sel d'ammonium quaternaire NR_4Cl . Les composés de départ sont des allényl sulfones et des (dicyanométhylidène)oxindoles. Le processus est initié par l'activation de l'allényl sulfone par le sulfinate pour générer, de manière catalytique, un anion allyl sulfone. Cette approche s'appuie sur des travaux antérieurs du groupe qui ont fait l'objet de la thèse de Thomas Martzel.¹³⁰

Nous avons choisi d'organiser la présentation des résultats acquis selon la nature de l'allényl sulfone utilisée. La Partie I a été consacrée à l'utilisation d'allényl sulfones non substituées (**a** sur le schéma 108 ci-dessous) et la Partie II à l'emploi d'allényl sulfone *alpha* substituées (**b**). Enfin, la Partie III a été réservée aux allényl sulfones *gamma* substituées (**c**).

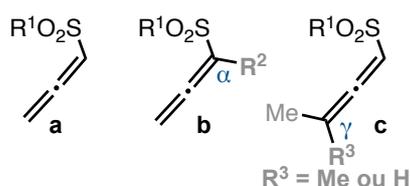


Schéma 108

La Partie I a constitué la première approche du projet, avec la mise en réaction de l'allényl sulfone **3a** avec le *N*-méthyl (dicyanométhylidène)oxindole **6a** en présence de quantités catalytiques (10 mol% chacun) de benzenesulfinate de sodium PhSO_2Na et de bromure de tétrabutylammonium NBu_4Br dans l'acétonitrile. Après 16 h de réaction, deux cyclopentènes spirooxindoles isomères sont formés dans la proportion 87/13. Ils sont isolés avec un très bon rendement de 80 %, mais sans qu'aucune séparation ne soit possible. Ces deux composés diffèrent par la localisation de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ dans le cycle à cinq chaînons. La double liaison est adjacente à l'atome spiranique pour le produit majoritaire, tandis que pour le minoritaire elle est voisine à l'atome de carbone quaternaire liant les deux fonctions nitrile (Schéma 109).

¹³⁰ a) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106. b) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2696–2706. c) T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

Conclusion générale

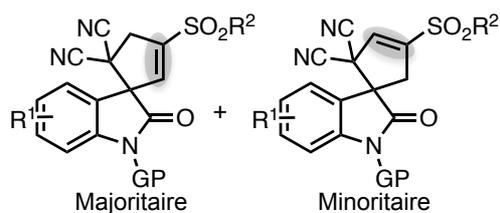


Schéma 109

Une phase d'optimisation, comprenant un screening de différents sels d'ammonium et de solvants, avec par la suite une variation de l'allényl sulfone et du groupement protecteur de l'atome d'azote du dérivé oxindole de départ, nous a permis de trouver des conditions plus efficaces. L'utilisation du chlorure de triméthylbenzylammonium NMe_3BnCl offre une réduction considérable du temps de réaction, pour passer de 16 h à seulement 1 h (Schéma 110). Il est à noter que sans sel d'ammonium, la réaction est peu performante (rendement de 19 % mesuré par RMN ^1H). Ce résultat illustre clairement le bénéfice que peut apporter l'utilisation d'une paire d'ions sulfinates/ammonium. Il montre aussi tout l'intérêt que représente une modulation de la paire d'ions. Par ailleurs, l'utilisation d'une allényl sulfone chlorée ($\text{R}=\text{4-Cl-C}_6\text{H}_4$) améliore les séparations des composés. Dans quelques cas, des séparations partielles conduisant à des échantillons du composé majoritaire seul ont été obtenues. L'utilisation d'un groupement protecteur $\text{GP}=\text{benzyl}$ sur le noyau oxindole est aussi particulièrement adapté. Au total, 12 exemples ont été réalisés, avec des rendements excellents de l'ordre de 90 %.

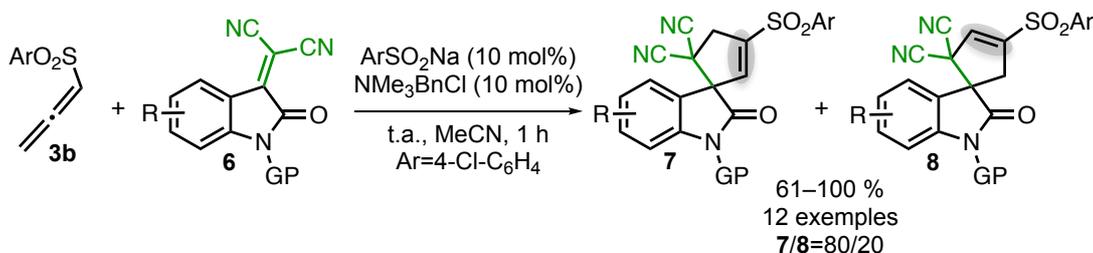


Schéma 110

Une version diastéréosélective a ensuite été développée avec l'utilisation d'un dérivé diactivé par un groupement nitrile et un motif carbonylé. Il conduit à la formation de deux diastéréoisomères (de l'ordre de 80/20). Il est à noter que dans cette série, l'effet paire d'ions est moins prononcé puisque sans sel d'ammonium la réaction fonctionne (46 % mesuré par RMN ^1H). 5 exemples ont été réalisés, avec des séparations relativement aisées (48–98 %, Schéma 111).

Conclusion générale

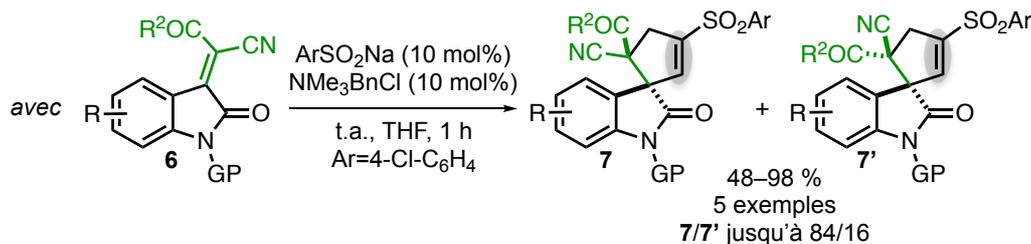


Schéma 111

La deuxième partie (Partie II) a été consacrée à l'extension de la méthodologie avec des allényl sulfones *alpha* substituées (Schéma 112). Un résultat inattendu a été observé avec la réaction préliminaire ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$), réalisée dans les conditions opératoires précédentes avec un temps de réaction de 1 h 30. Deux cyclopentènes spirooxindoles isomères, dont les structures s'apparentent à celles observées dans la partie précédente, sont formés avec un rendement de 67 %, mais en quantité équimolaire (52/48). Au cours de la phase d'optimisation, nous avons montré que l'effet paire d'ions était très prononcé dans cette série. En effet, la réaction n'est pas initiée en l'absence de sel d'ammonium. Nous avons aussi mis en évidence que la nature de l'anion du sel d'ammonium était également déterminant. En particulier, l'introduction de sels bromés (par exemple, NMe_3BnBr) conduit à un échec, avec une réaction non démarrée. Des expériences complémentaires, basées sur un suivi par RMN ^1H , ont permis de rationaliser ce résultat. La paire d'ions sulfinate/ammonium serait formée avec un sel chloré, tandis qu'elle n'aurait pas lieu avec un dérivé bromé.

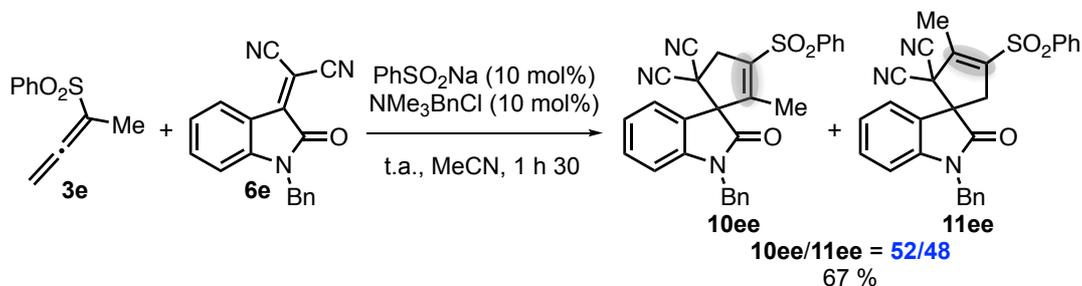


Schéma 112

La nature du groupement R^1 de l'allényl sulfone est un paramètre qui a un fort impact sur la sélectivité de réaction (Schéma 113). Avec des substituants plus encombrés qu'un méthyle ($\text{R}^1 = \text{Et}$, Pr), la sélectivité est déplacée très fortement envers le produit **11**. Elle devient totale pour $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $i\text{Pr}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OTs}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$. En bilan, la réaction a été réalisée avec succès sur 20 exemples, dont 17 montrent la formation exclusive du produit **11**. Nous avons ensuite entrepris le développement de la version énantiosélective en présence de sels d'ammonium quaternaires énantio-purs. Malheureusement, aucune réaction n'a eu lieu avec les différents types de catalyseurs testés.

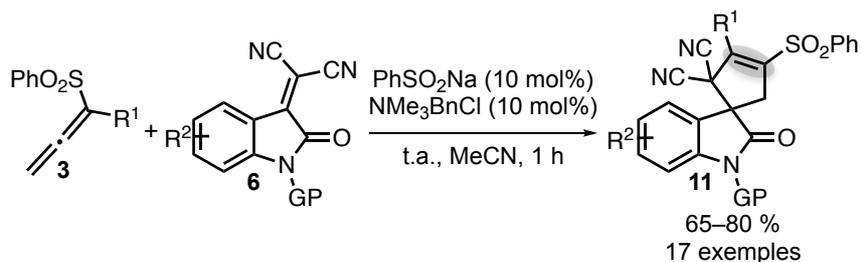


Schéma 113

La Partie III a été dédiée à la mise en réaction d'allényl sulfones *gamma* substitués. Un résultat préliminaire très motivant a été obtenu à partir de l'allényl sulfone *gamma* diméthylée **3m** (Schéma 114). La réaction conduit, dans les conditions opératoires précédentes, à un unique cyclopentène spirooxindole, avec un rendement de 80 %. Sa structure est apparentée à celles des cyclopentènes spirooxindoles obtenus majoritairement dans la Partie I. Le sel d'ammonium est aussi primordial dans cette série, car à nouveau la réaction n'est pas initiée en son absence. La réaction a été réalisée sur 4 exemples, avec des rendements allant de 28 à 84 %. A notre connaissance, cette étude constitue le premier exemple de réaction impliquant une allényl sulfone disubstituée en *gamma* dans un processus catalysé par les ions sulfonates.

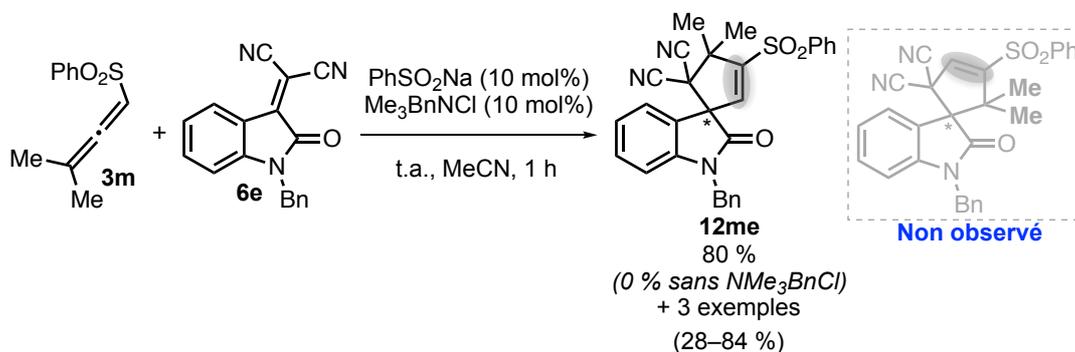


Schéma 114

Quelques manipulations ont été réalisées, en parallèle, en partant d'une allényl sulfone *gamma* mono méthylée **3n**. Cette extension comportait, sur le papier, une complexité supplémentaire avec la création d'un deuxième carbone asymétrique, et la possibilité de formation de diastéréoisomères. Lors de la réaction préliminaire avec la mise en réaction de l'allényl sulfone **3n** en présence du composé **6e**, dans les conditions opératoires usuelles, forme en un temps extrêmement court d'une minute et de manière exclusive, l'un des deux cyclopentène isomère, sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion 82/18. Le rendement est très bon avec 86 % (**13+13'**), obtenu après une purification sur gel de silice. La séparation des produits est très délicate (Schéma 115).

Conclusion générale

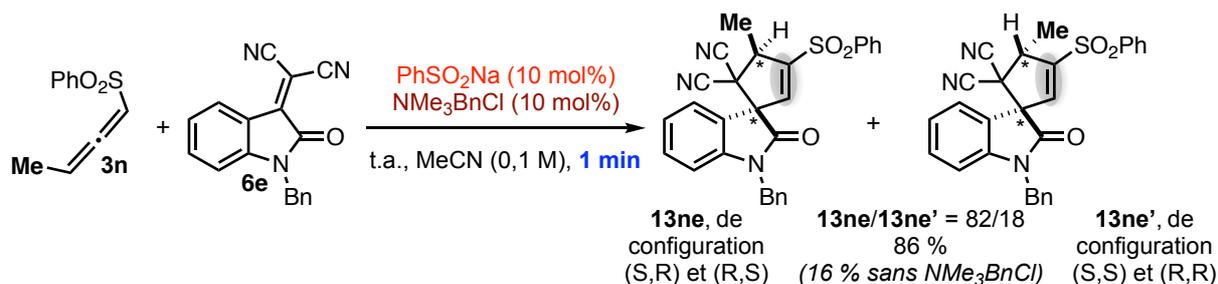


Schéma 115

L'effet de la paire d'ions est prononcé puisque sans sel d'ammonium la réaction est très peu entamée (16 % en 4 h, mesuré par RMN). Après quelques essais à différentes températures, nous avons gardé la température ambiante comme conditions optimales et avons testé deux autres dérivés oxindoles (74–78 %). Les temps de réaction sont légèrement plus élevés (Schéma 116).

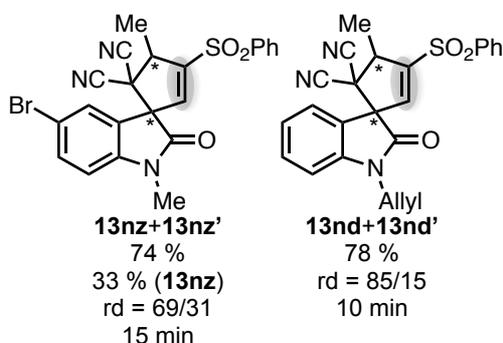
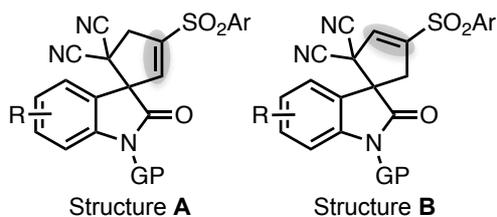


Schéma 116

Il est à noter que cette partie nécessite probablement un travail plus approfondi, avec notamment une phase d'optimisation plus poussée.

Les trois parties qui composent le chapitre B sont cohérentes. Des cyclopentènes spirooxindoles avec des structures apparentées sont formées (type **A** ou **B**), mais avec une sélectivité différente, selon l'allényl sulfone de départ. Les résultats sont regroupés, sous la forme d'un bilan, à travers le Tableau 14. Pour une meilleure facilité de lecture, seules les structures issues de la mise en réaction de (dicyanométhylidène)oxindoles ont été prises en compte.

Conclusion générale



		A	B	A+B
Partie I	<p style="text-align: center;">Ar = 4-Cl-C₆H₄</p>	5 exemples* 48–98 %	-	12 exemples 61–100 % (moyenne de 90 %)
Partie II	<p style="text-align: center;">R = Bn, <i>i</i>Pr, (CH₂)₂OTBS, (CH₂)₂OTs</p>	-	17 exemples 65–80 %	-
Partie III		4 exemples 28–84 %	-	-
		3 exemples 74–86 %	-	-

* Obtenus à partir de dérivés oxindoles diactivés par un nitrile et un groupement carbonyle.

Tableau 14

Les cyclopentènes spirooxindoles de type **A** obtenus majoritairement avec les allényl sulfones parentes (Partie I) et exclusivement avec les *gamma* substitués (Partie III), correspondent aux produits envisagés au départ du projet. Ils sont compatibles avec une réactivité classique de l'atome de carbone en *alpha* de l'anion allyl sulfone intermédiaire. Le cycle catalytique proposé est représenté sur le Schéma 117.

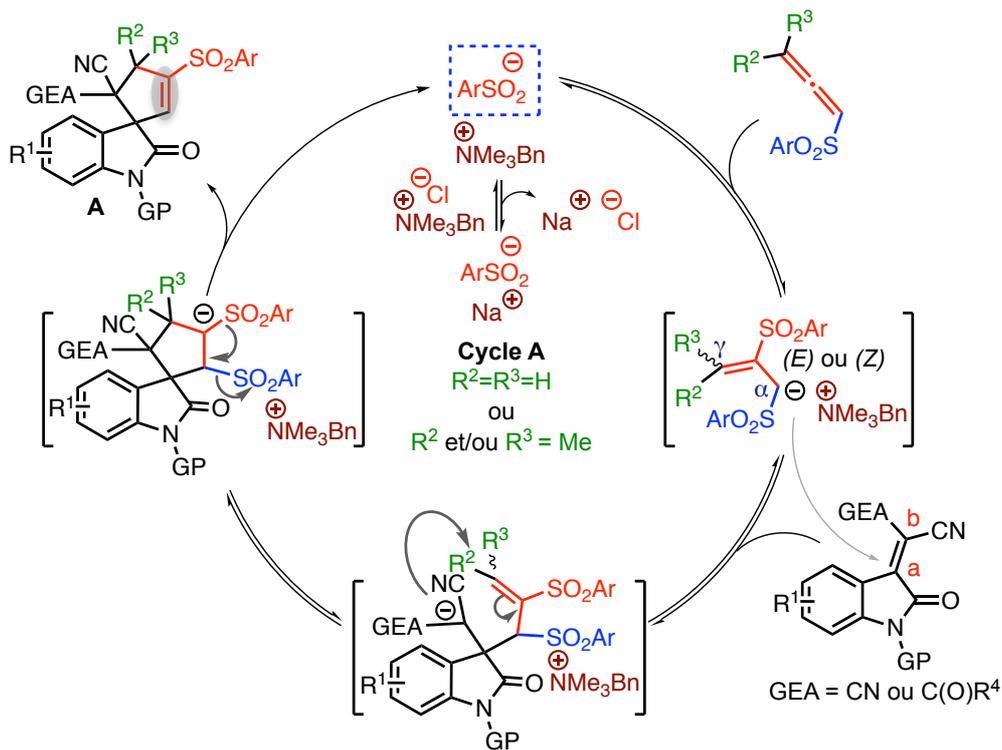


Schéma 117

En revanche, les cyclopentènes spirooxindoles de type **B** (Partie II) correspondraient à une réactivité (peu commune) de l'atome de carbone en *gamma* de l'anion allylique (Schéma 118).

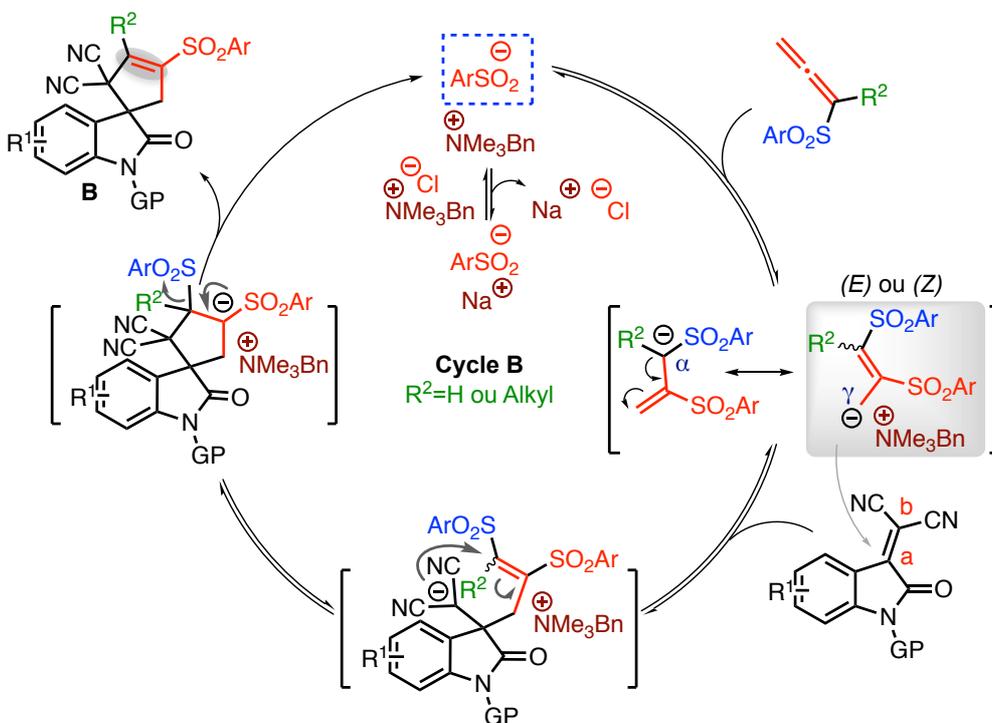


Schéma 118

Conclusion générale

Cette différence observée de sélectivité (**A** ou **B**) serait ainsi liée à l'encombrement des atomes de carbone *alpha* ou *gamma* de l'anion allyl sulfone intermédiaire. Lorsque l'atome de carbone *alpha* est encombré (allényl sulfones *alpha* substitués, Partie II), une régiosélectivité en faveur de **B** est observée (réactivité de l'atome de carbone *gamma*). Dans le cas où l'atome de carbone *gamma* est encombré (Partie III), la formation du composé **A** est favorisée. Dans le cas des allényl sulfones non substituées (Partie I), la formation du composé de type **A** est majoritaire: l'atome de carbone *alpha* n'est alors pas suffisamment encombré pour orienter la réactivité vers l'atome en *gamma*.

Enfin, à travers ces trois parties expérimentales, nous avons montré le bénéfice que pouvez apporter l'utilisation d'une paire d'ions sulfinate/ammonium dans cette chimie des allényl sulfones. En effet, dans l'ensemble, les rendements obtenus sont bien meilleurs avec que sans sel d'ammonium (parfois même, la réaction n'est pas initiée). Cela laisse entrevoir de nombreuses perspectives (nouveaux accepteurs de Michael et autres types d'allènes notamment). Un financement de thèse a été obtenu lors d'un appel à projet du Labex Synorg et permettra donc de poursuivre cette thématique dès octobre 2020.

Experimental part

Experimental part	118
A. Material and general procedures	119
B. Synthesis of precursors	120
B.1. Allenyl sulfones 3	120
B.1.1. Step 1 : Synthesis of sulfinyl chloride 1	120
B.1.2. Step 2 : Synthesis of sulfinic ester 2	121
B.1.3. Step 3 : Synthesis of allenyl sulfones 3	125
B.2. Michael acceptors: oxindoles derivates 6	128
B.2.1. Step 1: Synthesis of N-protected isatin 5	128
B.2.2. Step 2: Synthesis of oxindoles derivates 6	132
C. Synthesis of cyclopentene-spirooxindoles	141
C.1. From unsubstituted allenyl sulfones (cyclopentene-spirooxindoles 7, 8)	141
C.2. From <i>alpha</i> substituted allenyl sulfones	156
C.3. From <i>gamma</i> substituted allenyl sulfones	167
C.3.1. From gamma mono substituted allenyl sulfone 3m	167
C.3.2. From gamma mono substituted allenyl sulfone 3n	169
D. Crystallographic data	172

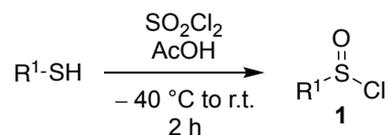
A. Material and general procedures

Dry THF, Et₂O, CH₂Cl₂ and toluene were displayed by a PURESOLV™ machine developed by Innovative Technology Inc. All others reagents and solvents were used as received from commercial sources. Column chromatography was carried out on Merck silica gel Geduran Si 60 (0.040–0.063 nm). Thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 (1.1 mm, Merck) with spot detection under UV light and/or through KMnO₄ oxidation. Melting points (mp) were obtained on an Electrothermal IA9000 capillary apparatus and are uncorrected. NMR spectra were obtained on Bruker Avance 500 or Bruker Avance Neo 600 spectrometers. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm). The chemical shifts are calibrated to TMS (δ H 0.00) or residual proton and carbon resonance of the solvent CDCl₃ (δ H 7.26 and δ C 77.16). ¹⁹F chemical shifts are referred to external CFCl₃. Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used to designate the multiplicity of the signals: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; quint = quintuplet; sext = sextuplet; sept = septuplet; m = multiplet; br = broad; app = apparent and combinations thereof. IR spectra were recorded on an ATR Spectrum One Perkin Elmer. Wavenumbers are quoted in cm⁻¹. HRMS spectra were recorded on a Waters QTOF Micro instrument or a Xevo G2-XS QToF Waters instrument. X-ray diffraction experiments were performed with graphite-monochromatized Mo K α radiation on a Bruker–Nonius Kappa CCD area detector diffractometer.

B. Synthesis of precursors

B.1. Allenyl sulfones 3

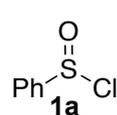
B.1.1. Step 1 : Synthesis of sulfinyl chloride 1



General procedure A:

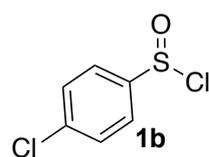
A solution of thiol (1 eq.) and acetic acid (1 eq.) was cooled to -40 °C. Sulfuryl chloride (2.1 eq.) was added dropwise to the frozen mixture, during which time gas evolution began. When the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -40 °C, slowly warmed to room temperature and then stirred for a further 90 minutes. The reaction mixture was then warmed at 35 °C for 25 minutes. The solution was concentrated under reduced pressure (no more than 35 °C because of risks of explosion) to give the desired sulfinyl chloride **1** in quantitative yield. The product was used immediately without purification in step 2.

Benzenesulfinyl chloride (**1a**)¹³¹



According to the *general procedure A*, compound **1a** was obtained from thiophenol (11.3 mL, 111 mmol), sulfuryl chloride (19.0 mL, 233 mmol) and acetic acid (6.35 mL, 111 mmol). Quantitative yield. Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58–7.66 (m, 3H), 7.87–7.89 (m, 2H).

4-Chloro-benzenesulfinyl chloride (**1b**)¹³²

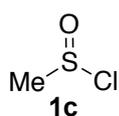


According to the *general procedure A*, compound **1b** was obtained from 4-chloro-thiophenol (5.35 g, 37 mmol), sulfuryl chloride (6.30 mL, 77.7 mmol) and acetic acid (2.10 mL, 37 mmol). Quantitative yield. Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57–7.61 (m, 2H), 7.81–7.84 (m, 2H).

¹³¹ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

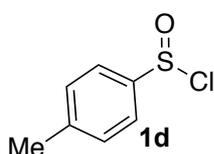
¹³² A. L. Schwan, R. R. Strickler, R. Dunn-Dufault, D. Brillon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1643–1654.

Methanesulfinyl chloride (1c)¹³³



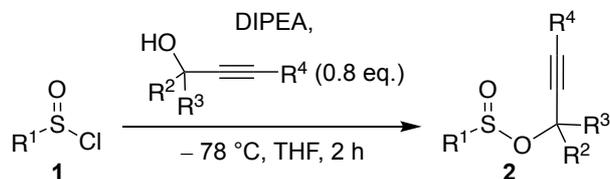
The protocol was different than *general procedure A*: a solution of dimethyl disulfide Me₂S₂ (2.22 mL, 25 mmol) and acetic acid (2.90 mL, 50 mmol) was cooled to -20°C. Sulfuryl chloride (8.1 mL, 100 mmol) was added dropwise to the frozen mixture. When the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -20 °C, slowly warmed to room temperature and then stirred for 2 h 30. The reaction mixture was then warmed at 35 °C for 25 minutes. Quantitative yield. Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (s, 3H).

4-Methyl-benzenesulfinyl chloride (1d)¹³⁴



According to *procedure A*, compound **1d** was obtained from 4-methylthiophenol (3.64 g, 29.3 mmol), sulfuryl chloride (5 mL, 61.5 mmol) and acetic acid (1.64 mL, 29.3 mmol). Quantitative yield. Yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 7.24–7.26 (m, 2H), 7.61–7.63 (m, 2H).

B.1.2. Step 2 : Synthesis of sulfinic ester 2



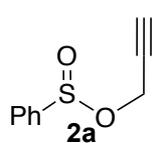
General procedure B:

Under argon atmosphere, freshly prepared sulfinyl chloride (1 eq.) **1** was diluted in dry THF (0.2 M) and the solution was cooled to -78 °C. *N,N*-Diisopropylethylamine (1 eq.) was then added to the solution and the required alcohol (0.8 eq.) was introduced dropwise to the reaction mixture. After complete addition, the solution was stirred at -78 °C for 2 hours. The reaction mixture was quenched by water, extracted with ethyl acetate, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude that has been purified by chromatography on silica gel.

¹³³ a) J.-H. Youn, R. Herrmann, *Synthesis* **1987** 1987, 72–73. b) J.-H. Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 1493–1494.

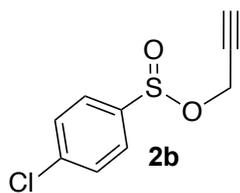
¹³⁴ S. P. Fritz, A. Mumtaz, M. Yar, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 17, 3156–3164.

Benzenesulfinic acid prop-2-yn-1-yl ester (**2a**)¹³⁵



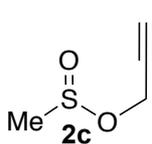
According to the *general procedure B*, compound **2a** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** (17.8 g, 111 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (19.4 mL, 111 mmol) and propargylic alcohol (5.12 mL, 88.8 mmol) in 550 mL (0.2 M) of dry THF. 80% yield (12.8 g, 71.0 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.49 (t, ⁴J = 2.5, 1H), 4.32 (dd, ²J = 15.6 and ⁴J = 2.5, 1H), 4.61 (dd, ²J = 15.6 and ⁴J = 2.5, 1H), 7.53–7.58 (m, 3H), 7.73–7.76 (m, 2H).

4-Chloro-benzenesulfinic acid 2-propyn-1-yl ester (**2b**)



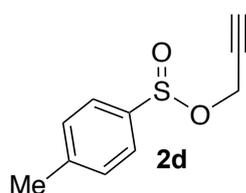
According to the *general procedure B*, compound **2b** was obtained from 4-chloro-benzenesulfinyl chloride **1b** (7.22 g, 37 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (6.45 mL, 37 mmol) and propargylic alcohol (1.68 mL, 29.6 mmol) in 185 mL (0.2 M) of dry THF. 76% yield (4.80 g, 22.4 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50 (t, ⁴J = 2.4, 1H), 4.35 (dd, ²J = 15.6 and ⁴J = 2.4, 1H), 4.59 (dd, ²J = 15.6 and ⁴J = 2.4, 1H), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 2H).

Methanesulfinic acid prop-2-yn-1-yl ester (**2c**)¹³⁶



According to the *general procedure B*, compound **2c** was obtained from methanesulfinyl chloride **1c** (25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.40 mL, 25 mmol) and propargylic alcohol (1.15 mL, 20.0 mmol) in 125 mL (0.2 M) of dry THF. 67% yield (1.58 g, 13.4 mmol). Yellow pale oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.58 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 4.62 (d, ²J = 15.9, 1H), 4.65 (d, ²J = 15.9, 1H).

4-Methyl-benzenesulfinic acid 2-propyn-1-yl ester (**2d**)¹³⁷



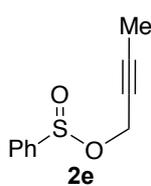
According to the *general procedure B*, compound **2d** was obtained from **1d** (29.3 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (5.15 mL, 29.3 mmol) and propargylic alcohol (1.33 mL, 22.5 mmol) in 113 mL (0.2 M) of dry THF. 94% yield (4.128 g, 21.2 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.33 (s, 3H), 2.43 (t, ⁴J = 2.4, 1H), 4.19 (dd, ²J = 15.5 and ⁴J = 2.4, 1H), 4.95 (dd, ²J = 15.5 and ⁴J = 2.4, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.51–7.55 (m, 2H).

¹³⁵ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

¹³⁶ H. Kleijn, H. Westmijze, P. Vermeer, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 1133–1136.

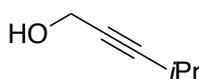
¹³⁷ M. Harmata, C. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 972–974.

Benzenesulfinic acid but -2-yn-1-yl ester (2e)¹³⁸



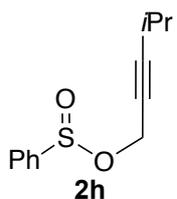
According to the *general procedure B*, compound **2e** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** (3.10 g, 19.3 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3 mL, 19.3 mmol) and 2-butyne-1-ol (1.15 mL, 15.4 mmol) in 75 mL (0.2 M) of dry THF. 72% yield (2.15 g, 11.06 mmol). Yellow pale oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (t, ⁵J = 2.4, 3H), 4.30 (dq, ²J = 15.0 and ⁵J = 2.4, 1H), 4.60 (dq, ²J = 15.0 and ⁵J = 2.4, 1H), 7.51–7.58 (m, 3H), 7.73–7.76 (m, 2H).

4-Methylpent-2-yn-1-ol (precursor of 2h)¹³⁹



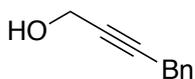
Under argon atmosphere, 3-methylbut-1-yne (0.46 mL, 4.5 mmol) was diluted in 5 mL (1 M) of dry THF and the solution was cooled to –78 °C. A solution of *n*BuLi (2 mL, 5 mmol, 2.5 M in hexane) was then slowly added to the reaction mixture (dropwise). After 30 min of stirring at –78 °C, paraformaldehyde (156 mg, 5.2 mmol) was introduced, then the reaction mixture was stirred for 15 minutes. Finally, the mixture was slowly warmed to room temperature during the night, by simply remove the cold bath. A quench with a saturated solution of chloride ammonium, followed by an extraction with Et₂O, gave (3 times) the crude product. The pure compound was obtained after purification on silica gel, in a 23% yield (100 mg, 1.02 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (d, ³J = 6.9, 6H), 2.57 (tsept, ³J = 6.9 and ⁵J = 2.0, 1H), 4.23 (d, ⁵J = 2.0, 2H).

Benzenesulfinic acid 4-methylpent-2-yn-1-yl ester (2h)



According to the *general procedure B*, compound **2h** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** (201 mg, 1.25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.218 mL, 1.25 mmol) and 4-methylpent-2-yn-1-ol (98 mg, 1 mmol) in 5 mL (0.2 M) of dry THF. 100% yield (222 mg, 1 mmol). Yellow pale oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, ³J = 6.8, 6H), 2.55 (tsept, ³J = 6.8 and ⁵J = 2.0, 1H), 4.33 (dd, ²J = 15.0 and ⁵J = 2.0, 1H), 4.62 (dd, ²J = 15.0 and ⁵J = 2.0, 1H), 7.30–7.76 (m, 5H).

4-Phenylbut-2-yn-1-ol (precursor of 2i)¹⁴⁰



Under argon atmosphere, prop-2-yn-1-ylbenzene (1.99 mL, 16 mmol), was diluted in 16 mL (1 M) of dry THF and the solution was cooled to –78 °C. A

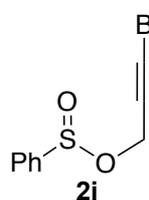
¹³⁸ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96–106.

¹³⁹ B. Wang, X. Wang, X. Yin, W. Yu, Y. Liao, J. Ye, M. Wang, J. Liao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3913–3917.

¹⁴⁰ X. Cheng, Z. Wang, C. D. Quintanilla, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3787–3791.

solution of nBuli (7 mL, 17.6 mmol, 2.5 M in hexane) was then slowly added to the reaction mixture (dropwise). After 30 min of stirring at -78°C , paraformaldehyde (553 mg, 18.4 mmol) was introduced, then the reaction mixture was stirred for 15 minutes. Finally, the mixture was slowly warmed to room temperature during the night, by simply remove the cold bath. A quench with a saturated solution of chloride ammonium, followed by an extraction with 3xEt₂O gave the crude product. The pure compound was obtained after purification on silica gel, leading to 42% yield (982 mg, 6.72 mmol). Yellow pale oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.64 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.31–7.34 (m, 5H).

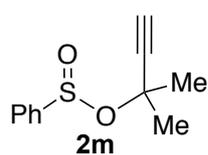
Benzenesulfinic acid 4-phenyl-but-2-yn-1-yl ester (2i)¹⁴¹



According to the *general procedure B*, compound **2i** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** (3.86, 24 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (2.5 mL, 14.4 mmol) and 4-phenylbut-2-yn-1-ol (994 mg, 6.80 mmol) in 120 mL (0.2 M) of dry THF. 46% yield (0.868 g, 3.21 mmol). Pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (brs, 2H), 4.37 (dt, ²*J* = 15.2 and ⁵*J* = 2.2, 1H), 4.65 (dt, ²*J* = 15.2 and ⁵*J* = 2.2, 1H), 7.16–7.32 (m, 5H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.67–7.73 (m, 2H).

Benzenesulfinic acid 2-methylbut-3-yn-2-yl ester (2m)¹⁴²

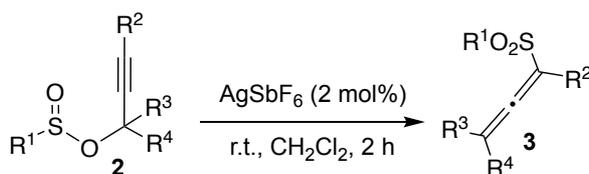


According to the *general procedure B*, compound **2m** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** (3.855 g, 24 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.181 mL, 24 mmol) and 2-butyn-1-ol (1.870 mL, 19.2 mmol), in 120 mL (0.2 M) of dry THF. 100% yield (4.0 g, 24 mmol). Colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 7.52–7.53 (m, 3H), 7.72–7.74 (m, 2H).

¹⁴¹ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.
¹⁴² R. R. Tata, C. S. Hampton, M. Harmata, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1232–1241.

B.1.3. Step 3 : Synthesis of allenyl sulfones **3**



General procedure C:

Sulfenic acid ester **2** was diluted in dry dichloromethane (0.25 M). Silver hexafluoroantimonate AgSbF₆ (0.02 eq.) was added to the solution and then the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrate under reduced pressure to give a crude that has been purified by chromatography on silica gel.

1-(Phenylsulfonyl)propa-1,2-diene (**3a**)¹⁴³

According to the *general procedure C*, compound **3a** was obtained from benzenesulfinic acid prop-2-yn-1-yl ester **2a** (12.8 g, 71.0 mmol) and AgSbF₆ (488 mg, 1.42 mmol) in 285 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 87% yield (11.1 g, 61.8 mmol). White solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.45 (d, ⁴J = 6.3, 2H), 6.24 (t, ⁴J = 6.3, 1H), 7.53–7.56 (m, 2H), 7.62–7.65 (m, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H).

1-(4-Chlorobenzenesulfonyl)propa-1,2-diene (**3b**)¹⁴⁴

According to the *general procedure C*, compound **3b** was obtained from 4-chloro-benzenesulfinic acid 2-propyn-1-yl ester **2b** (4.80 g, 22.4 mmol) and AgSbF₆ (155 mg, 0.45 mmol) in 90 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 92% yield (4.44 g, 20.7 mmol). White solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.47 (d, ⁴J = 6.4, 2H), 6.24 (t, ⁴J = 6.4, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

1-(Methylsulfonyl)propa-1,2-diene (**3c**)¹⁴⁵

According to the *general procedure C*, compound **3c** was obtained from methanesulfinic acid prop-2-yn-1-yl ester **2c** (1.58 g, 13.4 mmol) and AgSbF₆ (93 mg, 0.27 mmol) in 54 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 100% yield (1.58 g,

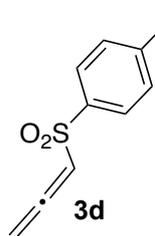
¹⁴³ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

¹⁴⁴ B. D. Gupta, S. Roy, *Tetrahedron Letters*, **1986**, *27*, 4905–4908.

¹⁴⁵ Brevet : ID 44912067 US Government as Represented by Secretary of the ARMY Adelphi MD

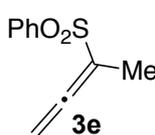
13.4 mmol). Yellow pale solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.04 (s, 3H), 5.51 (d, $^4J = 6.4$, 2H), 6.24 (t, $^4J = 6.4$, 1H).

1-(4-Methylbenzenesulfonyl)propa-1,2-diene (**3d**)¹⁴⁶



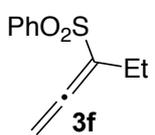
According to the *general procedure C*, compound **3d** was obtained from sulfinic ester **2d** (3.9 g, 20 mmol) and AgSbF_6 (137 mg, 0.4 mmol) in 80 mL of dry dichloromethane (0.25 M). 85% (3.08 g, 16.9 mmol). White solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.42 (s, 3H), 5.41 (d, $^4J = 6.2$, 2H), 6.22 (t, $^4J = 6.2$, 1H), 7.31–7.33 (m, 2H), 7.76–7.78 (m, 2H).

3-(Phenylsulfonyl)-buta-1,2-diene (**3e**)¹⁴⁷



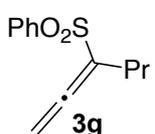
According to the *general procedure C*, compound **3e** was obtained from benzenesulfinic acid but-2-yn-1-yl ester **2e** (2.15 g, 11.06 mmol) and AgSbF_6 (76 mg, 0.22 mmol) in 44 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 80% yield (1.72 g, 8.85 mmol). Yellow pale oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.92–1.95 (m, 3H), 5.29–5.32 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 2H).

3-(Phenylsulfonyl)-penta-1,2-diene (**3f**)¹⁴⁷



Compound **3f** was obtained according to the *general procedure C*. Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.03 (t, $^3J = 7.4$, 3H), 2.26 (tq, $^5J = 3.8$ and $^3J = 7.4$, 2H), 5.39 (t, $^5J = 3.8$, 2H), 7.51–7.56 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 2H).

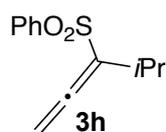
3-(Phenylsulfonyl)-hexa-1,2-diene (**3g**)¹⁴⁷



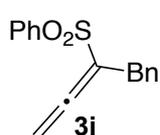
Compound **3g** was obtained according to the *general procedure C*. Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $^3J = 7.3$, 3H), 1.46 (sext, $^3J = 7.3$, 2H), 2.17–2.23 (m, 2H), 5.36 (t, $^5J = 3.5$, 2H), 7.51–7.56 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 2H).

¹⁴⁶ M. Harmata, C. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 972–974.

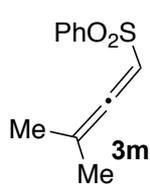
¹⁴⁷ T. Martzel, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, J.-F. Brière, S. Perrio, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.

((4-Methylpenta-1,2-dien-3-yl)sulfonyl)benzene (3h)

According to the *general procedure C*, compound **3h** was obtained from 4-methylpent-2-yn-1-yl benzenesulfinate **2h** (222 mg, 1 mmol) and AgSbF₆ (7 mg, 0.02 mmol) in 4 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 38% yield (84 mg, 0.38 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (d, ³J = 6.9, 6H), 2.62 (st, ³J = 6.9 and ⁵J = 1.6, 1H), 5.36 (d, ⁵J = 1.6, 2H), 7.53 (t, ³J = 7.4, 2H), 7.62 (t, ³J = 7.4, 1H), 7.90 (d, ³J = 7.4, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.72 (2C), 27.63, 85.25, 119.74, 128.21 (2C), 129.11 (2C), 133.47, 140.92, 207.42. HRMS (INF): calculated for C₁₂H₁₅O₂S [(M+H)⁺]: 223.0793, found: 223.0795.

4-Phenyl-3-(phenylsulfonyl)-buta-1,2-diene (3i)¹⁴⁷

According to the *general procedure C*, compound **3i** was obtained from benzenesulfinic acid 4-phenyl-but-2-yn-1-yl **2i** (0.868 g, 3.21 mmol) and AgSbF₆ (21 mg, 0.06 mmol) in 13 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 57% yield (0.493 g, 1.82 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.61 (t, ⁵J = 3.1, 2H), 5.27 (t, ⁵J = 3.1, 2H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.81–7.84 (m, 2H).

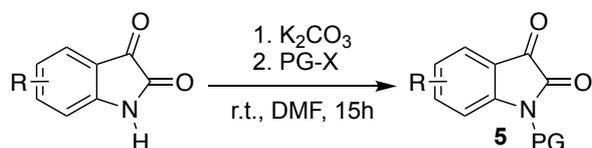
((3-Methylbuta-1,2-dien-1-yl)sulfonyl)benzene (3m)¹⁴⁸

According to the *general procedure C*, compound **3m** was obtained from **2m** (3.957 g, 19 mmol) and silver hexafluoroantimonate (130 mg, 0.38 mmol) in 76 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. 56% yield (2.208 g, 10.6 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.78 (d, ⁵J = 2.7, 6H), 6.04 (sept, ⁵J = 2.7, 1H), 7.52–7.55 (t, ³J = 7.2, 2H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.88–7.90 (m, 2H).

¹⁴⁸R. R. Tata, C. S. Hampton, M. Harmata, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1232–1241.

B.2. Michael acceptors: oxindoles derivatives 6

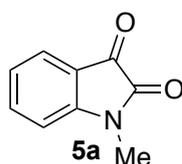
B.2.1. Step 1: Synthesis of N-protected isatin 5



General procedure D:

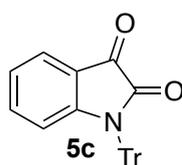
Isatin (1 eq.) was diluted in dry DMF (0.5 M), under argon atmosphere. Potassium carbonate (1.2 eq.) was quickly added to the solution, the reaction mixture was stirred for 20 minutes at room temperature and then organohalide containing protector group (1.1 eq.) was slowly added. After, the reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and finally, the organic layer was extracted twice with dichloromethane, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to give the pure desired product (sometimes followed by a purification on silica gel).

1-Methyl-1H-indole-2,3-dione (5a)¹⁴⁹



According to *general procedure D* the desired product was obtained from isatin (1.0 g, 6.80 mmol), K_2CO_3 (1.13 g, 8.16 mmol) and iodomethane (slowly added at 0 °C) (0.447 ml, 6.80 mmol) in 15 mL (0.5 M) of dry DMF. 93% yield (1.019 g, 6.32 mmol). Red powder. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.16 (s, 3H), 6.89 (d, $^3J = 8.25$, 1H), 7.13 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H).

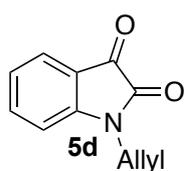
1-(Triphenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5c)¹⁵⁰



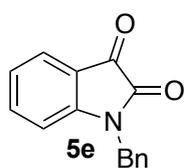
According to *general procedure D* the desired product was obtained from isatin (1.0 g, 6.80 mmol), K_2CO_3 (1.13 g, 8.16 mmol) and trityl chloride (2.08 g, 7.48 mmol) in 13.6 mL (0.5 M) of dry DMF. 85% yield (2.265 g, 5.83 mmol). Yellow solid. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.39 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.00 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.20 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.23–7.30 (m, 9H), 7.44–7.46 (m, 6H), 7.59 (d, $^3J = 7.5$, 1H).

¹⁴⁹ B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *26*, 8900–8902.

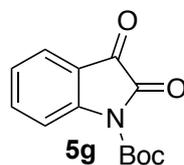
¹⁵⁰ Y. Li, Z. Zhang, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 7635–7644.

1-(2-Propen-1-yl)-1H-indole-2,3-dione (5d)¹⁵¹

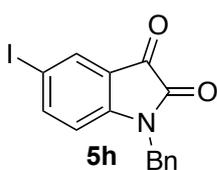
According to *general procedure D* the desired product was obtained from isatin (620 mg, 4.21 mmol), K₂CO₃ (698 mg, 5.05 mmol) and allyl bromide (0.40 mL, 4.63 mmol) in 8.5 mL (0.5 M) of dry DMF. 97% yield (762 mg, 4.07 mmol). Orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.37 (d, ³J = 5.4, 2H), 5.30 (d, ³J = 10.4, 1H), 5.32 (d, ³J = 17.3, 1H), 5.84 (ddt, ³J = 17.3, 10.4 and 5.4, 1H), 6.89 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.12 (t, ³J = 7.5, 1H), 7.57 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.62 (d, ³J = 7.5, 1H).

1-(Phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5e)¹⁵¹

According to *general procedure D* the desired product was obtained from isatin (620 mg, 4.21 mmol), K₂CO₃ (698 mg, 5.05 mmol) and benzyl bromide (0.55 mL, 4.63 mmol) in 8.5 mL (0.5 M) of dry DMF. 90% yield (902 mg, 3.80 mmol). Orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 6.78 (d, ³J = 7.9, 1H), 7.09 (t, ³J = 7.5, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H), 7.48 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.61 (d, ³J = 7.5, 1H).

N-(tert-Butoxycarbonyl)isatin (5g)¹⁵²

In a round bottom flask (50 ml), isatin (594 mg, 4.04 mmol), (Boc)₂O (969 mg, 4.44 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (10 mol%) were diluted in 17 mL of dry THF (0.25 M). The reaction mixture was stirred for 20 minutes at room temperature, with argon. Then it was concentrated under reduced pressure and recrystallization (ethyl acetate/pentan to obtain a crude that has been washed with an aqueous solution of HCl (1 M), finally the desired product was obtained as a yellow powder (830 mg, 3.36 mmol) leading to 83% yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.65 (s, 9H), 7.28 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.70 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.74 (d, ³J = 7.8, 1H), 8.08 (d, ³J = 7.8, 1H).

5-Iodo-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5h)¹⁵³

According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-iodo-1H-indole-2,3-dione (377 mg, 1.38 mmol), K₂CO₃ (229 mg, 1.66 mmol) and benzyl bromide (0.18 mL, 1.52 mmol) in 3 mL (0.5 M) of dry

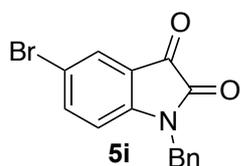
¹⁵¹ B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *26*, 8900–8902.

¹⁵² L.-L. Zhang, J.-W. Zhang, S.-H. Xiang, Z. Guo, B. Tan, *Org. Lett.* **2018**, *19*, 6022–6026.

¹⁵³ L. Zhou, Y. Liu, W. Zhang, P. Wei, C. Huang, J. Pei, Y. Yuan, L. Lai, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3440–3443.

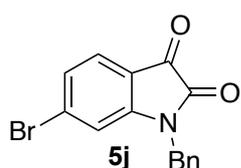
DMF. 97% yield (486 mg, 1.34 mmol). Orange solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.92 (s, 2H), 6.57 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H), 7.77 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.8$, 1H), 7.89 (d, $^4J = 1.8$, 1H).

5-Bromo-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5i)¹⁵⁴



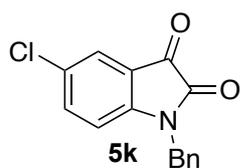
According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-bromo-1H-indole-2,3-dione (360 mg, 1.59 mmol), K_2CO_3 (264 mg, 1.91 mmol) and benzyl bromide (0.21 mL, 1.75 mmol) in 3.2 mL (0.5 M) of dry DMF. 30% yield (153 mg, 0.48 mmol). Orange solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 6.67 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.30–7.38 (m, 5H), 7.58 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 2.2$, 1H), 7.72 (d, $^4J = 2.2$, 1H).

6-bromo-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5j)¹⁵⁵



According to *general procedure D* the desired product was obtained from 6-bromo-1H-indole-2,3-dione (310 mg, 1.37 mmol), K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol) and benzyl bromide (0.18 mL, 1.51 mmol) in 3.1 mL (0.5 M) of dry DMF. 100% yield (433 mg, 1.37 mmol). Orange solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.95 (d, $^4J = 1.6$, 1H), 7.26 (dd, $^3J = 7.9$ and $^4J = 1.6$, 1H), 7.31–7.40 (m, 5H), 7.47 (d, $^3J = 7.9$, 1H).

5-Chloro-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5k)¹⁵⁶

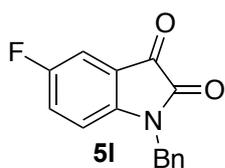


According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-chloro-1H-indole-2,3-dione (283 mg, 1.56 mmol), K_2CO_3 (258 mg, 1.87 mmol) and benzyl bromide (0.21 mL, 1.72 mmol) in 3.1 mL (0.5 M) of dry DMF. 100% yield (423 mg, 1.56 mmol). Red solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 6.72 (d, $^3J = 8.4$, 1H), 7.30–7.38 (m, 5H), 7.44 (dd, $^3J = 8.4$ and $^4J = 2.2$, 1H), 7.58 (d, $^4J = 2.2$, 1H).

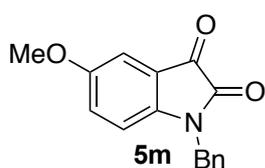
¹⁵⁴ D. J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6720–6723.

¹⁵⁵ Z.-H. Wang, X.-Y. Zhang, C.-W. Lei, J.-Q. Zhao, Y. You, W.-C. Yuan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9327–9330.

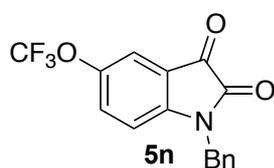
¹⁵⁶ J. Cao, F. Yang, J. Sun, Y. Huang, C.-G. Yan, *J. Org. Chem.* **2019**, *2*, 622–635.

5-Fluoro-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5l)¹⁵⁷

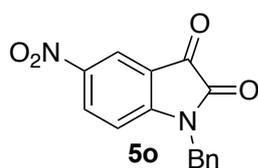
According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-fluoro-1H-indole-2,3-dione (272 mg, 1.65 mmol), K₂CO₃ (274 mg, 1.98 mmol) and benzyl bromide (0.22 mL, 1.82 mmol) in 3.3 mL (0.5 M) of dry DMF. 61% yield (257 mg, 1.00 mmol). Red solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, ³J = 8.7 and ⁴J = 3.6, 1H), 7.20 (dt, ³J = 8.7 and ⁴J = 2.7, 1H), 7.30–7.37 (m, 6H).

5-Methoxy-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5m)¹⁵⁸

According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-methoxy-1H-indole-2,3-dione (280 mg, 1.58 mmol), K₂CO₃ (263 mg, 1.90 mmol) and benzyl bromide (0.21 mL, 1.74 mmol) in 3.2 mL (0.5 M) of dry DMF. 91% yield (385 mg, 1.44 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.77 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.67 (d, ³J = 8.6, 1H), 7.02 (dd, ³J = 8.6 and ⁴J = 2.8, 1H), 7.15 (d, ⁴J = 2.8, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H).

1-(Phenylmethyl)-5-(trifluoromethoxy)-1H-indole-2,3-dione (5n)¹⁵⁹

According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-(trifluoromethoxy)-1H-indole-2,3-dione (312 mg, 1.35 mmol), K₂CO₃ (224 mg, 1.62 mmol) and benzyl bromide (0.18 mL, 1.49 mmol) in 2.7 mL (0.5 M) of dry DMF. 100% yield (434 mg, 1.35 mmol). Yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 6.80 (d, ³J = 8.6, 1H), 7.31–7.39 (m, 6H), 7.49 (d, ⁴J = 2.2, 1H).

5-Nitro-1-(phenylmethyl)-1H-indole-2,3-dione (5o)¹⁶⁰

According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5-nitro-1H-indole-2,3-dione (290 mg, 1.51 mmol), K₂CO₃ (250 mg, 1.81 mmol) and benzyl bromide (0.20 mL, 1.66 mmol) in 3.1 mL (0.5 M) of dry DMF. 64% yield (273 mg, 0.97 mmol). Yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.01 (s, 2H), 6.93 (d, ³J = 8.7, 1H), 7.32–7.40 (m, 5H), 8.42 (dd, ³J = 8.7 and ⁴J = 2.5, 1H), 8.48 (d, ⁴J = 2.5, 1H).

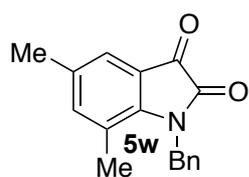
¹⁵⁷ D. J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6720–6723.

¹⁵⁸ Z.-H. Wang, X.-Y. Zhang, C.-W. Lei, J.-Q. Zhao, Y. You, W.-C. Yuan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9327–9330.

¹⁵⁹ R. P. Singh, U. Majumder, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6263–6267.

¹⁶⁰ P.-Y. Géant, J. Martinez, X. J. Salom-Roig, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 62–65.

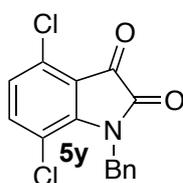
5,7-Dimethyl-1-(phenylmethyl)-1*H*-indole-2,3-dione (**5w**)¹⁶¹



According to *general procedure D* the desired product was obtained from 5,7-dimethyl-1*H*-indole-2,3-dione (447 mg, 2.55 mmol), K₂CO₃ (423 mg, 3.06 mmol) and benzyl bromide (0.33 mL, 2.81 mmol) in 5.1 mL (0.5 M) of dry DMF. 98% yield (660 mg, 2.49 mmol). Purple solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.19–7.20 (m, 2H), 7.27–7.29 (m, 1H), 7.32–7.35 (m, 3H).

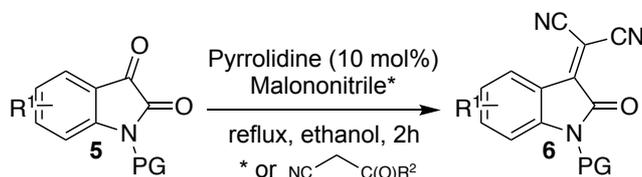
4,7-Dichloro-1-(phenylmethyl)-1*H*-indole-2,3-dione (**5y**)¹⁶²



According to *general procedure D* the desired product was obtained from 4,7-dichloro-1*H*-indole-2,3-dione (488 mg, 2.26 mmol), K₂CO₃ (375 mg, 2.71 mmol) and benzyl bromide (0.30 mL, 2.49 mmol) in 4.5 mL (0.5 M) of dry DMF. 95% yield (657 mg, 2.15 mmol). Dark solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.39 (s, 2H), 7.02 (d, ³J = 8.8, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H), 7.38 (d, ³J = 8.8, 1H).

B.2.2. Step 2: Synthesis of oxindoles derivatives **6**



General procedure E:

Protected isatin (1 eq.) and malononitrile (1.1 eq.) were diluted in ethanol (0.2 M). Then pyrrolidine (0.1 eq.) was added and the reaction mixture was warmed to reflux for 2 hours. Reaction mixture was slowly cooled to 0°C and filtered. Finally, the solid was washed with cold ethanol to give the desired pure product (sometimes followed by a purification on silica gel).

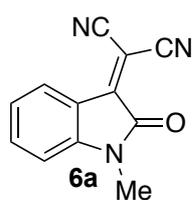
¹⁶¹

F. Auria-Luna, E. Marqués-López, S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, *Molecules* **2015**, *20*, 15807–15826.

¹⁶²

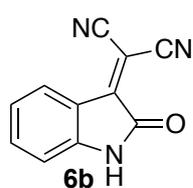
V. Laina-Martín, J. Humbrias-Martín, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2781–2784.

2-(1-Methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile (6a)¹⁶³



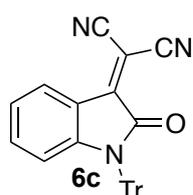
According to *general procedure E* the desired product was obtained from **5a** (1 g, 6.20 mmol), malononitrile (450 mg, 6.82 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 32 mL (0.2 M) of ethanol. 100% yield (1,298 g, 6.20 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.25 (s, 3H), 6.87 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.15 (t, ³J = 7.6, 1H), 7.58 (t, ³J = 7.7, 1H), 8.11 (d, ³J = 7.7, 1H).

2-(1,2-Dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)-propanedinitrile (6b)¹⁶⁴



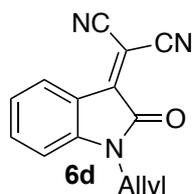
According to *general procedure E* the desired product was obtained from isatin (37 mg, 0.25 mmol), malononitrile (19 mg, 0.28 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 1.25 mL (0.2 M) of ethanol. 100% yield (49 mg, 0.25 mmol). Red powder. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.93 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.07 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.47 (t, ³J = 7.8, 1H), 8.04 (d, ³J = 7.8, 1H).

2-[1,2-Dihydro-2-oxo-1-(triphenylmethyl)-3H-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6c)¹⁶⁵



According to *general procedure E* the desired product was obtained from **5c** (2.265 g, 5.83 mmol), malononitrile (423 mg, 6.41 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 29 mL (0.2 M) of ethanol. 82% yield (2,08 g, 4.76 mmol). Red powder. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.93 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.07 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.47 (t, ³J = 7.8, 1H), 8.04 (d, ³J = 7.8, 1H).

2-[1,2-Dihydro-2-oxo-1-(2-propen-1-yl)-3H-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6d)¹⁶⁶



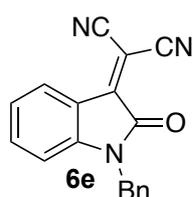
According to *general procedure E* the desired product was obtained from **5d** (756 mg, 4.04 mmol), malononitrile (294 mg, 4.44 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 20 mL (0.2 M) of ethanol. 74% yield (70 mg, 2.99 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.36 (d, ³J = 5.3, 2H), 5.29 (d, ³J = 16.4, 1H), 5.30 (d, ³J = 11.2, 1H), 5.81 (ddt, ³J = 16.4, 11.2 and 5.3, 1H), 6.86 (d, ³J = 8.1, 1H), 7.14 (t, ³J = 7.5, 1H), 7.54 (t, ³J = 8.1, 1H), 8.13 (d, ³J = 7.8, 1H).

¹⁶³ H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

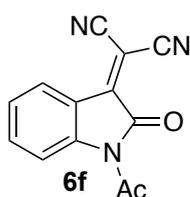
¹⁶⁴ T. He, Q.-Q. Zheng, D.-C. Yang, Y.-H. He, Z. Guan, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 37843–37852.

¹⁶⁵ J. Xie, X.-Y. Xing, F. Sha, Z.-Y. Wu, X.-Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8346–8355.

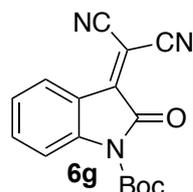
¹⁶⁶ H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

2-[1,2-Dihydro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3H-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6e)¹⁶⁷

According to *general procedure E* the desired product was obtained from **5e** (902 mg, 3.80 mmol), malononitrile (276 mg, 4.18 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 19 mL (0.2 M) of ethanol. 100% yield (1,08 g, 3.80 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.92 (s, 2H), 6.78 (d, ³J = 7.9, 1H), 7.11 (t, ³J = 7.9, 1H), 7.30–7.37 (m, 5H), 7.46 (t, ³J = 7.9, 1H), 8.13 (d, ³J = 7.9, 1H).

2-(1-Acetyl-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)propanedinitrile (6f)¹⁶⁸

1-Acetyl-2,3-dioxindole (735 mg, 3.88 mmol) and malononitrile (282 mg, 4.27 mmol) were diluted in 19 mL of toluene (0.2 M). Pyrrolidine (10 mol%) was then added to the solution and the reaction mixture was stirred for 40 minutes at room temperature. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then crude was purified by chromatography on silica gel to give 429 mg (1.81 mmol) of the desired product as an orange solid, in a 47% yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.75 (s, 3H), 7.39 (t, ³J = 7.7, 1H), 7.70 (t, ³J = 7.9, 1H), 8.30 (d, ³J = 8.1, 1H), 8.35 (d, ³J = 8.4, 1H).

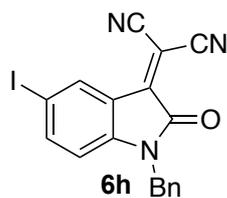
1,1-Dimethylethyl ester 1H-indole-1-carboxylic acid, 3-(dicyanomethylene)-2,3-dihydro-2-oxo (6g)¹⁶⁸

Compound **5g** (840 mg, 3.36 mmol) and malononitrile (244 mg, 3.70 mmol) were diluted in 22 mL of dry CH₂Cl₂ (0.15 M), then pyrrolidine (10 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. MgSO₄ (130 mg, 1.08 mmol) was introduced, and then the reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel to give 570 mg (1.93 mmol) of the desired product as an orange solid, in a 57% yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.64 (s, 9H), 7.31 (t, ³J = 7.8, 1H), 7.67 (t, ³J = 7.8, 1H), 8.03 (d, ³J = 7.8, 1H), 8.26 (d, ³J = 7.8, 1H).

¹⁶⁷ H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

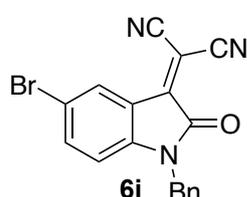
¹⁶⁸ D. B. Ramachary, C. Venkaiah, P. M. Krishna, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4714–4717.

2-[1,2-Dihydro-5-iodo-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6h)¹⁶⁹



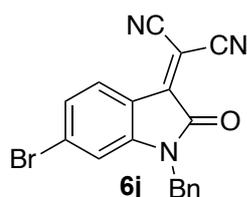
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5h** (486 mg, 1.34 mmol), malononitrile (97 mg, 1.47 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 7 mL (0.2 M) of ethanol. 54% yield (297 mg, 0.72 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.90 (s, 2H), 6.56 (d, ³J = 8.3, 1H), 7.27–7.29 (m, 2H), 7.31–7.37 (m, 3H), 7.75 (dd, ³J = 8.3 and ⁴J = 1.7, 1H), 8.37 (d, ⁴J = 1.7, 1H).

2-[5-Bromo-1,2-dihydro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6i)¹⁷⁰



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5i** (153 mg, 0.48 mmol), malononitrile (35 mg, 0.53 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 2 mL (0.2 M) of ethanol. 38% yield (67 mg, 0.18 mmol). Red solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.66 (d, ³J = 8.5, 1H), 7.27–7.29 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 3H), 7.57 (dd, ³J = 8.5 and ⁴J = 1.9, 1H), 8.22 (d, ⁴J = 1.9, 1H).

2-[6-Bromo-1,2-dihydro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6j)¹⁷¹



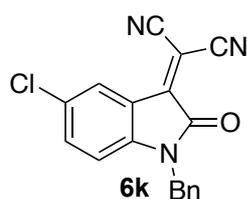
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5j** (323 mg, 1.02 mmol), malononitrile (74 mg, 1.12 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5.1 mL (0.2 M) of ethanol. 85% yield (316 mg, 0.87 mmol). Brown solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.89 (s, 2H), 6.95 (d, ⁴J = 1.7, 1H), 7.27 (dd, ³J = 8.2 and ⁴J = 1.7, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 7.97 (d, ³J = 8.2, 1H).

¹⁶⁹ J. Kaur, A. Kumari, S. S. Chimni, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 802–808.

¹⁷⁰ H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

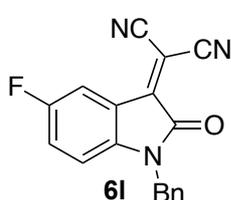
¹⁷¹ H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3348–3351.

2-[5-Chloro-1,2-dihydro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6k)¹⁷²



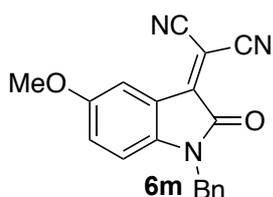
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5k** (419 mg, 1.54 mmol), malononitrile (112 mg, 1.69 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 8 mL (0.2 M) of ethanol. 58% yield (284 mg, 0.89 mmol). Dark solid. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.71 (d, ³J = 8.4, 1H), 7.28–7.29 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 3H), 4.42 (dd, ³J = 8.4 and ⁴J = 2.2, 1H), 8.09 (d, ⁴J = 2.2, 1H).

2-[5-Fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6l)¹⁷³



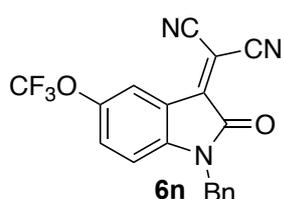
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5l** (257 mg, 1.00 mmol), malononitrile (73 mg, 1.10 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5 mL (0.2 M) of ethanol. 65% yield (198 mg, 0.65 mmol). Dark solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.71 (dd, ³J = 8.8 et ⁴J = 3.9, 1H), 7.18 (dt, ³J = 12.9 and ⁴J = 2.6, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H), 7.85 (dd, ³J = 7.7 and ⁴J = 2.6, 1H).

2-[1,2-Dihydro-5-methoxy-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6m)¹⁷²



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5m** (351 mg, 1.31 mmol), malononitrile (95 mg, 1.44 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 6.6 mL (0.2 M) of ethanol. 47% yield (193 mg, 0.61 mmol). Dark solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.80 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.66 (d, ³J = 8.8, 1H), 7.00 (dd, ³J = 8.8 and ⁴J = 2.6, 1H), 7.29–7.36 (m, 5H), 7.66 (d, ⁴J = 2.6, 1H).

2-(1-Benzyl-5-(trifluoromethoxy)indolin-3-ylidene)malononitrile (6n)



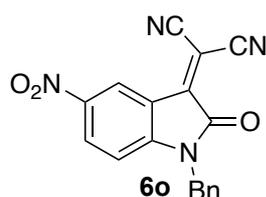
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5n** (347 mg, 1.08 mmol), malononitrile (79 mg, 1.19 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5.4 mL (0.2 M) of ethanol. 49% yield (197

¹⁷² L.-S. Huang, Y.-H. Lai, C. Yang, D.-Z. Xu, *Appl. Organometal. Chem.* **2019**, *33*, e4910.

¹⁷³ Y. Han, Y.-J. Sheng, C.-G. Yan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 10, 2654–2657.

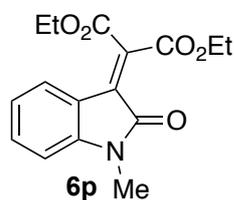
mg, 0.53 mmol). Purple solid. **mp** : 172 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 6.80 (d, $^3J = 8.8$, 1H), 7.30–7.39 (m, 6H), 8.00 (d, $^4J = 2.2$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 44.57, 85.03, 110.26, 111.56, 111.83, 119.03, 119.44, 120.18, 127.65 (2C), 128.73, 129.40 (2C), 130.51, 133.76, 144.75, 145.21 (q, $J = 2.1$), 148.26, 162.47. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 369.0725, found: 369.0742.

2-[1,2-Dihydro-5-nitro-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3H-indol-3-ylidene]-propanedinitrile
(**6o**)¹⁷⁴



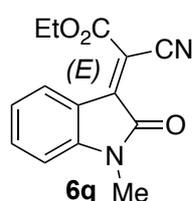
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5o** (273 mg, 0.97 mmol), malononitrile (71 mg, 1.07 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5 mL (0.2 M) of ethanol. 66% yield (212 mg, 0.64 mmol). Brown solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.01 (s, 2H), 6.93 (d, $^3J = 8.8$, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 8.40 (dd, $^3J = 8.8$ and $^4J = 2.2$, 1H), 9.00 (d, $^4J = 2.2$, 1H).

1,3-Diethyl ester propanedioic acid, 2-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)
(**6p**)¹⁷⁵



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5a** (266 mg, 1.65 mmol), 1,3-diethyl ester propanedioic acid (0.28 mL, 1.82 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 8.3 mL (0.2 M) of ethanol. 28% yield (140 mg, 0.46 mmol). Orange solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.36 (t, $^3J = 7.0$, 3H), 1.38 (t, $^3J = 7.0$, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.37 (q, $^3J = 7.0$, 2H), 4.44 (q, $^3J = 7.0$, 2H), 6.78 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.04 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 7.38 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 8.39 (d, $^3J = 7.8$, 1H).

Ethyl ester (E)-acetic acid, cyano(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) (**6q**)¹⁷⁶



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5a** (300 mg, 1.86 mmol), ethyl cyanoacetate (0.22 mL, 2.07 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 9.3 mL (0.2 M) of ethanol. 80% yield (382 mg, 1.49 mmol). Red solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.44 (t, $^3J =$

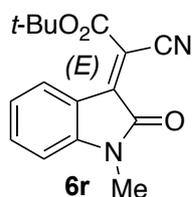
¹⁷⁴ J. Li, N. Wang, C. Li, X. Jia, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9645–9650.

¹⁷⁵ X.-C. Zhang, S.-H. Cao, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1142–1145.

¹⁷⁶ M. S. Morales-Rios, Y. Mora-Pérez, P. Joseph-Nathan, *Magnetic Resonance In Chemistry* **1992**, *30*, 1153–1157.

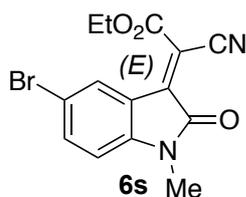
7.2, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.45 (q, $^3J = 7.2$, 2H), 6.80 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.04 (td, $^3J = 7.8$ and 1.0, 1H), 7.47 (td, $^3J = 7.8$ and 1.0, 1H), 8.31 (d, $^3J = 7.8$, 1H).

1,1-dimethylethyl ester (*E*)-acetic acid, 2-cyano-2-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene) (6r)¹⁷⁷



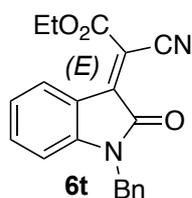
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5a** (200 mg, 1.24 mmol), 1,1-dimethylethyl ester acetic acid, 2-cyano (0.20 mL, 1.36 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 6.0 mL (0.2 M) of ethanol. 46% yield (161 mg, 0.57 mmol). Red solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.62 (s, 9H), 3.20 (s, 3H), 6.81 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.11 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 7.44 (dt, $^3J = 1.0$ and 7.9, 1H), 8.07 (d, $^3J = 7.9$, 1H).

Ethyl ester (*E*)-acetic acid, 2-(5-bromo-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)-2-cyano (6s)



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5s** (100 mg, 0.42 mmol), ethyl cyanoacetate (0.05 mL, 0.46 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 2.1 mL (0.2 M) of ethanol. 64% yield (90 mg, 0.27 mmol). Red solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (t, $^3J = 7.0$, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.47 (q, $^3J = 7.0$, 2H), 6.71 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 7.60 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 8.52 (s, 1H).

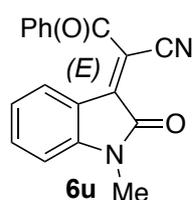
Ethyl (*E*)-2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-2-cyanoacetate (6t)¹⁷⁸



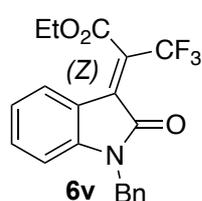
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5e** (100 mg, 0.42 mmol), ethyl cyanoacetate (0.05 mL, 0.46 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 2.1 mL (0.2 M) of ethanol. 60% yield (83 mg, 0.25 mmol). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (t, $^3J = 7.0$, 3H), 4.47 (q, $^3J = 7.2$, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.73 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.02 (td, $^3J = 7.9$ and $^4J = 0.9$, 1H), 7.28–7.37 (m, 6H), 8.32 (dd, $^3J = 8.1$ and $^4J = 0.9$, 1H).

¹⁷⁷ R. C. Elderfield, H. H. Rembges, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3809–3814.

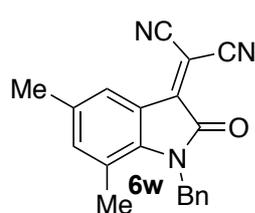
¹⁷⁸ P. Kumari, S. Nandi, G. Kumar, N. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, E. Suresh, H. C. Bajaj, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 52384–52390.

Benzenepropanenitrile, α -(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)- β -oxo (6u)¹⁷⁹

According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5a** (200 mg, 1.24 mmol), benzoylacetonitrile (200 mg, 1.36 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 7.0 mL (0.2 M) of ethanol. 56% yield (200 mg, 0.69 mmol). Orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.12 (s, 3H), 6.84 (d, ³J = 8.0, 1H), 7.18 (td, ³J = 8.0 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.48–7.54 (m, 3H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.00–8.02 (m, 2H), 8.19 (d, ³J = 7.7, 1H).

Ethyl (Z)-2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-3,3,3-trifluoropropanoate (6v)

According to *general procedure D*, the desired product was obtained from ethyl (Z)-3,3,3-trifluoro-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)propanoate (121 mg, 0.42 mmol), K₂CO₃ (69 mg, 0.5 mmol) and benzyl bromide (0.055 mL, 0.46 mmol) in 0.8 mL (0.5 M) of dry DMF. 57% yield (90 mg, 1.49 mmol). Orange solid. mp : 185 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.41 (t, ³J = 7.2, 3H), 4.47 (q, ³J = 7.2, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.71 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.04 (t, ³J = 8.0, 1H), 7.28–7.34 (m, 6H), 7.73 (d, ³J = 7.9, 1H). HRMS (ESI): calculated for C₂₀H₁₇F₃NO₃ [(M+H)⁺]: 376.1161, found: 376.1156.

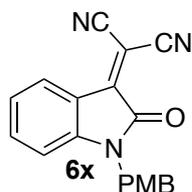
2-[1,2-Dihydro-5,7-dimethyl-2-oxo-1-(phenylmethyl)-3H-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6w)¹⁸⁰

According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5w** (660 mg, 2.49 mmol), malononitrile (181 mg, 2.74 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 12.5 mL (0.2 M) of ethanol. 83% yield (644 mg, 2.06 mmol). Purple solid ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.14–7.16 (m, 2H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.86 (s, 1H).

¹⁷⁹ Z.-Y. Tan, K.-X. Wu, L.-S. Huang, R.-S. Wu, Z.-Y. Du, D.-Z. Xu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 332–335.

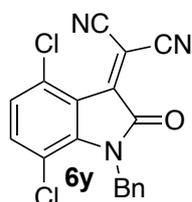
¹⁸⁰ F. Auria-Luna, E. Marqués-López, S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, *Molecules* **2015**, *20*, 15807–15826.

2-[1,2-Dihydro-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene]-propanedinitrile (6x)¹⁸¹



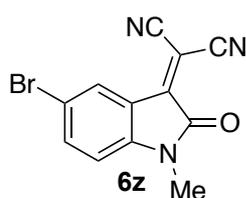
According to *general procedure E*, the desired product was obtained from 1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-indole-2,3-dione (267 mg, 1.00 mmol), malononitrile (73 mg, 1.10 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5 mL (0.2 M) of ethanol. 64% yield (203 mg, 0.64 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.78 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.80 (d, ³J = 8.0, 1H), 6.86 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.10 (dt, ³J = 7.9 and ⁴J = 0.9, 1H), 7.25 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.46 (dt, ³J = 7.9 and ⁴J = 0.9, 1H), 8.11 (d, ³J = 7.5, 1H).

2-(1-Benzyl-4,7-dichloro-2-oxoindolin-3-ylidene)malononitrile (6y)



According to *general procedure E*, the desired product was obtained from **5y** (657 mg, 2.15 mmol), malononitrile (156 mg, 2.37 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 11 mL (0.2 M) of ethanol. 54% yield (410 mg, 1.16 mmol). Dark solid. mp : 181 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.40 (s, 2H), 7.05 (d, ³J = 8.7, 1H), 7.22–7.23 (m, 2H), 7.28–7.38 (m, 4H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 48.80, 88.19, 111.95, 112.94, 115.42, 119.50, 126.63, 126.74 (2C), 128.11, 129.04 (2C), 134.20, 135.57, 139.64, 143.02, 145.27, 163.83. HRMS (ESI): calculated for C₁₈H₉³⁵Cl₂N₃O [M⁺]: 353.0123, found: 353.0124.

2-(5-Bromo-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)-propanedinitrile (6z)¹⁸²



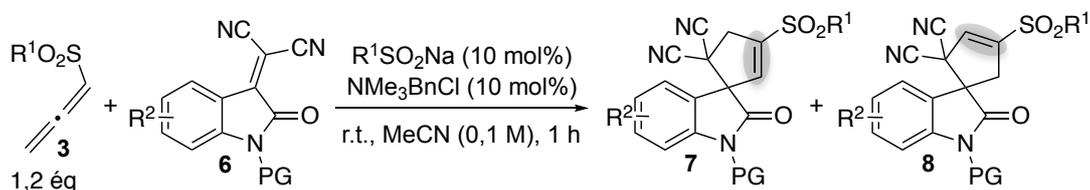
According to *general procedure E* the desired product was obtained from 5-bromo-1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione (240 mg, 1.00 mmol), malononitrile (73 mg, 1.10 mmol) and pyrrolidine (10 mol%) in 5 mL (0.2 M) of ethanol. 68% yield (196 mg, 0.68 mmol). Purple solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.24 (s, 3H), 6.77 (d, ³J = 8.5, 1H), 7.69 (dd, ³J = 8.5 and ⁴J = 1.9, 1H), 8.21 (d, ⁴J = 1.9, 1H).

¹⁸¹ T.-Z. Li, J. Xie, Y. Jiang, F. Sha, X.-Y. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3507–3511.

¹⁸² J. Peng, G.-Y. Ran, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4490–4493.

C. Synthesis of cyclopentene-spirooxindoles

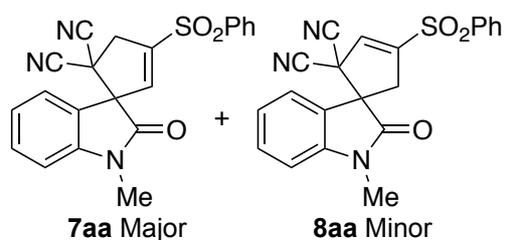
C.1. From unsubstituted allenyl sulfones (cyclopentene-spirooxindoles 7, 8)



General procedure F:

Allenyl sulfone **3** (1.2 eq.), oxindole derivative **6** (1 eq.) and NMe_3BnCl (10 mol%) were diluted in acetonitrile (0.1 M). Sodium sulfinate $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) was then added to the reaction mixture and it was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was filtered through a PTFE membrane filter (0.2 μm) and concentrated under reduced pressure. Finally, the crude was purified by chromatography on silica gel to give a mixture of two regioisomers cyclopentene-spirooxindoles **7** and **8**.

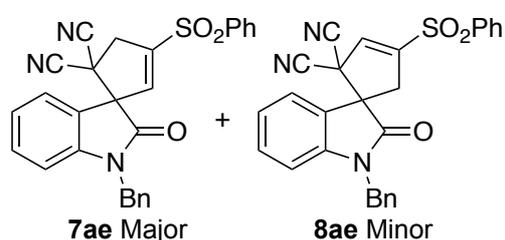
Mixture of 1'-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7aa) and 1'-methyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8aa)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7aa+8aa**, 86/14 ratio) ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Me}$) were obtained from **3a** (54 mg, 0.3 mmol), **6a** (52 mg, 0.25 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 2.5 mL of acetonitrile. 83%

global yield (81 mg, 0.208 mmol). **Pure 7aa (traces)**: White solid. **mp**: 181°C. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.26 (s, 3H), 3.47 (dd, $^2J = 15.8$ and $^4J = 0.6$, 1H), 3.82 (dd, $^2J = 15.8$ and $^4J = 2.5$, 1H), 6.50 (dd, $^4J = 2.5$ and 0.6, 1H), 6.97 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.23 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 7.51 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 7.60 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.65 (t, $^3J = 7.8$, 2H), 7.74 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 7.97 (d, $^3J = 7.8$, 2H). **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ [(M+Na) $^+$]: 412.0732, found: 412.0731. **8aa**: Isolated as a mixture with **7aa**. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.08 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.9$, 1H), 3.16 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.9$, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.67 (t, $^4J = 1.9$, 1H), 6.92 (d, $^3J = 8.0$, 1H), 7.15 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.59–7.77 (m, 4H), 7.96–8.00 (m, 2H).

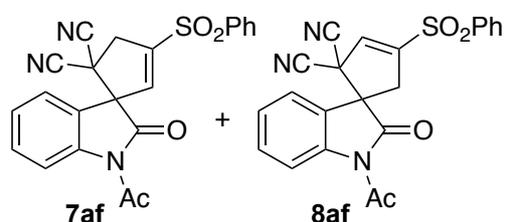
Mixture of 1'-benzyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7ae) and 1'-benzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8ae)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7ae+8ae**, 79/21 ratio) ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3a** (54 mg, 0.3 mmol), **6e** (71 mg, 0.25 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 2.5 mL of acetonitrile.

66% global yield (77 mg, 0.165 mmol). **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 466.1225, found: 466.1227. **7ae**: Isolated as a mixture with **8ae**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.48 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 3.88 (dd, $^2J = 15.7$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.72 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 5.12 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 6.54 (d, $^4J = 2.6$, 1H), 6.84 (d, $^3J = 8.1$, 1H), 7.19 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.28–7.39 (m, 6H), 7.61 (d, $^3J = 7.5$, 1H), 7.66 (t, $^3J = 7.5$, 2H), 7.75 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.99 (d, $^3J = 7.5$, 2H). **^{13}C NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.35, 43.67, 44.87, 65.04, 110.64, 112.13, 113.33, 121.93, 124.04, 126.52, 127.55 (2C), 128.17 (2C), 128.63, 129.03 (2C), 129.89 (2C), 131.84, 134.13, 134.84, 137.50, 138.91, 143.35, 147.88, 170.29. **8ae**: Isolated as a mixture with **7ae**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.09 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.5$, 1H), 3.21 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 2.1$, 1H), 4.72 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 5.02 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 6.70 (t_{app.}, $^4J = 1.9$, 1H), 6.80 ($^3J = 7.9$, 1H), 7.11 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.28–7.39 (m, 6H), 7.46 (d, $^3J = 7.5$, 1H), 7.61 (d, $^3J = 7.5$, 1H), 7.66 (t, $^3J = 7.5$, 2H), 7.75 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.98–8.01 (m, 2H).

Mixture of 1'-acetyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7af) and 1'-acetyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8af)

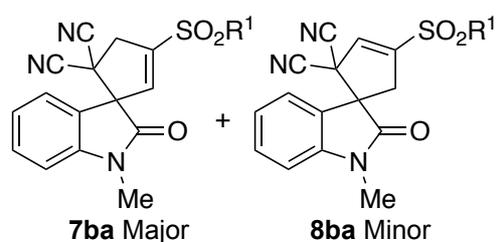


According to *general procedure F* spirooxindoles (**7af+8af**, 46/54 ratio) ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Ac}$) were obtained from **3a** (54 mg, 0.3 mmol), **6f** (59 mg, 0.25 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 2.5 mL of acetonitrile.

43% global yield (45 mg, 0.108 mmol). **7af**: Isolated as a mixture with **8af**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.60 (s, 3H), 3.47 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 3.75 (dd, $^2J = 15.8$ and $^4J = 2.4$, 1H), 6.49 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 7.23–8.27 (10 signals, 9H). **8af**: Isolated as a mixture with **7af**. **^1H**

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.58 (s, 3H), 3.13 (dd, ²J = 17.0 and ⁴J = 2.0, 1H), 3.18 (dd, ²J = 17.0 and ⁴J = 2.0, 1H), 6.64 (t, ⁴J = 2.0, 1H), 7.23–8.27 (10 signals, 9H).

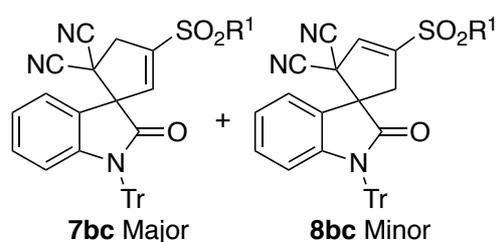
Mixture of 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7ba) and 4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8ba)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7ba+8ba**, 87/13 ratio) (R¹ = 4-Cl-C₆H₄, R² = H, PG = Me) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6a** (25 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile.

76% global yield (38 mg, 0.09 mmol). **HRMS** (ESI): calculated for C₂₁H₁₅³⁵CIN₃O₃S [(M+H)⁺]: 424.0523, found: 424.0515. **Pure 7ba**: 26% yield (13 mg, 0.03 mmol). White solid. **mp**: 189 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.27 (s, 3H), 3.48 (d, ²J = 15.1, 1H), 3.81 (dd, ²J = 15.1 and ⁴J = 2.3, 1H), 6.52 (d, ⁴J = 2.3, 1H), 6.98 (d, ³J = 7.9, 1H), 7.24 (t, ³J = 7.9, 1H), 7.52 (t, ³J = 7.9, 1H), 7.60–7.63 (m, 3H), 7.89–7.91 (m, 2H). **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 27.31, 42.17, 43.80, 65.35, 109.70, 111.90, 113.36, 121.81, 124.31, 126.61, 129.72 (2C), 130.39 (2C), 132.18, 136.13, 139.50, 141.90, 144.20, 147.58, 170.11. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₁H₁₄³⁵CIN₃O₃S [M⁺]: 423.0444, found: 423.0446. **8ba**: Isolated as a mixture with **7ba**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.99 (dd, ²J = 16.8 and ⁴J = 1.7, 1H), 3.19 (dd, ²J = 17.0 and ⁴J = 2.3, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.72 (t, ⁴J = 1.9, 1H), 6.93 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.18 (dt, ³J = 7.8 and ⁴J = 0.8, 1H), 7.60–7.63 (m, 3H), 7.89–7.91 (m, 2H).

Mixture of 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxo-1'-tritylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bc) and 4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxo-1'-tritylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bc)

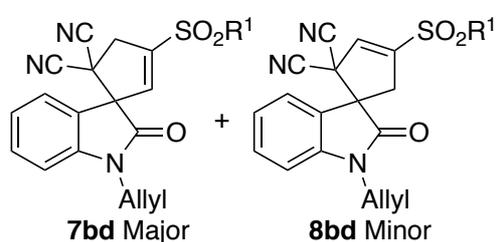


According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bc+8bc**, 70/30 ratio) (R¹ = 4-Cl-C₆H₄, R² = H, PG = Trityl) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6c** (52 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile.

61% global yield (48 mg, 0.073 mmol). **HRMS** (ESI): calculated for C₃₉H₂₆³⁵CIN₃NaO₃S [(M+Na)⁺]: 674.1281, found: 674.1274. **7bc**: Isolated as a mixture with **8bc**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.39 (d, ²J = 15.5, 1H), 3.81 (dd, ²J = 15.5 and ⁴J = 2.0, 1H), 3.88 (dd, ²J = 15.5 and ⁴J = 2.0, 1H), 6.64 (t, ⁴J = 2.0, 1H), 7.23–8.27 (10 signals, 9H).

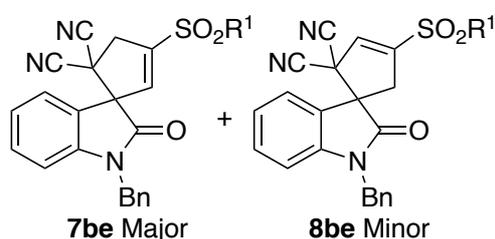
= 2.5, 1H), 6.41 (d, $^4J = 2.5$, 1H), 6.47–6.50 (m, 1H), 7.01–7.10 (m, 3H), 7.21–7.29 (m, 6H), 7.39–7.40 (m, 3H), 7.43–7.44 (m, 6H), 7.57 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 7.83–7.87 (m, 2H). **8bc**: Isolated as a mixture with **7bc**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.89 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.8$, 1H), 3.02 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.8$, 1H), 6.44 (d, $^3J = 8.0$, 1H), 6.65 (t, $^4J = 1.8$, 1H), 7.01–7.10 (m, 3H), 7.21–7.29 (m, 6H), 7.39–7.40 (m, 3H), 7.43–7.44 (m, 6H), 7.57 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 7.83–7.87 (m, 2H).

Mixture of 1'-allyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bd) and 1'-allyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bd)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bd+8bd**, 87/13 ratio) ($\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Allyl}$) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6d** (28 mg, 0.12 mmol), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 76% global yield (41 mg, 0.091 mmol). **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 450.0679, found: 450.0670. **Pure 7bd**: 41% yield (22 mg, 0.05 mmol). White solid. **mp**: 153 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.47 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 3.82 (dd, $^2J = 15.6$ and 2.6, 1H), 4.18–4.23 (m, 1H), 4.48–4.53 (m, 1H), 5.30 (d, $^2J = 9.9$, 1H), 5.33 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 5.78–5.86 (m, 1H), 6.54 (d, $^4J = 2.1$, 1H), 6.97 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.23 (dt, $^3J = 7.7$ and 0.6, 1H), 7.48 (dt, $^3J = 7.9$ and 1.0, 1H), 7.61–7.63 (m, 3H), 7.89–7.91 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.14, 43.48, 43.93, 65.17, 110.61, 111.91, 113.36, 119.32, 121.82, 124.25, 126.70, 129.73 (2C), 130.02, 130.40 (2C), 132.08, 136.10, 139.47, 141.92, 143.46, 147.69, 169.94. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 449.0601, found: 449.0605. **8bd**: Isolated as a mixture with **7bd**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.98 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 3.21 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 4.13–4.18 (m, 1H), 4.44–4.49 (m, 1H), 5.25–5.31 (m, 2H), 5.75–5.86 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.92 (d, $^3J = 7.5$, 1H), 7.17 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.42 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.61–7.64 (m, 3H), 7.61–7.64 (m, 3H), 7.89–7.93 (m, 2H).

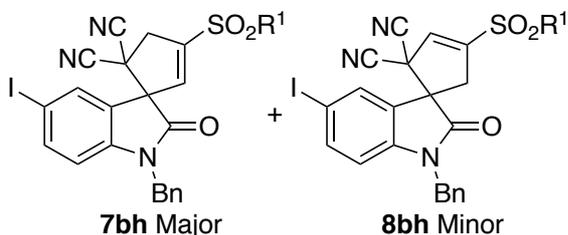
Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7be) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8be)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7be+8be**, 84/16 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile.

100% global yield (60 mg, 0.12 mmol). **Pure 7be**: 45% yield (27 mg, 0.054 mmol). White solid. **mp**: 209 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.50 (d, $^3J = 15.7$, 1H), 3.88 (dd, $^2J = 15.7$ and $^4J = 2.7$, 1H), 4.72 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 5.13 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 6.56 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 6.85 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.19 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 7.29–7.35 (m, 5H), 7.38 (t, $^3J = 8.2$, 1H), 7.62 (d, $^3J = 7.3$, 1H), 7.61–7.63 (m, 2H), 7.90–7.92 (m, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 42.41, 43.77, 45.10, 65.22, 110.80, 112.10, 113.39, 121.89, 124.29, 126.71, 127.68 (2C), 128.43, 129.21 (2C), 129.74 (2C), 130.42 (2C), 132.05, 134.13, 136.11, 139.61, 141.94, 143.47, 147.65, 170.35. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₇H₁₉³⁵ClN₃O₃S [(M+H)⁺]: 500.0836, found: 500.0826. **8be**: Isolated as a mixture with **7be**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.00 (dd, $^2J = 16.8$ and $^4J = 1.5$, 1H), 3.23 (dd, $^2J = 16.8$ and $^4J = 2.3$, 1H), 4.71 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 5.03 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.75 (t, $^4J = 2.3$, 1H), 6.81 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.14 (dt, $^3J = 7.6$ and $^4J = 0.9$, 1H), 7.28–7.35 (m, 5H), 7.61–7.64 (m, 3H), 7.90–7.92 (m, 2H).

Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-iodo-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bh) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-iodo-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bh)



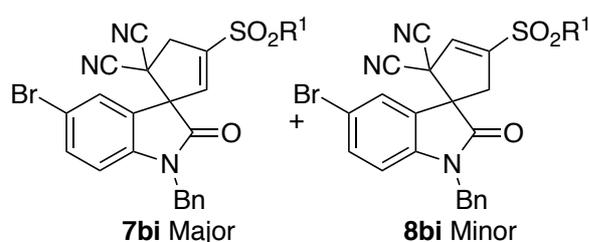
3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bh)

According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bh+8bh**, 80/20 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-I}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6h** (49 mg, 0.12

mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 71% global yield (53 mg, 0.085 mmol). Yellow solid. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₇H₁₈³⁵ClIN₃O₃S [(M+H)⁺]: 624.9724, found: 624.9719. **7bh**: Isolated as a mixture with **8bh**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.47 (dd, $^2J = 15.6$ and $^4J = 0.5$, 1H), 3.89 (dd, $^2J = 15.6$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 5.10 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 6.53 (dd, $^4J = 2.6$ and

0.5, 1H), 6.61 (d, $^3J = 8.4$, 1H), 7.30–7.36 (m, 5H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.70 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.8$, 1H), 7.87 (d, $^4J = 1.6$, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.35, 43.68, 45.15, 64.68, 86.57, 111.83, 112.71, 113.13, 123.99, 127.62 (2C), 128.60, 129.32 (2C), 129.79 (2C), 130.48 (2C), 133.62, 135.26, 135.90, 138.67, 140.93, 142.07, 143.13, 148.22, 169.65. **8bh**: Isolated as a mixture with **7bh**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.07 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.6$, 1H), 3.15 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 2.1$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 5.00 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.57 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 6.75 (t, $^4J = 1.8$, 1H), 7.30–7.36 (m, 5H), 7.62–7.65 (m, 3H), 7.67 (d, $^4J = 1.8$, 1H), 7.90–7.94 (m, 2H).

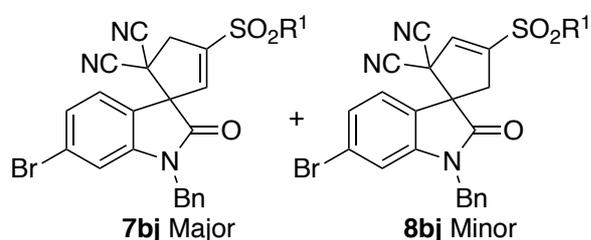
Mixture of 1'-benzyl-5'-bromo-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bi) and 1'-benzyl-5'-bromo-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bi)



According to general procedure F spirooxindoles (**7bi+8bi**, 80/20 ratio) ($\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 5\text{-Br}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6i** (44 mg, 0.12 mmol), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and

NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 88% global yield (61 mg, 0.106 mmol). Yellow solid. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 576.9863, found: 576.9863. **7bi**: Isolated as a mixture with **8bi**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.47 (dd, $^2J = 15.3$ and $^4J = 0.6$, 1H), 3.90 (dd, $^2J = 15.3$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.70 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 5.11 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 6.53 (dd, $^4J = 1.9$ and 0.6, 1H), 6.71 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 7.30–7.35 (m, 5H), 7.51 (dd, $^3J = 8.4$ and $^4J = 2.0$, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.73 (d, $^4J = 1.8$, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.36, 43.67, 45.19, 64.89, 111.82, 112.25, 113.12, 116.97, 123.71, 127.62 (2C), 128.60, 129.31 (2C), 129.79 (2C), 130.19, 130.47 (2C), 133.62, 135.01, 135.89, 138.65, 142.06, 142.47, 148.26, 169.81. **8bi**: Isolated as a mixture with **7bi**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.07 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.6$, 1H), 3.16 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 2.2$, 1H), 4.70 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 5.02 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 6.67 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 6.75 (t, $^4J = 1.8$, 1H), 7.30–7.35 (m, 5H), 7.44 (dd, $^3J = 8.5$ and $^4J = 1.9$, 1H), 7.52 (d, $^4J = 1.9$, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.90–7.93 (m, 2H).

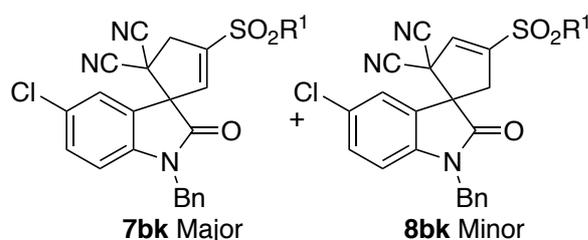
Mixture of 1'-benzyl-6'-bromo-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bj) and 1'-benzyl-6'-bromo-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bj)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bj+8bj**, 80/20 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 6\text{-Br}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6j** (44 mg, 0.12 mmol), $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and

NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 96% global yield (66 mg, 0.115 mmol). White solid. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 599.9760, found: 599.9762. **7bj**: Isolated as a mixture with **8bj**. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.49 (dd, $^2J = 15.6$ and $^4J = 0.6$, 1H), 3.86 (dd, $^2J = 15.5$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.68 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.10 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.52 (dd, $^4J = 2.6$ and 0.6, 1H), 7.00 (d, $^4J = 1.7$, 1H), 7.28–7.40 (m, 6H), 7.48 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.89–7.91 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.28, 43.60, 45.23, 64.90, 111.84, 113.23, 114.24, 120.66, 126.28, 127.31, 127.65 (2C), 127.90, 128.68, 129.37 (2C), 129.75 (2C), 130.46 (2C), 133.56, 135.94, 138.79, 142.06, 144.69, 148.14, 170.23. **8bj**: Isolated as a mixture with **7bj**. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.98 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.3$, 1H), 3.20 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 2.3$, 1H), 4.66 (d, $^2J = 15.3$, 1H), 5.00 (d, $^2J = 15.3$, 1H), 6.73 (dd, $^4J = 2.3$ and 1.3, 1H), 6.96 (d, $^4J = 1.6$, 1H), 7.28–7.40 (m, 7H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.89–7.94 (m, 2H).

Mixture of 1'-benzyl-5'-chloro-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bk) and 1'-benzyl-5'-chloro-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bk)

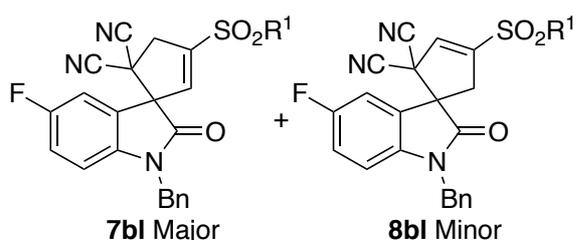


According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bk+8bk**, 80/20 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-Cl}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6k** (36 mg, 0.12 mmol), $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and

NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 81% global yield (52 mg, 0.097 mmol). Yellow solid. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 533.0368, found: 533.0368. **7bk**: Isolated as a mixture with **8bk**. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm)

3.48 (d, $^2J = 15.9$, 1H), 3.90 (dd, $^2J = 15.9$ and $^4J = 2.5$, 1H), 4.70 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.12 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.53 (d, $^4J = 2.0$, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 7.30–7.37 (m, 6H), 7.60 (d, $^4J = 2.1$, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.91–7.94 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.38, 43.66, 45.23, 64.99, 111.83 (2C), 113.13, 123.38, 127.08, 127.63 (2C), 128.61, 129.32 (2C), 129.79 (2C), 129.94, 130.21, 130.48, 132.11, 133.65, 135.91, 138.67, 141.97, 142.08, 148.27, 169.93. **8bk**: Isolated as a mixture with **7bk**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.06 (dd, $^2J = 16.7$ and $^4J = 1.8$, 1H), 3.17 (dd, $^2J = 16.7$ and $^4J = 2.1$, 1H), 4.70 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.02 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.72 (d, $^3J = 8.4$, 1H), 6.75–6.77 (m, 1H), 7.41 (d, $^4J = 2.0$, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.91–7.94 (m, 2H).

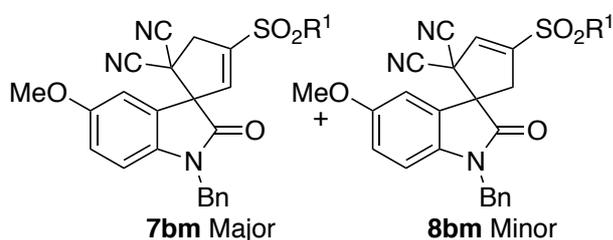
Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-fluoro-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bl) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-fluoro-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bl)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bl**+**8bl**, 80/20 ratio) ($\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 5\text{-F}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6l** (36 mg, 0.12 mmol), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and

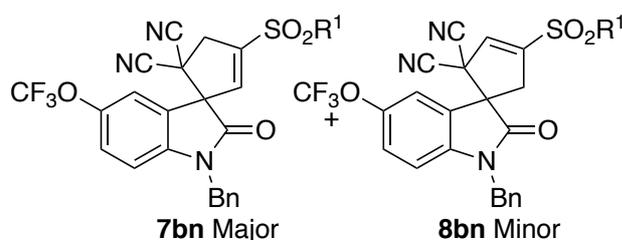
NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 97% global yield (60 mg, 0.116 mmol). Yellow solid. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}^{35}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 517.0663, found: 517.0664. **7bl**: Isolated as a mixture with **8bl**. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.49 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 3.90 (dd, $^2J = 15.4$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.99 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 5.13 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 6.54 (d, $^4J = 2.0$, 1H), 6.77 (dd, $^3J = 8.7$ and $^3J = 4.0$, 1H), 7.10 (dt, $^3J = 8.7$ and $^4J = 2.6$, 1H), 7.31–7.36 (m, 5H), 7.40 (dd, $^3J = 7.6$ and $^4J = 2.6$, 1H), 7.63–7.64 (m, 2H), 7.90–7.92 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.38, 43.65, 45.25, 65.20, 111.67 (d, $J = 7.7$), 111.86, 113.17, 115.01 (d, $J = 26.0$), 118.71 (d, $J = 23.5$), 123.21 (d, $J = 8.5$), 127.64 (2C), 128.57, 129.30 (2C), 129.77 (2C), 130.23, 130.46 (2C), 133.77, 135.93, 138.81, 142.06, 148.19, 159.63 (d, $J = 243.7$), 170.10. **8bl**: Isolated as a mixture with **7bl**. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.03 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.6$, 1H), 3.20 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 2.3$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 16.0$, 1H), 5.03 (d, $^2J = 16.0$, 1H), 6.72–6.75 (m, 2H), 7.04 (dt, $^3J = 8.7$ and $^4J = 2.6$, 1H), 7.31–7.36 (m, 6H), 7.63–7.64 (m, 2H), 7.90–7.94 (m, 2H).

Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-methoxy-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bm) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-methoxy-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bm)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bm**+**8bm**, 80/20 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-OMe}$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6m** (38 mg, 0.12 mmol), $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 86% global yield (55 mg, 0.103 mmol). Yellow solid. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 529.0863, found: 529.0866. **7bm**: Isolated as a mixture with **8bm**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.50 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (dd, $^2J = 15.5$ and $^4J = 2.6$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 15.4$, 1H) 5.10 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 6.57 (d, $^4J = 2.0$, 1H), 6.73 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 6.89 (dd, $^3J = 8.7$ and $^4J = 2.6$, 1H), 7.22 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 7.30–7.34 (m, 5H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.90–7.92 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.40, 43.81, 45.14, 56.11, 65.53, 111.45, 112.10, 113.23, 113.44, 117.10, 122.86, 127.67 (2C), 128.38, 129.19 (2C), 129.73 (2C), 130.42 (2C), 134.21, 136.09, 136.47, 139.64, 141.94, 147.60, 156.91, 170.06. **8bm**: Isolated as a mixture with **7bm**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.01 (dd, $^2J = 17.0$ and $^4J = 1.4$, 1H), 3.20 (dd, $^2J = 17.0$ and $^4J = 2.0$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.67 (d, $^2J = 16.0$, 1H), 5.01 (d, $^2J = 16.0$, 1H), 6.69 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 6.75 (t, $^4J = 1.8$, 1H), 6.83 (dd, $^3J = 8.6$ and $^4J = 2.5$, 1H), 7.08 (d, $^4J = 2.5$, 1H), 7.30–7.34 (m, 5H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.90–7.95 (m, 2H).

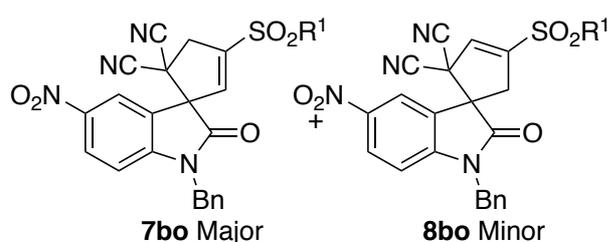
Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxo-5'-(trifluoromethoxy)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bn) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2'-oxo-5'-(trifluoromethoxy)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bn)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bn**+**8bn**, 80/20 ratio) ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 5\text{-OCF}_3$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6n** (44 mg, 0.12 mmol), $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 96% global yield (67 mg, 0.115 mmol). Yellow solid. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 583.0580, found: 583.0582. **7bn**: Isolated as a mixture with **8bn**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm)

3.49 (dd, $^2J = 15.6$ and $^4J = 0.6$, 1H), 3.90 (dd, $^2J = 15.6$ and $^4J = 2.5$, 1H), 4.71 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 5.14 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.55 (dd, $^4J = 2.5$ and 0.6, 1H), 6.84 (d, $^3J = 8.6$, 1H), 7.27–7.39 (m, 6H), 7.53 (d, $^4J = 2.2$, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.91–7.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.32, 43.65, 45.34, 65.04, 111.49, 111.79, 113.03, 119.64, 120.91, 123.20, 125.31, 127.70 (2C), 128.69, 129.37 (2C), 129.79 (2C), 130.23, 130.49 (2C), 133.58, 135.88, 138.41, 142.12, 145.54 (q, $J = 2.0$), 148.49, 170.17. **8bn**: Isolated as a mixture with **7bn**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.05 (dd, $^2J = 17.0$ and $^4J = 1.6$, 1H), 3.22 (dd, $^2J = 17.0$ and $^4J = 2.3$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.05 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.75 (t, $^4J = 1.8$, 1H), 6.80 (d, $^3J = 8.6$, 1H), 7.32–7.39 (m, 7H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.91–7.95 (m, 2H).

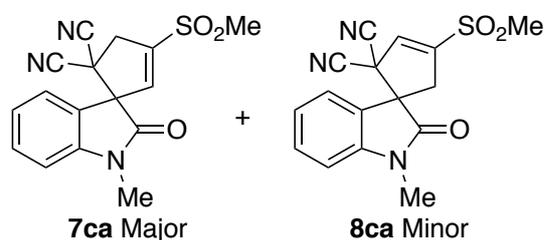
Mixture of 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-nitro-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7bo) and 1'-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5'-nitro-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8bo)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7bo**+**8bo**, 73/27 ratio) ($\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 5\text{-NO}_2$, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6o** (40 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10

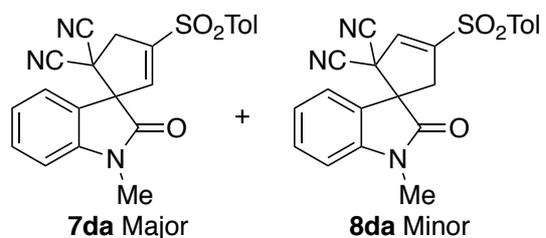
mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 91% global yield (59 mg, 0.109 mmol). Yellow solid. HRMS (ESI): calculated for C₂₇H₁₈³⁵CIN₄O₅S [(M+H)⁺]: 544.0608, found: 544.0610. **7bo**: Isolated as a mixture with **8bo**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.50 (dd, $^2J = 15.8$ and $^4J = 0.5$, 1H), 3.95 (dd, $^2J = 15.8$ and $^4J = 2.5$, 1H), 4.78 (d, $^2J = 15.9$, 1H), 5.20 (d, $^2J = 15.9$, 1H), 6.54 (d, $^4J = 2.0$, 1H), 6.96 (d, $^3J = 8.7$, 1H), 7.32–7.39 (m, 5H), 7.65–7.67 (m, 2H), 7.93–7.94 (m, 2H), 8.34 (dd, $^3J = 8.7$ and $^4J = 2.1$, 1H), 8.51 (d, $^4J = 2.1$, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 42.29, 43.64, 45.61, 64.62, 110.74, 111.53, 112.85, 122.62, 122.75, 127.68 (2C), 128.68, 128.97, 129.54 (2C), 129.88 (2C), 130.59 (2C), 133.00, 135.66, 137.43, 142.30, 144.41, 148.81, 149.27, 170.49. **8bo**: Isolated as a mixture with **7bo**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.16 (dd, $^2J = 16.8$ and $^4J = 1.6$, 1H), 3.23 (dd, $^2J = 16.8$ and $^4J = 2.3$, 1H), 4.78 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.11 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.77 (t, $^4J = 1.7$, 1H), 6.92 (d, $^3J = 8.7$, 1H), 7.32–7.39 (m, 5H), 7.64–7.67 (m, 2H), 7.93–7.96 (m, 2H), 8.29 (dd, $^3J = 8.8$ and $^4J = 2.2$, 1H), 8.33 (d, $^4J = 2.2$, 1H).

Mixture of 1'-methyl-3-(methylsulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7ca) and 1'-methyl-4-(methylsulfonyl)-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8ca)



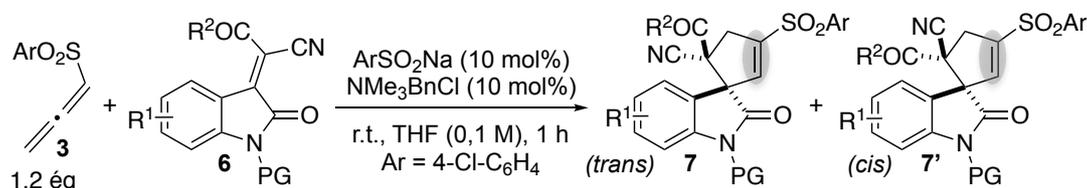
According to *general procedure F* spirooxindoles (**7ca+8ca**, 75/25 ratio) ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, PG = Me) were obtained from **3c** (17 mg, 0.14 mmol), **6a** (25 mg, 0.12 mmol), MeSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 62% global yield (24 mg, 0.074 mmol). **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 328.0756, found: 328.0755. **7ca**: Isolated as a mixture with **8ca**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.11 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 4.10 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.00 (d, $^3J = 7.4$, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.63 (d, $^3J = 7.4$, 1H). **8ca**: Isolated as a mixture with **7ca**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.13 (s, 3H), 3.21 (d, $^2J = 17.4$, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.36 (d, $^2J = 17.4$, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.97–7.00 (m, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.60–7.64 (m, 1H).

Mixture of 1'-methyl-2'-oxo-3-tosylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (7da) and 1'-methyl-2'-oxo-4-tosylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (8da)



According to *general procedure F* spirooxindoles (**7da+8da**, 87/13 ratio) ($R^1 = 4\text{-Tol}$, $R^2 = \text{H}$, PG = Me) were obtained from **3d** (58 mg, 0.3 mmol), **6a** (52 mg, 0.25 mmol), $4\text{-TolSO}_2\text{Na}$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 2.5 mL of acetonitrile. 73% global yield (73 mg, 0.182 mmol). **Pure 7da**: 56% yield (56 mg, 0.14 mmol). Pale brown solid. **mp**: 165°C. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.48 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.46 (d, $^2J = 15.4$, 1H), 3.79 (dd, $^2J = 15.4$ and $^4J = 2.4$, 1H), 6.46 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 6.96 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 7.22 (t, $^3J = 7.2$, 1H), 7.42 (d, $^3J = 7.4$, 2H), 7.50 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 7.59 (d, $^3J = 7.2$, 1H), 7.83 (d, $^3J = 8.0$, 2H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21.92, 27.24, 42.28, 43.78, 65.27, 109.60, 112.07, 113.44, 122.04, 124.19, 126.56, 128.35 (2C), 130.62 (2C), 132.04, 134.58, 138.21, 144.19, 146.22, 148.24, 170.25. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 404.1069, found: 404.1066. **8da**: Isolated as a mixture with **7da**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.44 (s, 3H), 3.08 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.9$,

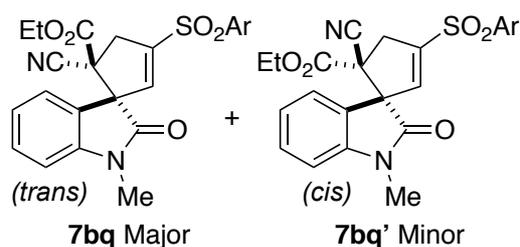
1H), 3.14 (dd, $^2J = 16.9$ and $^4J = 1.9$, 1H), 3.22 (s, 3H), 6.62 (t, $^4J = 1.9$, 1H), 6.92 (d, $^3J = 7.4$, 1H), 7.15 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.59–7.62 (m, 2H), 7.82–7.86 (m, 2H).



General procedure G:

Allenyl sulfone **3b** (1.2 eq.), oxindole derivative **6** (1 eq.) and NMe_3BnCl (10 mol%) were diluted in THF (0.1 M). Sodium para chlorobenzene sulfinate 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) was then added to the reaction mixture and it was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was filtered through a PTFE membrane filter (0.2 μm) and concentrated under reduced pressure. Finally, the crude was purified by chromatography on silica gel to give two diastereoisomers cyclopentene-spirooxindoles **7** and **7'**.

Mixture of (trans) ethyl 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (7bq) and (cis) ethyl 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (7bq')

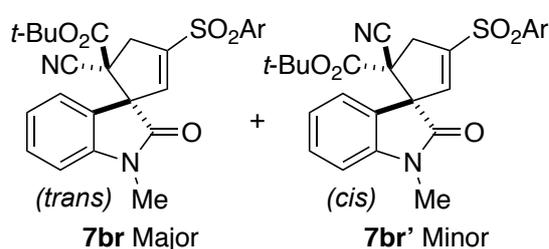


According to general procedure G spirooxindoles (**7bq**+**7bq'**, 84/16 ratio) ($\text{Ar} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$, $\text{PG} = \text{Me}$) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6q** (31 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%)

in 1.2 mL of THF. 98% global yield (55 mg, 0.118 mmol). **Pure 7bq**: 82% yield (46 mg, 0.098 mmol). White solid. **mp**: 170 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (t, $^3J = 7.1$, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.32 (dd, $^2J = 16.4$ and $^4J = 1.9$, 1H), 3.68 (dd, $^2J = 16.4$ and $^4J = 1.7$, 1H), 3.84 (dq, $^2J = 10.8$ and $^3J = 7.1$, 1H), 3.96 (dq, $^2J = 10.8$ and $^3J = 7.1$, 1H), 6.39 (t, $^4J = 1.7$, 1H), 6.90 (d, $^3J = 7.6$, 1H), 6.98 (d, $^3J = 6.9$, 1H), 7.05 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 7.40 (dt, $^3J = 7.7$ and $^4J = 0.9$, 1H), 7.60 (d, $^3J = 8.6$, 2H), 7.91 (d, $^3J = 8.6$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.54, 27.15, 40.26, 55.60, 63.67, 65.53, 109.18, 116.23, 123.36, 123.74, 125.07,

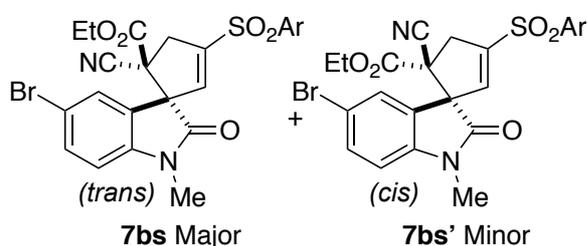
129.78 (2C), 130.17 (2C), 131.34, 136.59, 138.74, 141.43, 144.08, 147.12, 164.45, 171.55. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{23}H_{20}ClN_2O_5S$ [(M+H)⁺]: 471.0781, found: 471.0786. **Pure 7bq'**: 16% yield (9 mg, 0.019 mmol). White solid. **mp**: 181 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.13 (t, ³J = 7.1, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (dd, ²J = 16.2 and ⁴J = 0.8, 1H), 3.78 (dd, ²J = 16.2 and ⁴J = 2.3, 1H), 4.08 (dq, ²J = 10.8 and ³J = 7.1, 1H), 4.17 (dq, ²J = 10.8 and ³J = 7.1, 1H), 6.37 (d, ⁴J = 1.4, 1H), 6.92 (d, ³J = 7.9, 1H), 7.20 (t, ³J = 7.7, 1H), 7.45 (dt, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.59 (d, ³J = 8.6, 2H), 7.62 (d, ³J = 7.6, 1H), 7.89 (d, ³J = 8.6, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.78, 26.96, 40.21, 56.77, 63.94, 64.02, 108.99, 116.96, 123.81, 124.80, 126.07, 129.71 (2C), 130.18 (2C), 130.96, 136.69, 140.31, 141.40, 144.01, 147.00, 164.03, 172.24. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{23}H_{20}ClN_2O_5S$ [(M+H)⁺]: 471.0781, found: 471.0776.

Mixture of (*trans*) tert-butyl 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (7br) and (*cis*) tert-butyl 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (7br')



According to *general procedure G* spirooxindoles (**7br**+**7br'**, 81/19 ratio) (Ar = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = H, R² = OtBu, PG = Me) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6r** (34 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of THF. 48% global yield (29 mg, 0.058 mmol). **Pure 7br**: 48% yield (29 mg, 0.058 mmol). Pink solid. **mp**: 192 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.04 (s, 9H), 3.16 (dd, ²J = 16.8 and ⁴J = 1.2, 1H) 3.29 (s, 3H), 3.81 (dd, ²J = 16.8 and ⁴J = 2.3, 1H), 6.42 (dd, ²J = 2.3 and ⁴J = 1.2, 1H), 6.90 (d, ³J = 7.3, 1H), 6.99 (dd, ³J = 7.5 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.04 (td, ³J = 7.5 and ⁴J = 0.8, 1H), 7.40 (dt, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.2, 1H), 7.59 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.91 (d, ³J = 8.8, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 27.02, 27.11 (3C), 39.95, 56.74, 63.74, 85.47, 108.85, 116.39, 123.43, 124.10, 125.25, 129.79 (2C), 130.21 (2C), 131.22, 136.41, 139.11, 141.51, 143.94, 146.16, 162.27, 171.44. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{25}H_{25}^{35}ClN_2O_5S$ [(M+H)⁺]: 499.1094, found: 499.1096.

Mixture of (*trans*) ethyl 5'-bromo-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (**7bs**) and (*cis*) ethyl 5'-bromo-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (**7bs'**)



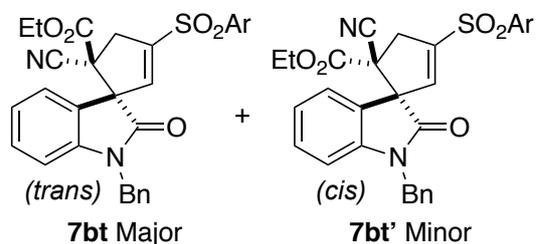
According to general procedure G spirooxindoles (**7bs**+**7bs'**, 75/25 ratio) (Ar = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = 5-Br, R² = OEt, PG = Me) were obtained from **3b** (24 mg, 0.112 mmol), **6s** (31 mg, 0.092 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10

mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 0.9 mL of THF. 71% global yield (36 mg, 0.065 mmol).

HRMS (ESI): calculated for C₂₃H₁₉⁷⁹Br³⁵ClN₂O₅S [(M+H)⁺]: 548.9887, found: 548.9888.

Pure 7bs: 47% yield (24 mg, 0.043 mmol). White solid. **mp**: 179°C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.01 (t, ³J = 7.0, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.40 (dd, ²J = 16.1 and ⁴J = 1.7, 1H), 3.55 (d, ²J = 16.1, 1H), 3.98 (dq, ²J = 10.9 and ³J = 7.0, 1H), 4.05 (dq, ²J = 10.9 and ³J = 7.0, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.80 (d, ³J = 8.4, 1H), 7.09 (d, ⁴J = 1.4, 1H), 7.54–7.56 (m, 1H), 7.61 (d, ³J = 8.4, 2H), 7.92 (d, ³J = 8.4, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.67, 27.29, 31.08, 40.31, 55.43, 63.99, 65.85, 110.69, 115.84, 125.61, 128.27, 129.82 (2C), 130.19 (2C), 134.12, 136.49, 137.76, 141.51, 143.22, 148.20, 164.60, 171.12. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₃H₁₉⁷⁹Br³⁵ClN₂O₅S [(M+H)⁺]: 548.9887, found: 548.9886. **Pure 7bs'**: 12% yield (6 mg, 0.011 mmol). Yellow solid. **mp**: 158°C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.15 (t, ³J = 7.0, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.29 (d, ²J = 16.2, 1H), 3.80 (dd, ²J = 16.2 and ⁴J = 2.2, 1H), 4.10 (dq, ²J = 10.5 and ³J = 7.0, 1H), 4.18 (dq, ²J = 10.5 and ³J = 7.0, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.80 (d, ³J = 8.3, 1H), 7.58–7.61 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.89 (d, ³J = 8.5, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.80, 27.08, 31.09, 40.16, 56.89, 63.52, 64.11, 110.39, 116.40, 126.61, 129.21, 129.75 (2C), 130.24 (2C), 133.87, 136.50, 139.49, 141.53, 143.17, 147.74, 163.79, 171.81.

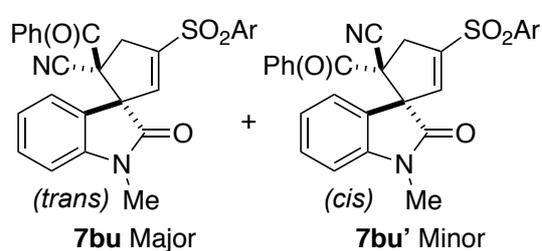
Mixture of (*trans*) ethyl 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (7bt**) and (*cis*) ethyl 1'-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-5-cyano-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carboxylate (**7bt'**)**



According to *general procedure G* spirooxindoles (**7bt**+**7bt'**, 73/27 ratio) (Ar = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = H, R² = OEt, PG = Bn) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6t** (40 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10

mol%) in 1.2 mL of THF. 61% global yield (40 mg, 0.073 mmol). **Pure 7bt**: 47% yield (31 mg, 0.056 mmol). Orange solid. **mp**: 117°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.68 (t, ³J = 7.2, 3H), 3.34 (dd, ²J = 16.5 and ⁴J = 1.9, 1H), 3.76 (dd, ²J = 16.5 and ⁴J = 1.9, 1H), 3.77 (dq, ²J = 10.4 and ³J = 7.1, 1H), 3.84 (dq, ²J = 10.4 and ³J = 7.1, 1H), 4.73 (d, ²J = 15.7, 1H), 5.18 (d, ²J = 15.7, 1H), 6.44 (t, ⁴J = 1.8, 1H), 6.79 (d, ³J = 7.9, 1H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.27–7.40 (m, 6H), 7.61 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.93 (d, ³J = 8.7, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.28, 40.43, 44.82, 55.62, 63.79, 65.27, 110.17, 116.33, 123.34, 123.92, 125.12, 127.88 (2C), 128.27, 129.08 (2C), 129.80 (2C), 130.21 (2C), 131.18, 134.90, 136.56, 138.78, 141.50, 143.19, 146.96, 164.33, 171.67. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₉H₂₄³⁵ClN₂O₅S [(M+H)⁺]: 547.1094, found: 547.1090. **Pure 7bt'**: 14% yield (9 mg, 0.017 mmol). Red solid. **mp**: 97°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.06 (t, ³J = 7.1, 3H), 3.33 (dd, ²J = 16.0 and ⁴J = 1.2, 1H), 3.79 (dd, ²J = 16.0 and ⁴J = 2.3, 1H), 3.97 (dq, ²J = 10.8 and ³J = 7.1, 1H), 4.11 (dq, ²J = 10.8 and ³J = 7.1, 1H), 4.81 (d, ²J = 15.7, 1H), 4.92 (d, ²J = 15.7, 1H), 6.44 (dd, ⁴J = 2.3 and 1.2, 1H), 6.82 (d, ³J = 7.7, 1H), 7.16 (t, ³J = 7.7, 1H), 7.27–7.36 (m, 6H), 7.47–7.49 (m, 1H), 7.59–7.61 (m, 2H), 7.91 (d, ³J = 8.5, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.66, 40.24, 44.69, 56.76, 64.05, 64.16, 110.08, 116.90, 123.79, 124.82, 125.98, 127.56 (2C), 128.20, 129.10 (2C), 129.74 (2C), 130.18 (2C), 130.88, 134.84, 136.64, 140.30, 141.42, 143.15, 147.04, 164.04, 172.30. **HRMS** (ESI): calculated for C₂₉H₂₄³⁵ClN₂O₅S [(M+H)⁺]: 547.1094, found: 547.1093.

Mixture of (*trans*) 5-benzoyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carbonitrile (7bu**) and (*cis*) 5-benzoyl-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-1'-methyl-2'-oxospiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5-carbonitrile (**7bu'**)**



According to *general procedure G* spirooxindoles (**7bu**+**7bu'**, 78/22 ratio) (Ar = 4-Cl-C₆H₄, R¹ = H, R² = Ph, PG = Me) were obtained from **3b** (31 mg, 0.144 mmol), **6u** (35 mg, 0.12 mmol), 4-Cl-C₆H₄SO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of THF. 55% global yield (33 mg, 0.066 mmol). **7bu**: Isolated as a mixture with **7bu'**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.02 (s, 3H), 3.34 (d, ²J = 16.4, 1H), 4.23 (dd, ²J = 17.1 and ⁴J = 2.3, 1H), 6.38 (d, ⁴J = 2.3, 1H), 6.40 (d, ³J = 7.6, 1H), 6.76 (d, ³J = 8.0, 1H), 6.89 (t, ³J = 7.4, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.20 (t, ³J = 7.7, 3H), 7.36–7.59 (m, 3H), 7.82 (d, ³J = 7.8, 1H) 7.89 (d, ³J = 8.9, 2H). **Pure 7bu'**: 17% yield (10 mg, 0.020 mmol). Dark solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.75 (s, 3H), 3.44 (d, ²J = 16.4, 1H), 4.04 (dd, ²J = 16.4 and ⁴J = 2.7, 1H), 6.33 (d, ⁴J = 2.7, 1H), 6.69 (d, ³J = 8.1, 1H), 6.81 (d, ³J = 8.1, 1H), 6.85 (t, ³J = 7.6, 1H), 7.14 (d, ³J = 7.1, 1H), 7.20 (t, ³J = 7.7, 3H), 7.36–7.59 (m, 3H), 7.82 (d, ³J = 7.8, 1H) 7.89 (d, ³J = 8.9, 2H).

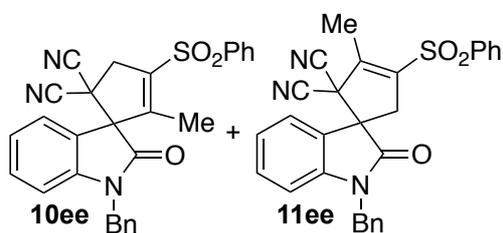
C.2. From *alpha* substituted allenyl sulfones



General procedure H:

Alpha substituted allenyl sulfone (1.2 eq.), oxindole derivative (1 eq.) and NMe₃BnCl (10 mol%) were diluted in acetonitrile (0.1 M). Sodium benzenesulfinate PhSO₂Na (10 mol%) was then added to the reaction mixture and it was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was filtered through a PTFE membrane filter (0.2 μm) and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel to give a mixture of two regioisomeric cyclopentene-spirooxindoles **10** and **11**, or exclusive cyclopentene-spirooxindole **11**.

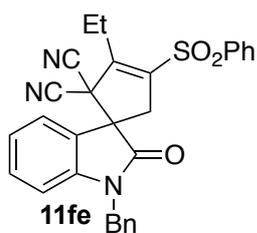
Mixture of 1'-benzyl-2-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (10ee) and 1'-benzyl-3-methyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ee)



According to *general procedure H* spirooxindoles (**10ee+11ee**, 52/48 ratio) ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3e** (28 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile.

67% yield (38 mg, 0.080 mmol). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 480.1382, found: 480.1382. **10ee**: Isolated as a mixture with **11ee**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (dd, $^5J = 2.4$ and 1.5 , 3H), 3.53 (dd, $^2J = 15.1$ and $^5J = 1.5$, 1H), 3.86 (dq, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.4$, 1H), 4.82 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.02 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.85 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.19 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.28–7.40 (m, 6H), 7.52 (d, $^3J = 7.5$, 1H), 7.62–7.67 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 2H). **11ee**: Isolated as a mixture with **10ee**. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.58 (t, $^5J = 2.2$, 3H), 3.08 (dq, $^2J = 16.5$ and $^5J = 2.2$, 1H), 3.21 (dq, $^2J = 16.5$ and $^5J = 2.2$, 1H), 4.74 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 4.98 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 6.78 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.08 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 7.28–7.40 (m, 7H), 7.62–7.67 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 2H).

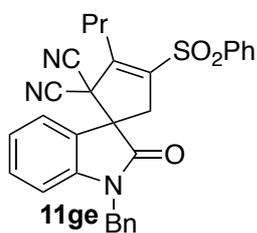
1'-Benzyl-3-ethyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11fe)



According to *general procedure H* spirooxindole **11fe** (from 07/93 ratio) ($R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) was obtained from **3f** (30 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 71% yield (42 mg, 0.085 mmol).

Orange solid. **mp**: 152 °C. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (t, $^3J = 7.6$, 3H), 2.97–3.02 (m, 1H), 3.03 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.21 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 4.75 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 4.97 (d, $^2J = 15.7$, 1H), 6.78 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.09 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.24–7.32 (m, 6H), 7.45 (d, $^3J = 7.2$, 1H), 7.63 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 7.70–7.74 (m, 1H), 7.97 (d, $^3J = 7.7$, 2H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 13.16, 21.55, 41.39, 44.51, 52.00, 57.14, 110.40, 110.80, 111.21, 123.87, 123.89, 124.47, 127.53 (2C), 128.03 (2C), 128.19, 129.08 (2C), 129.80 (2C), 131.33, 134.60, 134.71, 138.51, 141.41, 142.76, 147.53, 172.46. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 494.1538, found: 494.1541.

1'-Benzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)-3-propylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ge)

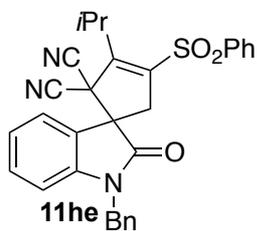


According to *general procedure H* spirooxindole **11ge** (from 07/93 ratio) ($R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) was obtained from **3g** (32 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 69% yield (42 mg, 0.083 mmol).

Orange solid. **mp** : 142 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, $^3J =$

7.2, 3H), 1.87–1.93 (m, 2H), 2.93–2.96 (m, 1H), 2.99–3.05 (m, 1H), 3.02 (d, $^2J = 16.5$, 1H), 3.21 (d, $^2J = 16.5$, 1H), 4.74 (d, $^3J = 15.3$, 1H), 4.97 (d, $^2J = 15.3$, 1H), 6.78 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.09 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.24–7.32 (m, 6H), 7.44 (d, $^3J = 7.1$, 1H), 7.62 (t, $^3J = 7.1$, 2H), 7.70–7.74 (m, 1H), 7.96 (d, $^3J = 8.0$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.38, 22.12, 30.00, 41.36, 44.51, 52.14, 57.24, 110.38, 110.80, 111.18, 123.84, 123.88, 124.49, 127.54 (2C), 128.08 (2C), 128.19, 129.08 (2C), 129.78 (2C), 131.32, 134.62, 134.69, 138.51, 141.68, 142.77, 146.33, 172.45. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 508.1695, found: 508.1691.

1'-Benzyl-3-isopropyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11he)

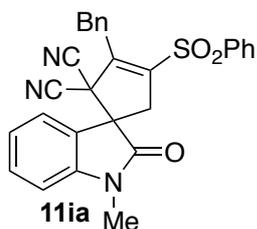


According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11he** ($R^1 = i\text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) was obtained from **3h** (32 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 73% yield (45 mg, 0.088 mmol). Orange solid.

mp : 85 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (d, $^3J = 7.2$, 3H), 1.48

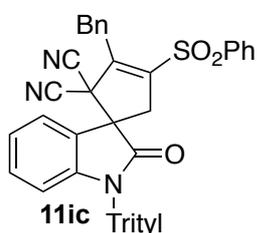
(d, $^3J = 7.2$, 3H), 3.06 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 3.24 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 4.17 (qq, $^3J = 7.0$ and 7.0, 1H), 4.78 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 4.98 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.78 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.10 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 7.25–7.32 (m, 6H), 7.54 (d, $^3J = 7.7$, 1H), 7.63 (t, $^3J = 7.7$, 2H), 7.72 (d, $^3J = 7.2$, 1H), 7.96 (d, $^3J = 8.0$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 19.87, 20.10, 28.11, 41.10, 44.53, 48.54, 57.59, 110.42, 111.54, 111.67, 123.40, 123.88, 124.72, 127.53 (2C), 128.00 (2C), 128.19, 129.08 (2C), 129.78 (2C), 131.37, 134.64, 134.67, 138.96, 141.15, 142.96, 150.85, 172.57. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 508.1695, found: 508.1697.

3-Benzyl-1'-methyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ia)



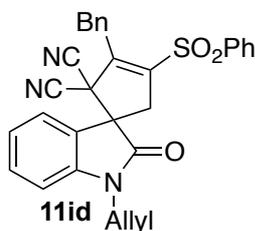
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ia** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Me}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6a** (25 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 70% yield (40 mg, 0.084 mmol). Yellow solid. **mp** : 231 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (dd, $^2J = 16.6$ and $^5J = 1.3$, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.26 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 4.09 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 4.67 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 6.87 (d, $^3J = 7.6$, 1H), 7.08 (t, $^3J = 7.6$, 1H), 7.34–7.41 (m, 5H), 7.48 (d, $^3J = 7.0$, 2H), 7.63 (t, $^3J = 7.7$, 2H), 7.73 (t, $^3J = 7.0$, 1H), 7.98 (d, $^3J = 7.7$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 26.90, 33.60, 40.86, 51.74, 57.42, 109.22, 110.31, 110.36, 123.33, 123.79, 124.82, 120.75, 123.08, 124.82, 128.20 (2C), 128.34, 129.30 (2C), 129.85 (2C), 130.02 (2C), 138.42, 142.57, 143.69, 144.42, 172.49. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 480.1382, found: 480.1380.

3-Benzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)-1'-tritylspiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ic)



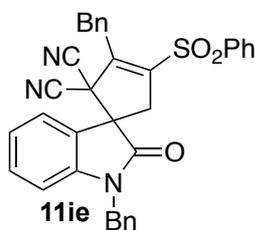
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ic** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{PG} = \text{Trityl}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6c** (53 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 75% global yield (64 mg, 0.09 mmol). Pink solid. **mp** : 229 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.97 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 3.05 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 4.31 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 4.42 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 6.39 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 6.89 (td, $^3J = 7.7$ and $^4J = 0.7$, 1H), 6.97 (td, $^3J = 8.2$ and $^4J = 1.3$, 1H), 7.17–7.22 (m, 10H), 7.35–7.38 (m, 9H), 7.43–7.44 (m, 2H), 7.58 (t, $^3J = 8.0$, 2H), 7.72 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.91 (dd, $^3J = 8.6$ and $^4J = 1.0$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 33.55, 41.21, 52.31, 57.70, 75.24, 110.34, 110.80, 116.86, 123.21, 123.64, 124.68, 127.18 (2C), 127.99 (6C), 128.24 (3C), 128.26, 129.09 (6C), 129.27 (2C), 129.79, 129.83 (2C), 129.96 (2C), 133.43, 134.75, 138.39, 141.35 (3C), 142.99, 143.31, 143.38, 172.99. **HRMS** (ESI): calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ [(M+Na) $^+$]: 730.2140, found: 730.2148.

1'-Allyl-3-benzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11id)



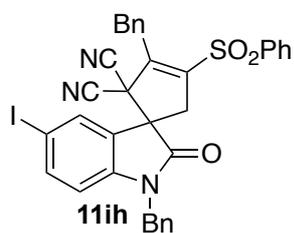
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11id** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, PG = Allyl) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6d** (28 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 75% yield (46 mg, 0.09 mmol). Yellow solid. mp : 78 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (dd, $^2J = 16.8$ and $^5J = 1.5$, 1H), 3.29 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 4.07 (d, $^2J = 14.9$, 1H), 4.11 (ddt, $^2J = 16.2$, $^3J = 5.9$, $^4J = 1.6$, 1H), 4.41 (ddt, $^2J = 16.2$, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.9$, 1H), 4.70 (d, $^2J = 14.9$, 1H), 5.23 (dd, $^3J = 13.9$, $^4J = 2.5$, 2H), 5.75 (ddt, $^3J = 13.9$, 5.1 and 5.9, 1H), 6.86 (d, $^3J = 8.00$, 1H), 7.07 (td, $^3J = 7.8$, $^4J = 0.7$, 1H), 7.34–7.41 (m, 5H), 7.63 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 7.73 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.98 (d, $^3J = 8.3$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.61, 41.00, 42.94, 51.70, 57.31, 110.13, 110.35, 110.39, 118.78, 123.18, 123.75, 124.97, 128.20 (2C), 128.35, 129.31 (2C), 129.84 (2C), 130.03 (2C), 130.32, 131.32, 133.33, 134.81, 138.43, 142.45, 142.95, 144.54, 172.37. HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 506.1538, found: 506.1532.

1',3-Dibenzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ie)



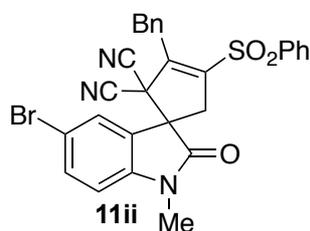
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ie** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, PG = Bn) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 73% global yield (49 mg, 0.059 mmol). Brown solid. mp : 202 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.02 (dd, $^2J = 16.8$ and $^5J = 1.4$, 1H), 3.31 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.69 (d, $^2J = 16.3$, 1H), 4.77 (d, $^2J = 14.0$, 1H), 4.95 (d, $^2J = 16.3$, 1H), 6.74 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.04 (td, $^3J = 7.9$ and $^4J = 0.7$, 1H), 7.22–7.25 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 4H), 7.34–7.42 (m, 4H), 7.50–7.51 (m, 2H), 7.62–7.66 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.99–8.00 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 33.62, 41.41, 44.49, 51.42, 57.42, 110.27, 110.33, 110.63, 123.14, 123.82, 125.00, 127.58 (2C), 128.20, 128.25 (2C), 128.37, 129.07 (2C), 129.33 (2C), 129.82 (2C), 130.06 (2C), 131.30, 133.32, 134.63, 134.79, 138.38, 142.21, 142.89, 144.75, 172.77. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 556.1695, found: 556.1693.

1',3-Dibenzyl-5'-iodo-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ih)



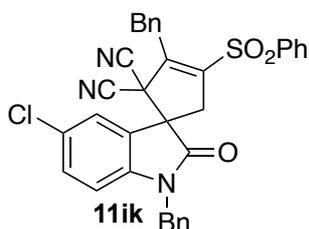
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ih** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-I}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6h** (49 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 33% global yield (27 mg, 0.04 mmol). White solid. **mp** : 232 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 3.23 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 4.05 (d, $^2J = 14.0$, 1H), 4.68 (d, $^2J = 15.0$, 1H), 4.77 (d, $^2J = 14.0$, 1H), 4.93 (d, $^2J = 15.0$, 1H), 6.50 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 7.28–7.30 (m, 3H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.48–7.50 (m, 2H), 7.57 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.3$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (t, $^3J = 7.7$, 2H), 7.76 (t, $^3J = 7.6$, 1H), 7.98 (d, $^3J = 7.6$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.57, 41.35, 44.57, 51.49, 56.88, 86.06, 110.08, 110.26, 112.23, 125.72, 127.50 (2C), 128.20 (2C), 128.38, 128.47, 129.18 (2C), 129.41 (2C), 129.97 (2C), 130.05 (2C), 133.20, 133.49, 134.11, 135.00, 138.30, 140.16, 142.24, 142.51, 144.45, 171.87. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{IN}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 682.0661, found: 682.0653.

3-Benzyl-5'-bromo-1'-methyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ii)



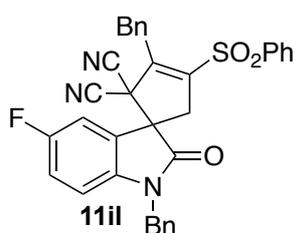
According to *general procedure H* exclusive spirooxindole ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-Br}$, $\text{PG} = \text{Me}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6i** (35 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 79% yield (53 mg, 0.095 mmol). Yellow solid. **mp** : 200 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.10 (dd, $^2J = 16.6$ and $^5J = 1.0$, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.19 (d, $^2J = 16.6$, 1H), 4.11 (d, $^2J = 14.9$, 1H), 4.65 (d, $^2J = 14.9$, 1H), 6.75 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 7.34–7.41 (m, 4H), 7.47 (d, $^2J = 6.9$, 2H), 7.52 (dd, $^3J = 6.5$ and $^4J = 1.8$, 1H), 7.64 (t, $^3J = 7.4$, 2H), 7.75 (t, $^3J = 7.5$, 2H), 7.96 (d, $^3J = 8.3$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 27.06, 33.56, 40.87, 51.72, 57.13, 109.88, 110.11, 110.67, 116.32, 125.60, 127.78, 128.15 (2C), 128.44, 129.37 (2C), 129.98 (2C), 130.01 (2C), 133.18, 134.34, 135.03, 138.32, 142.56, 142.67, 144.20, 171.69. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 558.0487, found: 558.0486.

1',3-Dibenzyl-5'-chloro-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ik)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ik** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6k** (38 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 75% global yield (53 mg, 0.090 mmol). Yellow solid. **mp** : 202 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.10 (dd, $^2J = 16.7$ and $^5J = 1.2$, 1H), 3.24 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 4.10 (d, $^2J = 14.3$, 1H), 4.68 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 4.72 (d, $^2J = 14.3$, 1H), 4.95 (d, $^2J = 15.3$, 1H), 6.65 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 7.19–7.20 (m, 2H), 7.22 (dd, $^3J = 8.5$ and $^4J = 2.1$, 1H), 7.27–7.30 (m, 4H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.48–7.50 (m, 2H), 7.63–7.67 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 1H), 7.98–8.00 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.59, 41.34, 44.63, 51.39, 57.22, 110.08, 110.20, 111.32, 125.07, 125.24, 127.50 (2C), 128.20 (2C), 128.38, 128.47, 129.18 (2C), 129.35, 129.39 (2C), 129.94 (2C), 130.06 (2C), 131.33, 133.14, 134.14, 134.98, 138.29, 141.33, 142.24, 144.53, 172.09. **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 590.1305, found: 590.1313.

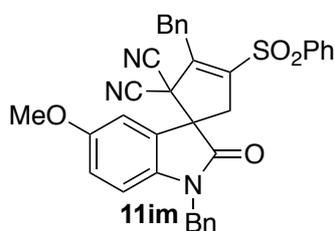
1',3-dibenzyl-5'-fluoro-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11il)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11il** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-F}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6l** (36 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 76% global yield (52 mg, 0.091 mmol). Yellow solid. **mp** : 164 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (dd, $J = 16.7$ and 1.4, 1H), 3.28 (d, $J = 16.7$, 1H), 4.09 (d, $J = 14.6$, 1H), 4.67 (d, $J = 15.6$, 1H), 4.74 (d, $J = 14.6$, 1H), 4.95 (d, $J = 15.6$, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7$ and 4.1, 1H), 6.96 (dt, $J = 2.6$ and 13.1, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.9$ and 2.5, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.4$ and 1.5, 2H), 7.27–7.32 (m, 3H), 7.34–7.42 (m, 3H), 7.50 (dd, $J = 7.6$ and 1.5, 2H), 7.65 (t_{br}, $J = 7.8$, 2H), 7.75 (tt, $J = 7.4$ and 1.2, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.3$ and 1.2, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 33.6, 41.4, 44.6, 51.3, 57.4 (d, $J = 1.8$), 110.1, 110.3, 111.1 (d, $J = 8.0$), 113.2 (d, $J = 26.1$), 117.9 (d, $J = 23.4$), 124.7 (d, $J = 8.2$), 127.5 (2C), 128.2 (2C), 128.3, 128.5, 129.2 (2C), 129.4 (2C), 129.9 (2C), 130.1 (2C), 133.1, 134.3, 134.9, 138.3, 138.8 (d, $J = 2.3$), 142.1, 144.7, 159.3 (d, $J = 244.3$), 172.4 (d, $J = 0.7$). $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -117.21 (dt, $J = 4.2$ and 8.4). **IR** (neat, ATR probe, cm^{-1}): 522, 566, 575, 599, 634, 689, 698, 736, 815, 1080, 1102,

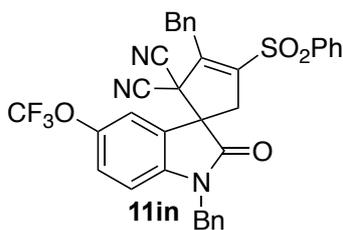
1145, 1164, 1374, 1320, 1447, 1492, 1715 (C=O). **HRMS** (ESI): Calculated for $C_{34}H_{25}^{19}FN_3O_3S$ [(M+H)⁺]: 574.1601, found: 574.1600.

1',3-Dibenzyl-5'-methoxy-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11im)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11im** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-OMe}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6m** (38 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 80% global yield (56 mg, 0.096 mmol). White solid. **mp** : 195 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (d, $^2J = 17.0$, 1H), 3.30 (d, $^2J = 17.0$, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 4.66 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 4.82 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 4.92 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.62 (d, $^3J = 8.0$, 1H), 6.78 (dd, $^3J = 8.6$ and $^4J = 2.1$, 1H), 7.04 (d, $^4J = 2.1$, 1H), 7.21 (d, $^3J = 7.1$, 1H), 7.28–7.30 (m, 3H), 7.34–7.41 (m, 3H), 7.51 (d, $^3J = 7.6$, 1H), 7.64 (t, $^3J = 7.6$, 1H), 7.74 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 8.00 (d, $^3J = 7.9$, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 33.60, 41.49, 44.54, 51.45, 55.98, 57.65, 110.39, 110.70, 110.93, 111.50, 116.61, 124.06, 127.57 (2C), 128.16, 128.23 (2C), 128.37, 129.05 (2C), 129.34 (2C), 129.83 (2C), 130.09 (2C), 133.40, 134.73, 134.80, 136.00, 138.38, 142.12, 144.75, 156.58, 172.62. **HRMS** (ESI): Calculated for $C_{35}H_{28}N_3O_4S$ [(M+H)⁺]: 586.1801, found: 586.1796.

1',3-Dibenzyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)-5'-(trifluoromethoxy)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11in)

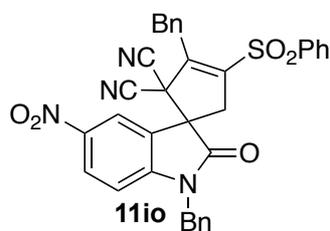


According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11in** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-OCF}_3$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6n** (44 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 65% global yield (50 mg, 0.078 mmol). Yellow solid. **mp** : 116 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 3.29 (d, $^2J = 16.8$, 1H), 4.03 (d, $^2J = 14.3$, 1H), 4.68 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 4.81 (d, $^2J = 14.3$, 1H), 4.97 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.73 (d, $^3J = 8.7$, 1H), 7.14 (d, $^3J = 8.5$, 1H), 7.22 (d, $^3J = 6.9$, 2H), 7.29–7.31 (m, 4H), 7.36–7.41 (m, 3H), 7.50 (d, $^3J = 7.7$, 2H), 7.65 (t, $^3J = 7.8$, 2H), 7.75 (t, $^3J = 7.8$, 1H), 8.00 (d, $^3J = 7.8$, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 33.59, 41.33, 44.73, 51.32, 57.21, 109.97, 110.36, 110.93, 119.27, 124.55, 124.57, 127.59 (2C), 128.24 (2C), 128.46, 128.52, 129.23 (2C), 129.41 (2C), 129.90 (2C),

130.05 (2C), 133.11, 134.08, 134.93 (2C), 138.28, 141.56, 142.13, 144.56, 145.18, 172.54.

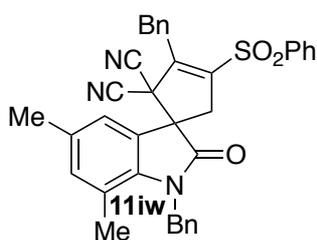
HRMS (ESI): Calculated for $C_{35}H_{25}^{19}F_3N_3O_4S$ [(M+H)⁺]: 640.1518, found: 640.1519.

1',3-Dibenzyl-5'-nitro-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11io)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11io** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5\text{-NO}_2$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6o** (40 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 75% global yield (54 mg, 0.090 mmol). Yellow solid. **mp** : 200 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.21 (dd, $^2J = 16.7$ and $^5J = 1.3$, 1H), 3.29 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 4.11 (d, $^2J = 14.7$, 1H), 4.75 (d, $^2J = 14.7$, 1H), 4.76 (d, $J = 15.5$, 1H), 5.04 (d, $^2J = 15.5$, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.6$, 1H), 7.20–7.22 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 3H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.65–7.68 (m, 2H), 7.75–7.78 (m, 1H), 7.99–8.01 (m, 2H), 8.19–8.23 (m, 2H). **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl_3) δ 33.6, 41.4, 44.6, 51.3, 57.4 (d, $J = 1.8$), 110.1, 110.3, 111.1 (d, $J = 8.0$), 113.2 (d, $J = 26.1$), 117.9 (d, $J = 23.4$), 124.7 (d, $J = 8.2$), 127.5 (2C), 128.2 (2C), 128.3, 128.5, 129.2 (2C), 129.4 (2C), 129.9 (2C), 130.1 (2C), 133.1, 134.3, 134.9, 138.3, 138.8 (d, $J = 2.3$), 142.1, 144.7, 159.3 (d, $J = 244.3$), 172.4 (d, $J = 0.7$). **HRMS** (ESI): Calculated for $C_{34}H_{25}N_4O_5S$ [(M+H)⁺]: 601.1546, found: 601.1531.

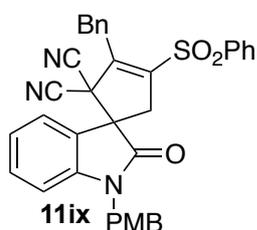
1',3-Dibenzyl-5',7'-dimethyl-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11iw)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11iw** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = 5,7\text{-Me}$, $\text{PG} = \text{Bn}$) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6w** (38 mg, 0.12 mmol), PhSO_2Na (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 70% yield (49 mg, 0.084 mmol). Brown solid. **mp** : 210 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (s, 6H), 3.10 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 3.27 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 4.10 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 4.69 (d, $^2J = 14.6$, 1H), 5.03 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 5.12 (d, $^2J = 16.7$, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (d, $^3J = 7.3$, 2H), 7.22–7.30 (m, 3H), 7.33–7.40 (m, 3H), 7.50 (d, $^3J = 7.3$, 2H), 7.61 (t, $^3J = 7.7$, 2H), 7.70 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.97 (d, $^3J = 7.8$, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 18.78, 20.84, 33.60, 42.05, 45.66, 52.00, 56.87, 110.49, 110.58, 120.75, 123.08, 124.53, 125.76 (2C), 127.62, 128.18 (2C), 128.31, 129.06 (2C), 129.27 (2C), 129.83 (2C), 130.11

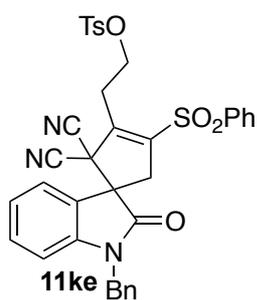
(2C), 133.41, 133.51, 134.79, 135.76, 136.55, 138.43, 138.44, 142.36, 144.61, 173.55.
HRMS (ESI): Calculated for C₃₆H₃₀N₃O₃S [(M+H)⁺]: 584.2008, found: 584.2003.

3-Benzyl-1'-(4-methoxybenzyl)-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11ix)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ix** (R¹ = Bn, R² = H, PG = PMB) were obtained from **3i** (39 mg, 0.144 mmol), **6x** (38 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 71% yield (50 mg, 0.085 mmol). White solid. **mp** : 127 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.00 (dd, ²J = 16.8 and ⁵J = 1.5, 1H), 3.29 (d, ²J = 16.8, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (d, ²J = 14.6, 1H), 4.61 (d, ²J = 15.3, 1H), 4.77 (d, ²J = 14.6, 1H), 4.90 (d, ²J = 15.3, 1H), 6.76 (d, ³J = 7.5, 1H), 6.81 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.03 (t, ³J = 7.5, 1H), 7.16 (d, ³J = 8.6, 2H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.33–7.41 (m, 4H), 7.50 (d, ³J = 7.1, 2H), 7.64 (t, ³J = 7.5, 2H), 7.74 (t, ³J = 7.4, 1H), 7.99 (d, ³J = 7.5, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 33.61, 41.39, 43.98, 51.41, 55.40, 57.38, 110.30, 110.33, 110.66, 114.41 (2C), 123.17, 123.75, 124.97, 126.63, 128.25 (2C), 128.36, 129.03 (2C), 129.33 (2C), 129.82 (2C), 130.06 (2C), 131.26, 133.34, 134.78, 138.39, 142.22, 142.92, 144.74, 159.47, 172.72. **HRMS** (ESI): Calculated for C₃₅H₂₈N₃O₄S [(M+H)⁺]: 586.1801, found: 586.1795.

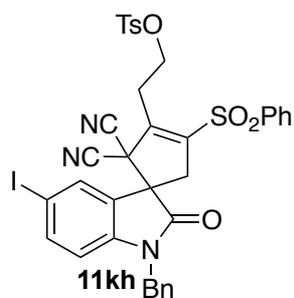
2-(1'-Benzyl-2,2-dicyano-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-en-3-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (11ke)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11ke** (R¹ = (CH₂)₂OTs, R² = H, PG = Bn) were obtained from **3k** (54 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 65% global yield (52 mg, 0.078 mmol). White solid. **mp** : 233 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.43 (s, 3H), 3.01 (d, ²J = 16.9, 1H), 3.14 (d, ²J = 16.9, 1H), 3.29–3.35 (m, 1H), 3.45–3.51 (m, 1H), 4.40–4.51 (m, 2H), 4.71 (d, ²J = 15.7, 1H), 4.96 (d, ²J = 15.7, 1H), 6.77 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.08 (td, ³J = 7.8 and ⁴J = 0.8, 1H), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 4H), 7.35 (d, ³J = 7.9, 2H), 7.43 (d, ³J = 7.0, 1H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.87–7.88 (m, 2H), 7.97–7.99 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21.83, 27.55, 41.38, 44.56, 52.39, 57.36, 66.43, 110.43 (2C), 110.67, 123.44, 124.06, 124.63, 127.56 (2C), 128.26, 128.44 (3C), 129.13 (2C), 129.99 (2C), 130.12 (2C), 131.49, 132.49,

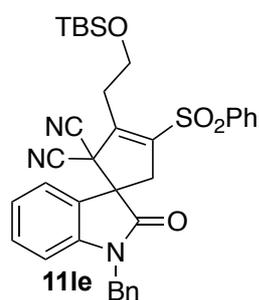
134.53, 135.06 (2C), 137.64, 140.05, 142.72, 145.32, 145.60, 172.25. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{36}H_{30}N_3O_6S_2$ [(M+H)⁺]: 664.1576, found: 664.1575.

2-(1'-Benzyl-2,2-dicyano-5'-iodo-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-en-3-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (11kh)



According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11kh** ($R^1 = (CH_2)_2OTs$, $R^2 = 5-I$, $PG = Bn$) were obtained from **3k** (54 mg, 0.144 mmol), **6h** (49 mg, 0.12 mmol), $PhSO_2Na$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 67% global yield (63 mg, 0.080 mmol). White solid. **mp** : 192 °C. **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2.44 (s, 3H), 3.03 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 3.09 (d, $^2J = 16.9$, 1H), 3.31–3.37 (m, 1H), 3.44–3.50 (m, 1H), 4.39–4.49 (m, 2H), 4.67 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 4.95 (d, $^2J = 15.8$, 1H), 6.52 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.19–7.20 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 3H), 7.36 (d, $^3J = 8.1$, 2H), 7.60 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.6$, 1H), 7.64–7.67 (m, 3H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.89 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 7.97–7.99 (m, 2H). **¹³C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 21.85, 27.65, 41.26, 44.61, 52.18, 56.99, 66.38, 86.25, 110.25, 110.45, 112.36, 125.46, 127.51 (2C), 128.40 (2C), 128.44, 128.46 (2C), 129.23 (2C), 130.10 (2C), 130.14 (2C), 132.44, 133.27, 134.00, 135.22, 137.54, 140.00, 140.42, 142.48, 145.35, 145.45, 171.62. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{36}H_{29}IN_3O_6S_2$ [(M+H)⁺]: 790.0542, found: 790.0544.

1'-Benzyl-3-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2'-oxo-4-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-3-ene-2,2-dicarbonitrile (11le)

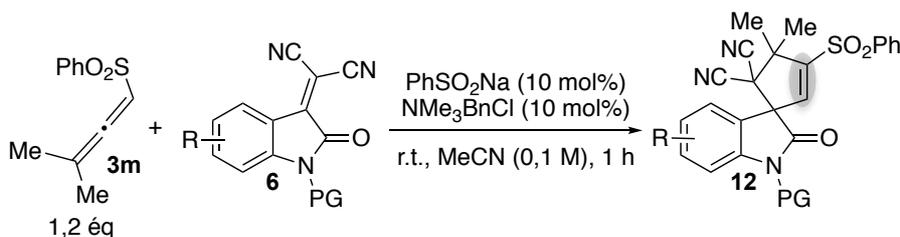


According to *general procedure H* exclusive spirooxindole **11le** ($R^1 = (CH_2)_2OTBS$, $R^2 = H$, $PG = Bn$) were obtained from **3l** (49 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), $PhSO_2Na$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 66% global yield (49 mg, 0.079 mmol). Brown solid. **mp** : 116 °C. **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.15 (d, $^5J = 1.6$, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.97 (dd, $^2J = 16.5$ and $^5J = 1.0$, 1H), 3.04 (dt, $^2J = 13.7$ and $^3J = 6.7$, 1H), 3.22 (d, $^2J = 16.5$, 1H), 3.51 (dt, $^2J = 13.7$ and $^3J = 6.0$, 1H), 4.03–4.14 (m, 2H), 4.72 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 4.95 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.76 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.08 (td, $^3J = 7.7$ and $^4J = 0.9$, 1H), 7.23–7.24 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 4H), 7.52 (dd, $^3J = 7.5$ and $^4J = 0.7$, 1H), 7.60–7.63 (m, 2H), 7.69–7.73 (m, 1H), 7.95–7.97 (m, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) –5.26, –5.24, 18.64, 26.16 (3C), 31.72, 41.18, 44.50, 52.57, 57.90, 61.37, 110.30, 110.80, 111.07, 123.66, 123.84, 124.77, 127.55 (2C), 128.12

(2C), 128.17, 129.08 (2C), 129.76 (2C), 131.29, 134.65, 134.67, 138.35, 142.80, 142.90, 144.27, 172.52. **HRMS** (ESI): calculated for $C_{35}H_{38}N_3O_4S_1Si_1$ $[(M+H)^+]$: 624.2352, found: 624.2336.

C.3. From *gamma* substituted allenyl sulfones

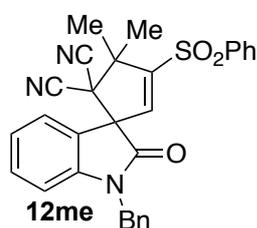
C.3.1. From gamma mono substituted allenyl sulfone **3m**



General procedure I:

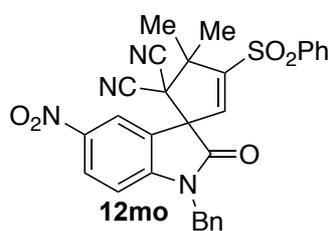
Gamma substituted allenyl sulfone **3m** (1.2 eq.), oxindole derivative (1 eq.) and NMe_3BnCl (10 mol%) were diluted in acetonitrile (0.1 M). $PhSO_2Na$ (10 mol%) was then added to the reaction mixture and it was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was filtered through a PTFE membrane filter (0.2 μm) and concentrated under reduced pressure. Finally, the crude was purified by chromatography on silica gel to give cyclopentene-spirooxindole **12**.

1'-Benzyl-4,4-dimethyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (**12me**)



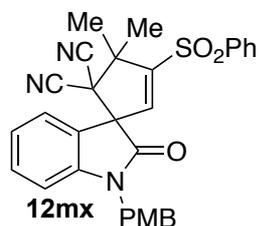
According to *general procedure I* spirooxindole **12me** (R = H, PG = Bn) were obtained from **3m** (30 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), $PhSO_2Na$ (10 mol%) and NMe_3BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 80% yield (47 mg, 0.096 mmol). Yellow solid. **mp** : 216 °C. **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.70 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.68 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 5.18 (d, $^2J = 15.6$, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.82 (d, $^3J = 8.2$, 1H), 7.17 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 7.29–7.73 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 5H), 7.47 (d, $^3J = 7.8$, 1H), 7.64 (t, $^3J = 7.8$, 2H), 7.71–7.36 (m, 1H), 7.96–7.98 (m, 2H). **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 26.75, 28.52, 45.15, 55.21, 55.58, 63.73, 110.37, 111.83, 112.35, 123.69, 123.81, 127.44, 127.68 (2C), 128.35, 128.39 (2C), 129.20 (2C), 129.85 (2C), 131.80, 134.35, 134.69, 138.07, 139.50, 143.22, 154.58, 170.86. **HRMS** (ESI): Calculated for $C_{29}H_{24}N_3O_3S$ $[(M+H)^+]$: 494.1538, found: 494.1533.

1'-(Benzyl-4,4-dimethyl-5'-nitro-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (12mo)



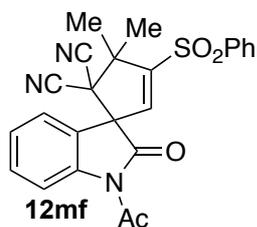
According to *general procedure I* spirooxindole **12mo** (R = 5-NO₂, PG = Bn) were obtained from **3m** (30 mg, 0.144 mmol), **6o** (40 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 74% yield (48 mg, 0.089 mmol). Yellow solid. **mp** : 107 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.74 (d, ²J = 16.0, 1H), 5.24 (d, ²J = 16.0, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.92 (d, ³J = 8.5, 1H), 7.34–7.40 (m, 5H), 7.67 (t, ³J = 7.67, 2H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.98–8.01 (m, 2H), 8.31 (dd, ³J = 8.7 and ⁴J = 2.3, 1H), 8.36 (d, ⁴J = 2.3, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.74, 28.47, 45.66, 55.10, 55.91, 63.16, 110.25, 111.31, 112.01, 123.33, 124.55, 127.68 (2C), 128.43, 128.51 (2C), 129.52 (2C), 130.03 (2C), 130.03, 133.23, 135.01, 135.76, 139.09, 144.08, 148.59, 156.40, 170.99. **HRMS** (INF): [(M+HCOO)⁻]: 583.1279.

1'-(4-Methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (12mx)



According to *general procedure I* spirooxindole **12mx** (R = H, PG = PMB) were obtained from **3m** (30 mg, 0.144 mmol), **6x** (38 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 84% yield (53 mg, 0.101 mmol). Pink solid. **mp** : 185 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.60 (d, ²J = 15.4, 1H), 5.13 (d, ²J = 15.4, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.84 (d, ³J = 8.0, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.16 (td, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.30 (d, ³J = 9.0, 2H), 7.36 (dd, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.45 (d, ³J = 7.4, 1H), 7.63 (t, ³J = 7.4, 2H), 7.71–7.73 (m, 1H), 7.96–7.97 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.75, 28.53, 44.65, 55.19, 55.42, 55.57, 63.72, 110.40, 111.87, 112.35, 114.54 (2C), 123.74, 123.74, 126.34, 127.40, 128.39 (2C), 129.16 (2C), 129.85 (2C), 131.76, 134.68, 138.12, 139.52, 143.26, 154.52, 159.58, 170.78. **HRMS** (ESI): Calculated for C₃₀H₂₆N₃O₄S [(M+H)⁺]: 524.1644, found: 524.1636.

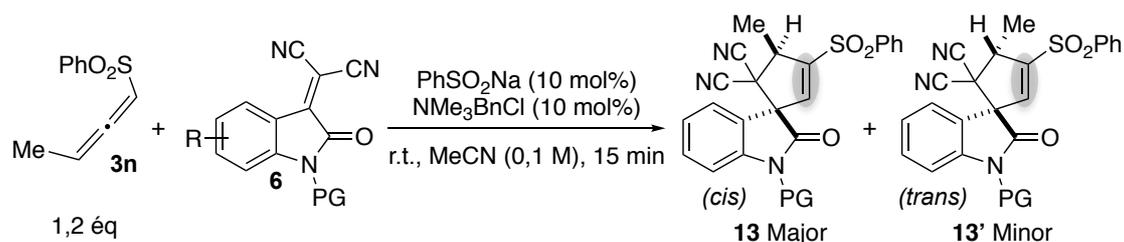
1'-Acetyl-4,4-dimethyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (12mf)



According to *general procedure I* spirooxindole **12mf** (R = H, PG = Acetyl) were obtained from **3m** (30 mg, 0.144 mmol), **6f** (28 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 28% yield (15 mg, 0.034 mmol). White solid. **mp** : 183 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 7.35 (td, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.43 (dd, ³J = 7.7 and ⁴J = 1.0, 1H), 7.53–7.56 (m, 1H), 7.64–7.66 (m, 2H), 7.73–7.75 (m, 1H), 7.96–7.98 (m, 2H), 8.29 (d, ³J = 8.3, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.54, 26.87, 28.28, 55.60, 56.14, 64.65, 111.46, 111.57, 117.25, 122.67, 126.06, 126.85, 128.42 (2C), 129.95 (2C), 132.39, 134.89, 136.53, 139.28, 140.45, 156.02, 170.03, 172.49. **HRMS** (ESI): Unstable.

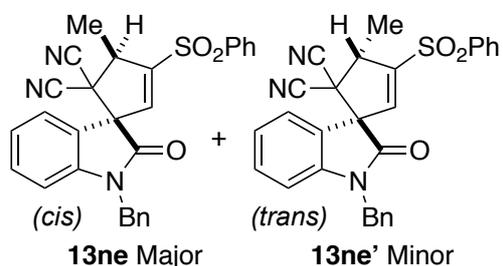
C.3.2. From gamma mono substituted allenyl sulfone 3n



General procedure J:

*Gamma substituted allenyl sulfone 3n (1.2 eq.), oxindole derivative (1 eq.) and NMe₃BnCl (10 mol%) were diluted in acetonitrile (0.1 M). PhSO₂Na (10 mol%) was then added to the reaction mixture and it was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was filtered through a PFTE membrane filter (0.2 μm) and concentrated under reduced pressure. Finally, the crude was purified by chromatography on silica gel to give a mixture of two diastereoisomers cyclopentene-spirooxindole **13** and **13'**.*

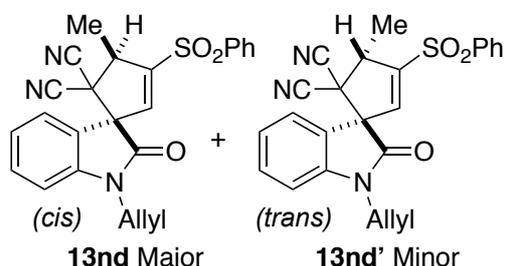
Mixture of (cis) 1'-benzyl-4-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (13ne) and (trans) 1'-benzyl-4-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (13ne')



According to *general procedure J* spirooxindoles (**13ne+13ne'**, 82/18 ratio) (R = H, PG = Bn) were obtained from **3n** (28 mg, 0.144 mmol), **6e** (34 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 86% global yield (49 mg, 0.103 mmol). **HRMS** (ESI) :

Calculated for C₂₈H₂₂N₃O₃S [(M+H)⁺]: 480.1382, found: 480.1380. **Pure 13ne (traces)** : Yellow solid. **mp** : 119 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.75 (d, ³J = 7.2, 3H), 3.87 (qd, ³J = 7.2 and ⁴J = 1.2, 1H), 4.74 (d, ²J = 15.9, 1H), 5.15 (d, ²J = 15.9, 1H), 6.45 (d, ⁴J = 1.2, 1H), 6.83 (d, ³J = 7.6, 1H), 7.16 (t, ³J = 7.6, 1H), 7.30–7.38 (m, 6H), 7.46 (d, ³J = 7.7, 1H), 7.65 (t, ³J = 7.6, 2H), 7.73–7.76 (m, 1H), 7.97–7.99 (m, 2H). **HRMS** (ESI) : Calculated for C₂₈H₂₂N₃O₃S [(M+H)⁺]: 480.1382, found: 480.1376. **13ne'** : Isolated as a mixture with **13ne**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.58 (d, ³J = 7.1, 3H), 4.31 (qd, ³J = 7.1 and ⁴J = 2.6, 1H), 4.71 (d, ²J = 15.9, 1H), 5.15 (d, ²J = 15.9, 1H), 6.58 (d, ⁴J = 2.6, 1H), 6.83 (d, ³J = 7.6, 1H), 7.20 (t, ³J = 7.6, 1H), 7.30–7.38 (m, 6H), 7.46 (d, ³J = 7.7, 1H), 7.65 (t, ³J = 7.6, 2H), 7.73–7.76 (m, 1H), 7.97–7.99 (m, 2H).

Mixture of (cis) 1'-allyl-4-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (13nd) and (trans) 1'-allyl-4-methyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (13nd')

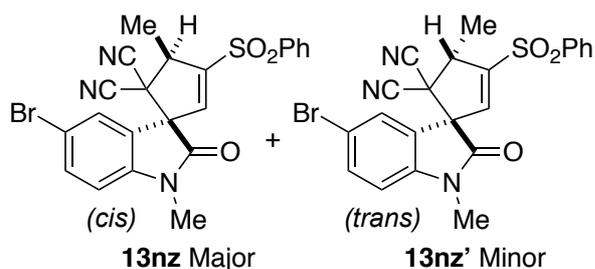


According to *general procedure J* spirooxindoles (**13nd+13nd'**, 85/15 ratio) (R = H, PG = Allyl) were obtained from **3n** (28 mg, 0.144 mmol), **6d** (28 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 78% global yield (40 mg, 0.094 mmol). **13nd** : Isolated as a

mixture with **13nd'**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.70 (d, ³J = 7.3, 3H), 3.85 (q, ³J = 7.3, 1H), 4.22 (dd, ²J = 15.8 and ³J = 6.0, 1H), 4.54 (d, ²J = 15.8, 1H), 5.29–5.34 (m, 2H), 5.84 (ddd, ³J = 16.1, 10.7 and 7.3, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.95 (d, ³J = 7.5, 1H), 7.19 (t, ³J = 8.0, 1H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.65 (t, ³J = 7.6, 2H), 7.74 (t, ³J = 7.2, 1H), 7.97 (d, ³J = 7.2, 2H). **13nd'** : Isolated as a mixture with **13nd**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.56 (d, ³J =

7.2, 1H), 4.20–4.25 (m, 2H), 4.52–4.56 (m, 1H), 5.29–5.34 (m, 2H), 5.80–5.88 (m, 1H), 6.56 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 6.94–6.97 (m, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.63–7.66 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.97–7.98 (m, 2H).

Mixture of (*cis*) 5'-bromo-1',4-dimethyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (13nz**) and (*trans*) 5'-bromo-1',4-dimethyl-2'-oxo-3-(phenylsulfonyl)spiro[cyclopentane-1,3'-indolin]-2-ene-5,5-dicarbonitrile (**13nz'**)**

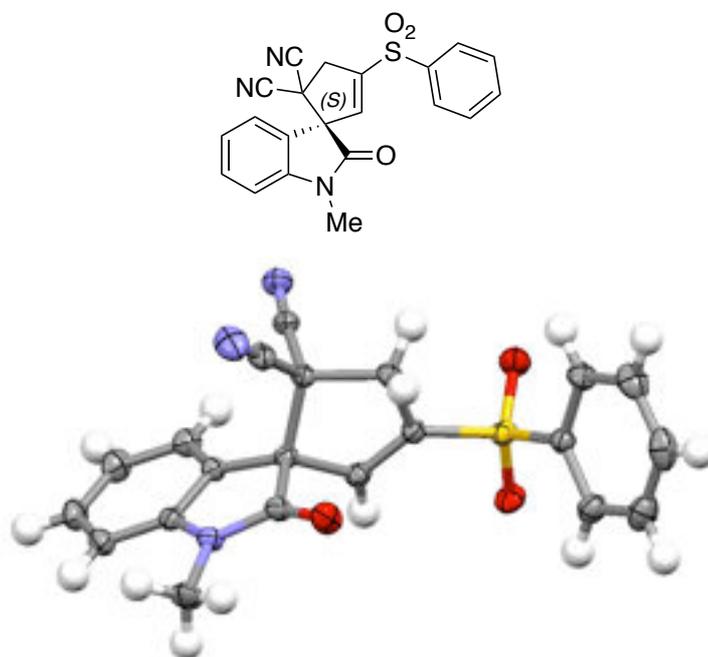


According to *general procedure J* spirooxindoles (**13nz**+**13nz'**, 69/31 ratio) (R = 5-Br, PG = Me) were obtained from **3n** (28 mg, 0.144 mmol), **6z** (35 mg, 0.12 mmol), PhSO₂Na (10 mol%) and NMe₃BnCl (10 mol%) in 1.2 mL of acetonitrile. 74% global

yield (43 mg, 0.089 mmol). **HRMS** (ESI) : Calculated for C₂₂H₁₆⁷⁹BrN₃O₃S [M⁺]: 481.0096, found: 481.0097. **Pure 13nz**: 33% yield (19 mg, 0.040 mmol). White solid. **mp**: 220 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.70 (d, $^3J = 7.0$, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.84 (qd, $^3J = 7.0$ and $^4J = 1.0$, 1H), 6.39 (d, $^4J = 1.0$, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.3$, 1H), 7.54 (d, $^4J = 1.8$, 1H), 7.63 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.9$, 1H), 7.66 (t, $^3J = 8.0$, 2H), 7.75 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 7.96–7.98 (m, 2H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 17.89, 27.55, 48.81, 51.26, 64.56, 110.64, 110.95, 113.48, 116.56, 124.38, 128.30 (2C), 129.59, 130.04 (2C), 134.95, 135.00, 137.18, 138.34, 143.09, 152.35, 169.92. **HRMS** (ESI) : Calculated for C₂₂H₁₆⁷⁹BrN₃O₃S [M⁺]: 481.0096, found: 481.0098. **13nz'**: Isolated as a mixture with **13nz**. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.56 (d, $^3J = 7.2$, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.26 (qd, $^3J = 6.8$ and $^4J = 2.4$, 1H), 6.48 (d, $^4J = 2.4$, 1H), 7.62–7.68 (m, 3H), 7.72–7.76 (m, 2H), 7.95–7.98 (m, 2H).

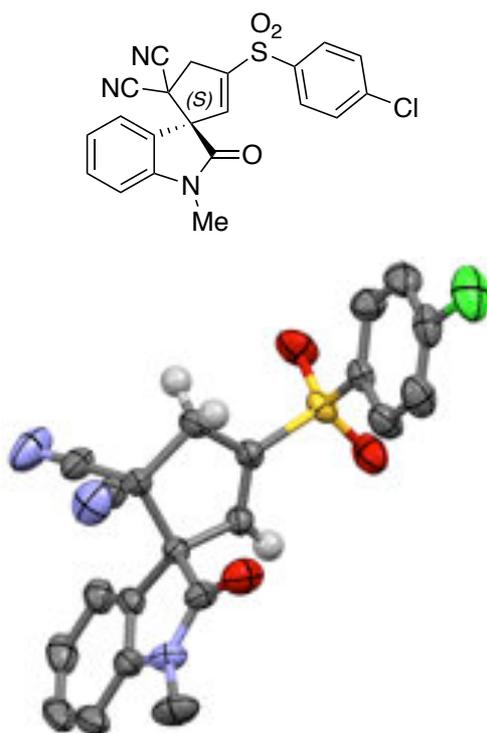
D. Crystallographic data

X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole 7aa ((S)-enantiomer)



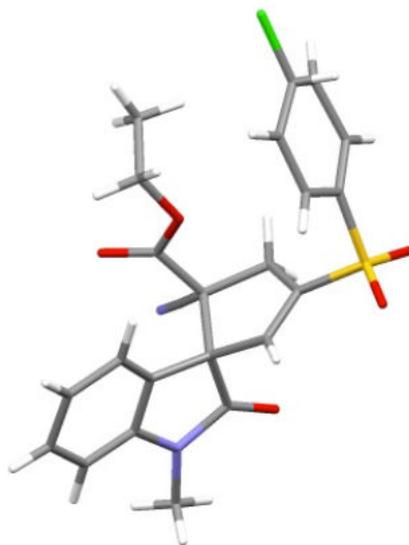
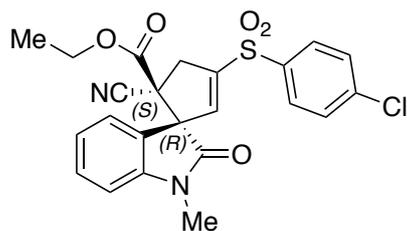
Single crystals of cyclopentene spirooxindole **7aa** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/CH₂Cl₂ solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **7aa** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₂₁H₁₅N₃O₃S, molecular weight 389.43.

*X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole **7ba** ((S)-enantiomer)*



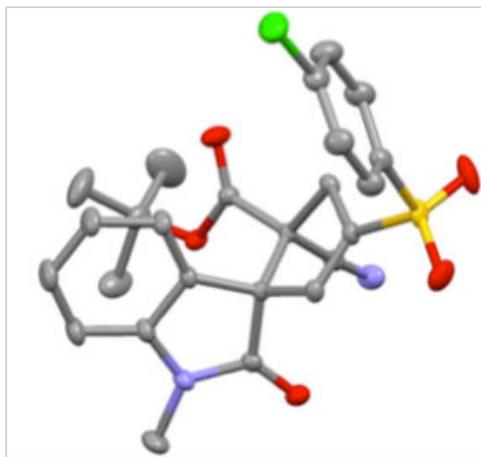
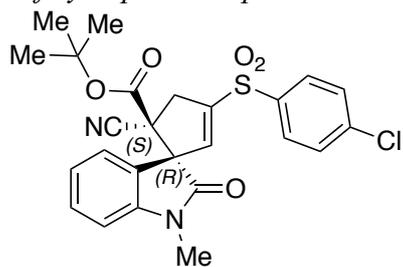
Single crystals of cyclopentene spirooxindole **7ba** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/CH₂Cl₂ solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **7ba** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₂₁H₁₄ClN₃O₃S, molecular weight 423.87.

*X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole **7bq** ((R,S)-enantiomer)*



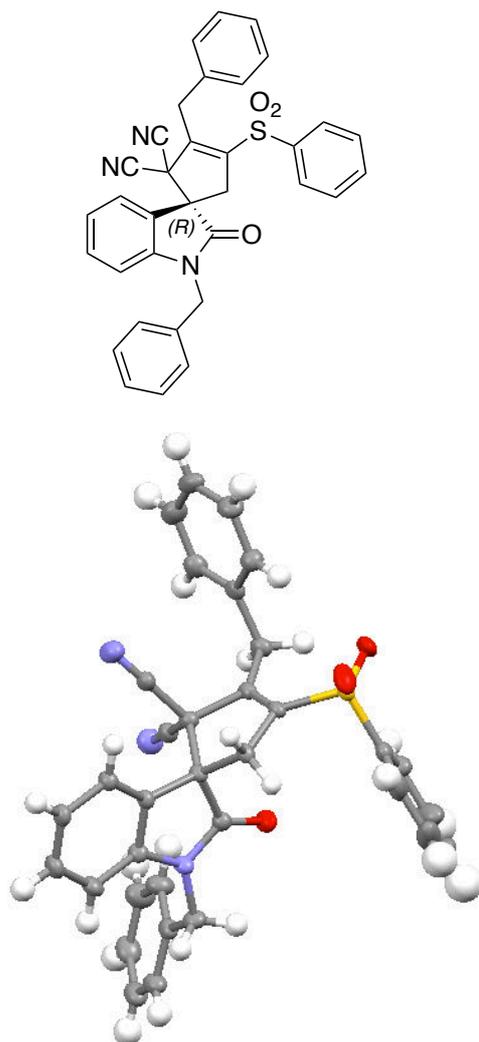
Single crystals of cyclopentene spirooxindole **7bq** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/Et₂O solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **7bq** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₂₃H₁₉ClN₂O₅S, molecular weight 470.92.

X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole 7br ((R,S)-enantiomer)



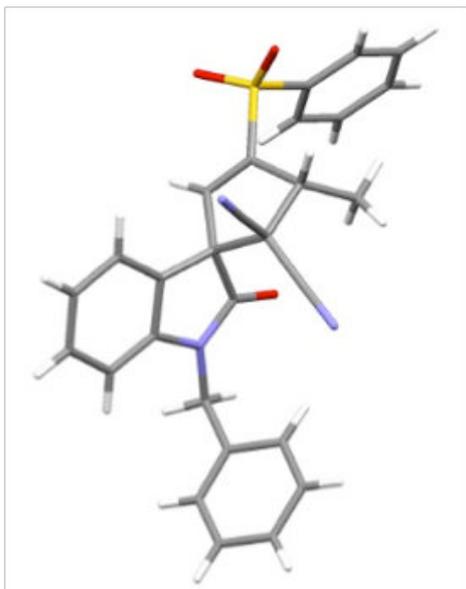
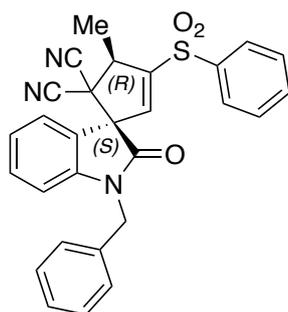
Single crystals of cyclopentene spirooxindole **7br** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/Et₂O solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **7br** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₂₅H₂₃ClN₂O₅S, molecular weight 498.98.

*X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole **11ie** ((R)-enantiomer)*



Single crystals of cyclopentene spirooxindole **11ie** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/Et₂O solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **11ie** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₃₄H₂₅N₃O₃S, molecular weight 555.65.

*X-Ray crystal structure of cyclopentene spirooxindole **13ne** ((S,R)-enantiomer)*



Single crystals of cyclopentene spirooxindole **13ne** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of pentane/Et₂O solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of **13ne** were performed at 291 K with graphite-monochromatized Mo K_a radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker-Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Formula C₂₈H₂₁N₃O₃S, molecular weight 479.55.

Titre : Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium.

Résumé

Les travaux décrits dans cette thèse ont pour fil conducteur l'exploitation des paires d'ions sulfinate/ammonium $\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$, à travers des réactions d'annélation permettant d'accéder à des cyclopentènes spirooxindoles. Ces approches organocatalysées ouvrent de nouvelles voies d'accès à ce type de composés d'intérêt biologique. Les méthodologies abordées mettent en jeu des anions allyl sulfones, générés de manière catalytique par l'activation d'allényl sulfones avec les sulfmates, et des accepteurs de Michael diactivés dérivés de l'oxindole. Ces processus sont efficaces (rendements souvent supérieurs à 75 %) et pratiques de mise en œuvre (réaction « one pot », conditions douces et temps brefs), notamment par des paires d'ions incorporant l'ammonium $^+\text{NMe}_3\text{Bn}$. Une librairie constituée d'une quarantaine de cyclopentènes spirooxindoles a ainsi été préparée. Les résultats ont été déclinés selon la nature de l'allényl sulfone de départ (allènes parents, allènes *alpha* ou *gamma* substitués). Des régiosélectivités contrastées ont été mises en évidence (attaque *alpha* ou *gamma* de l'anion allyl sulfone intermédiaire). Des cycles catalytiques ont été proposés pour interpréter l'ensemble des résultats.

Abstract

This PhD work concerns the use of sulfinate anions (RSO_2^-) as catalysts, within sulfinate/ammonium ion pairs $\text{RSO}_2^-/\text{NR}_4^+$, in organocatalyzed annelation processes leading to biologically relevant cyclopentene spirooxindoles. The methodologies involve anionic allyl sulfone intermediates, generated in a catalytic manner, by the activation of allenyl sulfones by the sulfmates, and deactivated Michael acceptors derived from oxindole. The processes are efficient (yields often above 75%) and operationally simple ("one pot" reaction, mild conditions and short times), in particular in the presence of ion pairs incorporating the $^+\text{NMe}_3\text{Bn}$ ammonium cation. A collection with about 40 spirooxindoles has thus been prepared. The results were presented according to the nature of the starting allenyl sulfone (parent allenes, *alpha* or *gamma* substituted allenes). Contrasted regioselectivities were highlighted (*alpha* or *gamma* attack of the allyl sulfone anion intermediate). Catalytic cycles were proposed to rationalize the results.

Mots clés : sulfinate, ammonium quaternaire, paire d'ions, organocatalyse, spirooxindole.

Spécialité : chimie organique.

LCMT, ENSICAEN, UMR 6507, 6 bv Maréchal Juin, 14050 Caen.