



HAL
open science

Synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne par des réactions métallo-catalysées

Mickaël Choury

► **To cite this version:**

Mickaël Choury. Synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne par des réactions métallo-catalysées. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT: 2021STRAF062 . tel-04016325

HAL Id: tel-04016325

<https://theses.hal.science/tel-04016325>

Submitted on 6 Mar 2023

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200

THÈSE présentée par :

Mickaël CHOURY

soutenue le : 16 décembre 2021

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse d'hétérocycles mixtes
soufrés et azotés de taille moyenne par
des réactions métallo-catalysées**

THÈSE dirigée par :

Mme. GULEA Mihaela

Directrice de Recherche au CNRS, Université de Strasbourg

Mme. BLOND Gaëlle

Chargée de Recherche au CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. BELMONT Philippe

Professeur, Université Paris Descartes

M. GUINCHARD Xavier

Directeur de Recherche au CNRS, Université Paris Saclay

A mon grand-père Belaïd, qui a été ma pierre angulaire malgré son départ durant mon enfance. Il a été présent dans mon éducation à travers ma mère. Je lui dédie cette thèse de doctorat, qui je suis sûr aurait fait sa plus grande fierté.

Remerciements

Je tiens tout d'abord remercier mes rapporteurs, le professeur Philippe Belmont et le docteur Xavier Guinchard, qui ont accepté de lire et juger cette thèse, ainsi que pour leur présence à la soutenance, qui fut un moment de partage unique autant scientifiquement qu'humainement. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, le docteur Mihaela Gulea, qui m'a pris sous son aile depuis mon tout premier stage en laboratoire. J'ai eu la chance d'apprendre énormément sous tes encadrements, et tu as supervisé ma thèse avec toute la bienveillance et la patience qu'un doctorant peut espérer. J'ai pu profiter pendant tout ce temps de tes connaissances scientifiques, de ta rigueur et ton enthousiasme communicatif.

Je remercie tout autant ma co-directrice de thèse, le docteur Gaëlle Blond. Tu as encadré ma thèse en m'apportant tes conseils, et en partageant tes connaissances avec la bonne humeur et le dynamisme qui te sont propres. Je serai éternellement reconnaissant du soutien et des encouragements que vous m'avez apporté pendant ces trois ans.

Je remercie le docteur Jean Suffert, de m'avoir accueilli et fait visiter le laboratoire lors de mon arrivée, pour les conseils et les nombreux échanges qu'on a pu avoir, en particulier sur ta passion des voyages ! Je remercie également le docteur Nicolas Girard, avec qui j'ai pu découvrir les joies de l'enseignement, apprendre grâce aux connaissances scientifiques que tu as partagées, et perfectionner mes talents footballistiques au cours de plusieurs matchs enflammés. Je remercie de même le docteur Morgan Donnard, pour ses conseils et les discussions passionnantes que nous avons eu. Ta présence en tant que membre de jury de mi-thèse a été un réel plaisir. Je remercie enfin Angèle, qui faisait encore partie des permanents lorsque je suis arrivé, et qui a partagé son expérience pratique lors de mes tous premiers jours au laboratoire.

Merci à Patrick Wagner, pour toute l'aide qu'il m'a apporté sur les projets communs sur lesquelles nous avons travaillé. Merci également pour tes conseils et ta gentillesse, et de m'avoir fait relativiser quand j'en avais besoin, en particulier après ma petite visite chez SOS Mains !

Merci aux postdocs et doctorants que j'ai rencontré au cours de ces années à la faculté de pharmacie. Merci en particulier à Alexandra, avec qui j'ai pu travailler et apprendre grâce à son savoir-faire à la paillasse. Merci également pour les quelques musiques brésiliennes que tu m'as fait découvrir et qui ont rythmé certaines journées au laboratoire. Merci à Nicolas Wasser, Laura, Nayan, avec qui j'ai débuté. Merci également à Roméric et Ervan. Vous êtes au top les gars, merci pour ces fous rires, la bonne ambiance et les discussions, et pour bien d'autres choses qui ont pu se passer au laboratoire et que je tairai pour le bien de tous ! Merci à Sri, Philippe, Clément, Benoît, Fabien, Timothé, Tony, Victor, Enes, et tous ceux qui ont de près ou de loin apporté leur pierre à l'édifice.

Je tiens également à remercier Charlou et Kim, pour leur participation considérable, ainsi que celles de Fabian et Fatou. Merci à Pierre, pour toutes tes théories One Piece, parfois tendancieuses ! Merci à Lénaïc et Nicolas Brach, qui ont le pouvoir de voir des molécules, et à tous ceux que j'ai pu rencontrer au cours de cette thèse, et avec qui j'ai partagé de bons moments.

Merci aux différents membres des UMR 7200 et 7199, en particulier les docteurs Martine Schmitt, pour avoir fait partie de mon jury de mi-thèse, Frédéric, pour sa mise à disposition du laboratoire JJB et son introduction à la stabilité métabolique, Didier Rognan, Dominique Bonnet, Catherine Vonthron et le professeur Marcel Hibert pour leurs encouragements. Merci au docteur Guilhem Chaubet (le sang !!!), qui m'a très souvent conseillé, comme savent le faire les amis les plus sincères. Merci également à Claire, Stéphanie Riché, Séverine, ainsi qu'aux membres de la plateforme d'analyse PACSI, Delphine et Estefania, et de celle du campus central, Stéphanie Coutin Lydia Karmazin.

J'aimerais enfin remercier ma famille, qui m'a soutenu tout au long de ces années. Merci à ma maman, la plus importante et la plus urgente. Merci pour tout ce que tu as fait pour que j'arrive là où je suis, pour tes encouragements, pour avoir cru en moi, et pour avoir toujours exprimé le fait que tu sois fier de moi. Regarde, ton fils est docteur !

Merci à mon papa, qui a également été là quand j'en avais besoin, et qui m'a poussé à rester courageux. Merci à Alaé, qui doit être fier de son grand frère. merci à Philippe, pour ses conseils très précieux, merci à Hadia, pour ses nombreux messages de soutien.

Merci à mes beaux-parents, Jamila et Rafaa, ainsi qu'à mes adorables belles sœurs, Sarah, Sakina, et Hadjer, pour les encouragements et pour m'avoir également envoyé de bonnes ondes lorsque j'en avais besoin. Mention spéciale pour ma Fati, avec qui tout a commencé en brisant le tabou, celui de parler dans la salle silence !

Enfin, merci au meilleur pour le meilleur, Kaouther, ma femme, qui a traversé toute cette expérience avec moi au quotidien. Merci de n'avoir jamais douté de moi, de m'avoir poussé, conseillé, consolé, encouragé, et d'avoir chaque jour voulu sortir le meilleur de moi-même, en particulier dans les périodes compliquées. Je suis fier qu'on ait terminé nos études en même temps, je suis fier de nous, et je sais que le meilleur reste à venir...

Sommaire

Abréviations.....	7
Introduction générale.....	9
Chapitre I : Synthèse de benzothiazocines par <i>N</i> -arylation cupro-catalysée.....	19
1. Rappels bibliographiques : Synthèse de benzothiazocines.....	22
1.1. Méthodes sans utilisation de catalyseur métallique.....	22
1.2. Méthodes par des réactions métallo-catalysées.....	25
1.3. Conclusion.....	28
1.4. Considérations bibliographiques de la <i>N</i> -arylation métallo-catalysée.....	28
2. Travaux réalisés sur la synthèse de benzothiazocines.....	34
2.1. Stratégie envisagée.....	34
2.2. Synthèse des substrats 1,3-aminothioéthers.....	35
2.2.1. Synthèse de 1,3-thiazin-2-ones.....	35
2.2.2. Séquence protection/ouverture/alkylation/déprotection.....	39
2.3. <i>N</i> -arylation intramoléculaire des 1,3-aminothioéthers : accès aux benzothiazocines.....	45
2.3.1. Couplage de type Buchwald-Hartwig.....	45
2.3.2. Couplage de type Ullmann.....	49
2.4. Etude de l'épimérisation.....	58
2.5. Accès à une benzothiazocine non-racémique.....	61
2.6. Conclusion.....	67
Chapitre II : Synthèse de thiazépines et dérivés par des réactions auro-catalysées.....	71
1. Rappels bibliographiques : Synthèse d'hétérocycles par des réactions catalysées à l'or.....	73
1.1. Synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par formation intramoléculaire de liaison carbone-hétéroatome catalysée à l'or.....	74
1.1.1. Formation de liaison C-O.....	74
1.1.2. Formation de liaison C-N.....	78
1.2. Synthèse d'hétérocycles soufrés par des réactions catalysées à l'or.....	82
1.2.1. Par formation intramoléculaire de liaison C-S.....	82
1.2.2. Par des réactions impliquant des ylures de soufre.....	87

1.3. Conclusion.....	90
2. Travaux réalisés sur la carbothiolation catalysées à l'or pour la synthèse d'hétérocycles <i>N,S</i> de taille moyenne.....	95
2.1. Objectif.....	95
2.2. Synthèse des 1,3-aminothioéthers <i>S</i> -allyl- <i>N</i> -propargylés.....	95
2.3. Carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or.....	100
2.3.1. <i>Optimisation des conditions</i>	100
2.3.2. <i>Étendue de la réaction</i>	104
2.3.3. <i>Mécanisme de la réaction</i>	106
2.4. Cycloisomérisation de thiazépines <i>N</i> -propargyliques catalysée à l'or.....	108
2.5. Conclusion.....	115
Conclusion générale et perspectives.....	119
Experimental section.....	125
- Related to Chapter I.....	126
- Related to Chapter II.....	157
Publications et communications.....	181

Abréviations

Ac :	acetate
aq.:	aqueux
Ar :	aryle
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu :	butyle
CCM :	chromatographie sur couche mince
CyJohnPhos :	(2-biphényl)dicyclohexylphosphine
DCE :	1,2-dichloroéthane
DCM :	dichloroéthane
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Dppf :	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene
éq. :	équivalent
Et :	éthyle
GEA	groupement électroattracteur
HRMS:	high-resolution mass spectroscopy
<i>i</i>-Pr	isopropyle
IPr :	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
JohnPhos :	(2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L :	Ligand
Me :	Méthyle
MP :	méthoxyphényle
Ms :	Méthanesulfonyle
NHC :	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NOESY :	nuclear overhauser effect spectroscopy
pf :	point de fusion
Ph :	phényle
RMN :	résonance magnétique nucléaire
<i>t</i>-Bu	<i>ter</i> -butyle
t.a. :	température ambiante
TBPM :	malonate de tétrabutylphosphonium
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane

Introduction Générale

Hétérocycles de taille moyenne : généralités

Les composés hétérocycliques constituent une catégorie importante de composés organiques dû à leurs domaines d'application variés tels que les matériaux, l'agrochimie ou le secteur pharmaceutique, où ils sont particulièrement présents. La diversité moléculaire d'hétérocycles présents dans les structures des médicaments est très grande,¹ compte tenu du type et nombre d'hétéroatomes impliqués, mais aussi de la taille des cycles. Parmi eux, les hétérocycles de taille moyenne (8 à 11 chaînons) représentent une classe d'intérêt grandissant, en raison de leur présence dans les structures de plusieurs composés naturels bioactifs (Figure 1), mais aussi pour le défi synthétique qui leur est associé.

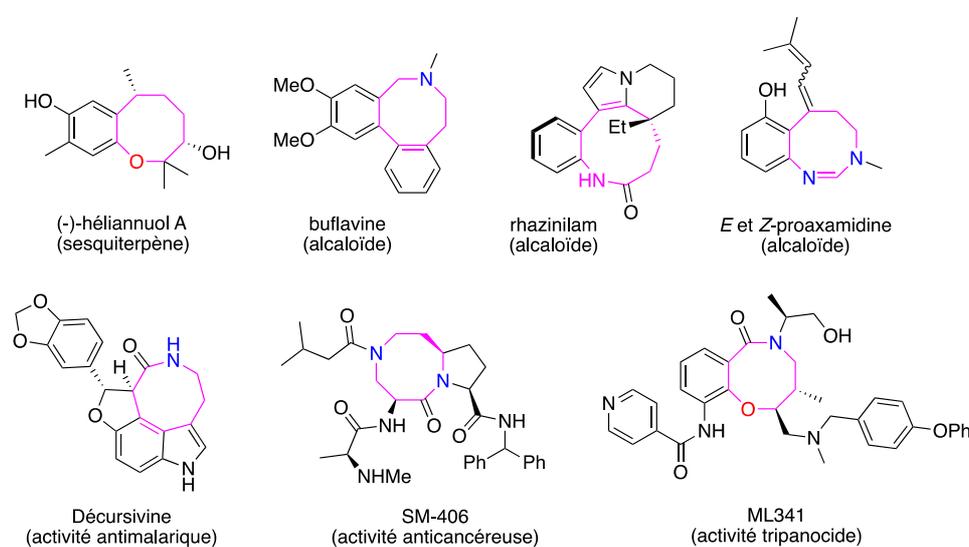


Figure 1 : Exemples de composés naturels et bioactifs contenant un hétérocycle de taille moyenne

Plusieurs revues ont été publiées au sujet de leur synthèse, dont les principales méthodes sont les cyclisations radicalaires², anioniques ou cationiques, les extensions de cycles,³ la

¹ (a) Chattopadhyay, S. K. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*; Elsevier, **2015**, 291–315. (b) Clarke, A. K.; Unsworth, W. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (11), 2876–2881. (c) Schrey, H.; Spittler, P. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (34), 8035–8042. (d) Cai, Q.; Sun, H.; Peng, Y.; Lu, J.; Nikolovska-Coleska, Z.; McEachern, D.; Liu, L.; Qiu, S.; Yang, C.-Y.; Miller, R.; Yi, H.; Zhang, T.; Sun, D.; Kang, S.; Guo, M.; Leopold, L.; Yang, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 2714–2726. (e) Carmody, L. C.; Germain, A. R.; Engel, J. C.; Gut, J.; Kaiser, M.; Jewett, I.; LeQuemen, S.; Marie, J.-C.; Dandapani, S.; Rodriguez, A.; Perez, J. R.; McKerrow, J. H.; Palmer, M. A. J.; Munoz, B.; Schrieber, S. L. *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program*; National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD), **2010**.

² Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349–9403.

³ (a) Molander, G.A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603–609. (b) Majhi, T.P.; Achari, B.; Chattopadhyay, P. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1011–1052. (c) Donald, J.R.; Unsworth, W.P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8780–8799.

métathèse cyclisante⁴ et les stratégies basées sur l'utilisation de catalyseurs métalliques.⁵ En particulier, quand des réactions intramoléculaires sont utilisées, des facteurs enthalpiques et entropiques peuvent rendre le processus de formation de ces hétérocycles difficile. Ceci a comme conséquence leur faible présence parmi les composés pharmaceutiques malgré leur potentiel. En effet, une étude de 2014 de Chan et coll. a montré que les motifs cycliques (carbocycles et hétérocycles) à 5 ou 6 chaînons sont de loin les plus présents dans les structures des médicaments (Figure 2, extraite de l'article).⁶ Cela concerne à la fois les structures complètement planes, bidimensionnelles (2D), souvent aromatiques, les structures tridimensionnelles (3D) contenant un pourcentage élevé de carbones sp³, et les structures mixtes/fusionnés (3D-h), qui contiennent les deux types de cycles.

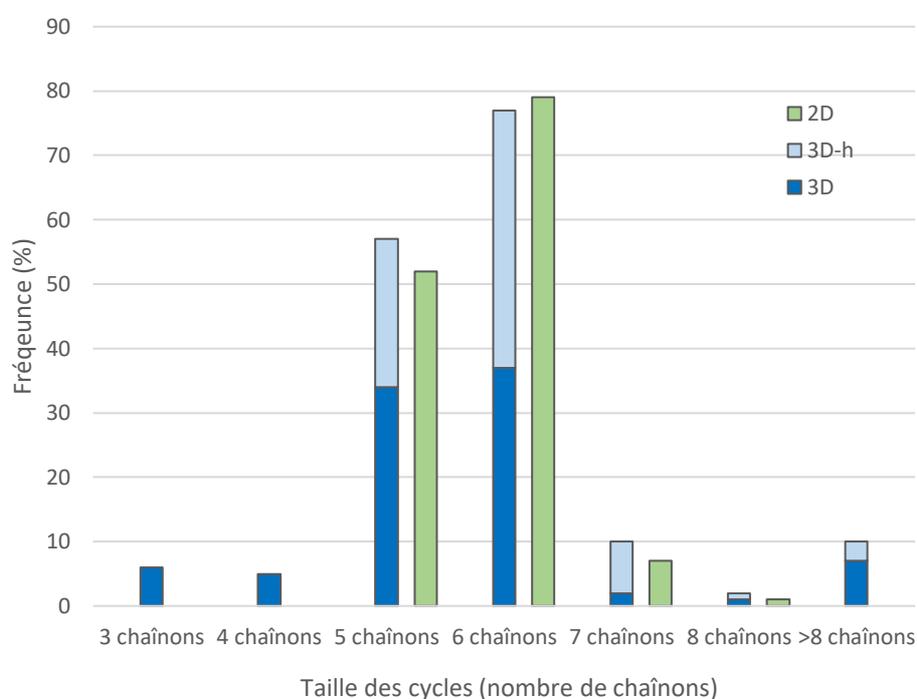


Figure 2 : Prépondérance des motifs cycliques dans un lot de 1232 médicaments mis sur le marché en fonction de la taille du cycle

⁴ (a) Maier, M.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077. (b) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740–5750. (c) Chattopadhyay, S.K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K.C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919–3952.

⁵ (a) Choury, M.; Blond, G.; Gulea, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (15), 2203–2211 (b) Reyes, R. L.; Iwai, T.; Sawamura, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (14), 8926–8947. (c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 2963–3008. (d) Kaur, N. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, *12*, 9–45. (e) Majumdar, K.C.; Chattopadhyay, B. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 731–757. (f) Majumdar, K.C. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1152–1170.

⁶ Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. *Chem Biol Drug Des* **2014**, *83* (4), 450–461.

Classification des cycles par leur taille

Il est généralement admis que les cycles de petites tailles sont constitués de 3 à 6 chaînons. Les cycles de grandes tailles, aussi appelés macrocycles, sont quant à eux constitués de plus de 12 chaînons. Enfin, les cycles de taille moyenne sont ceux constitués de 8 à 11 chaînons. Concernant les cycles à 7 chaînons, certaines publications scientifiques les considèrent comme étant des cycles de taille moyenne⁷, tandis que d'autres ne les incluent pas dans cette catégorie. Hormis le nombre d'atomes impliqués dans le cycle, cette classification "par taille" est liée aux contraintes (ou tensions) qui peuvent être présentes dans ces cycles et qui les caractérisent. Ces contraintes sont de trois types : d'angles (dû à l'écart entre les valeurs d'angle des liaisons chimiques du cycle et celles « normales » dans la structure acyclique), de torsions (dû à des interactions non-covalentes entre deux atomes ou groupements éclipsés) et transannulaires (dû à des interactions non-covalentes entre atomes d'hydrogènes ou substituants portés par des atomes non-adjacents du cycle). Les énergies associées aux tensions de cycles de plusieurs cycloalcanes ont pu être déterminées en comparant les enthalpies de combustion de ces derniers avec celles des *n*-alcanes correspondants (Figure 3, extraite de l'article).⁸

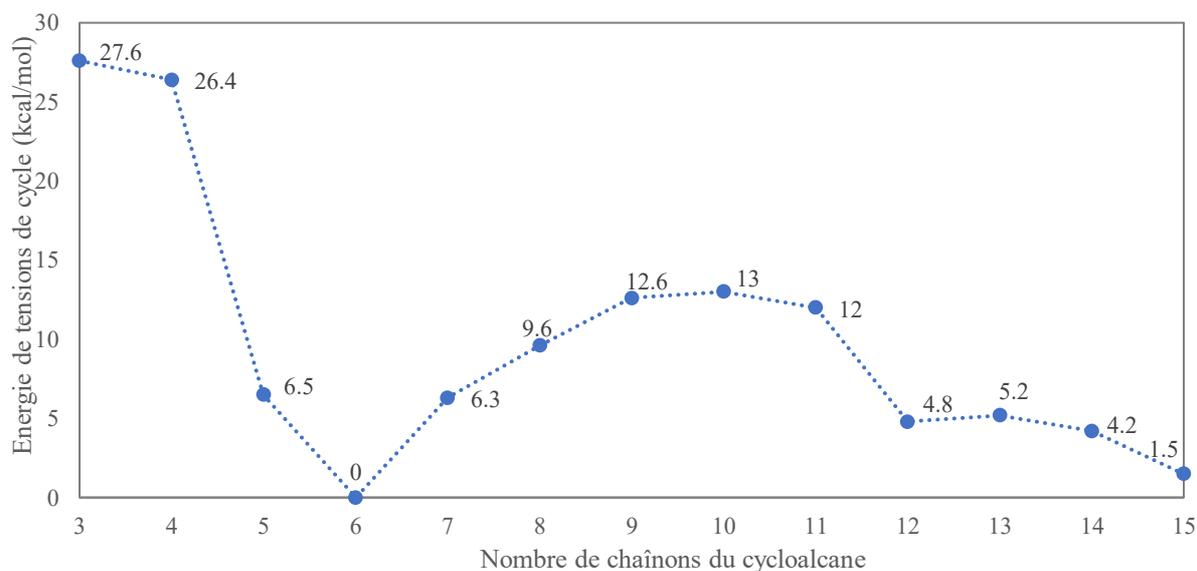


Figure 3 : Énergie associée aux tensions de cycle des cycloalcanes de 3 à 15 chaînons

Il apparaît qu'allant du cyclopropane au cyclohexane, la tension de cycle diminue fortement jusqu'à devenir nulle. Elle augmente ensuite avec un point culminant dans la région

⁷ (a) Zhang, X.; Li, X.; Li, J.-L.; Wang, Q.-W.; Zou, W.-L.; Liu, Y.-Q.; Jia, Z.-Q.; Peng, F.; Han, B. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (11), 2888–2894. (b) Chaudhuri, S.; Ghosh, A.; Chattopadhyay, S. K. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles.* **2021**; 617–653.

⁸ Schmuck, C; Anslyn, V, E; Dougherty, A, D. *Modern Physical Organic Chemistry.* **2006**, 107–112

des cycles de taille moyenne pour le cyclodécane, et ceci en raison principalement des tensions transannulaires, pour diminuer de nouveau à partir du cyclododécane, considéré comme un cycle de grande taille.

Ces tensions de cycle transannulaires auxquelles peuvent se rajouter des facteurs entropiques défavorables dans les réactions de cyclisation conduisant à des cycles de taille moyenne, peuvent expliquer la difficulté évoquée plus haut de synthétiser ce type de composés.

Hétérocycles mixtes (N,S) : intérêt pharmaceutique

Les hétérocycles mixtes soufrés et azotés sont représentés dans une gamme diversifiée de médicaments mis sur le marché.⁹ Les médicaments à 5 ou 6 chaînons de type thiazolidinedione (Actos), thiazole (Edoxaban, Claforan), thiazine (Prométhazine) constituent la majorité. Enfin trois médicaments comportent un hétérocycle (N,S) à 7 chaînons (Seroquel, Temocapril, Diltiazem) (Figure 4). En revanche, aucun composé pharmaceutique contenant un hétérocycle (N,S) de taille moyenne (8 à 12 chaînons) n'est encore commercialisé.

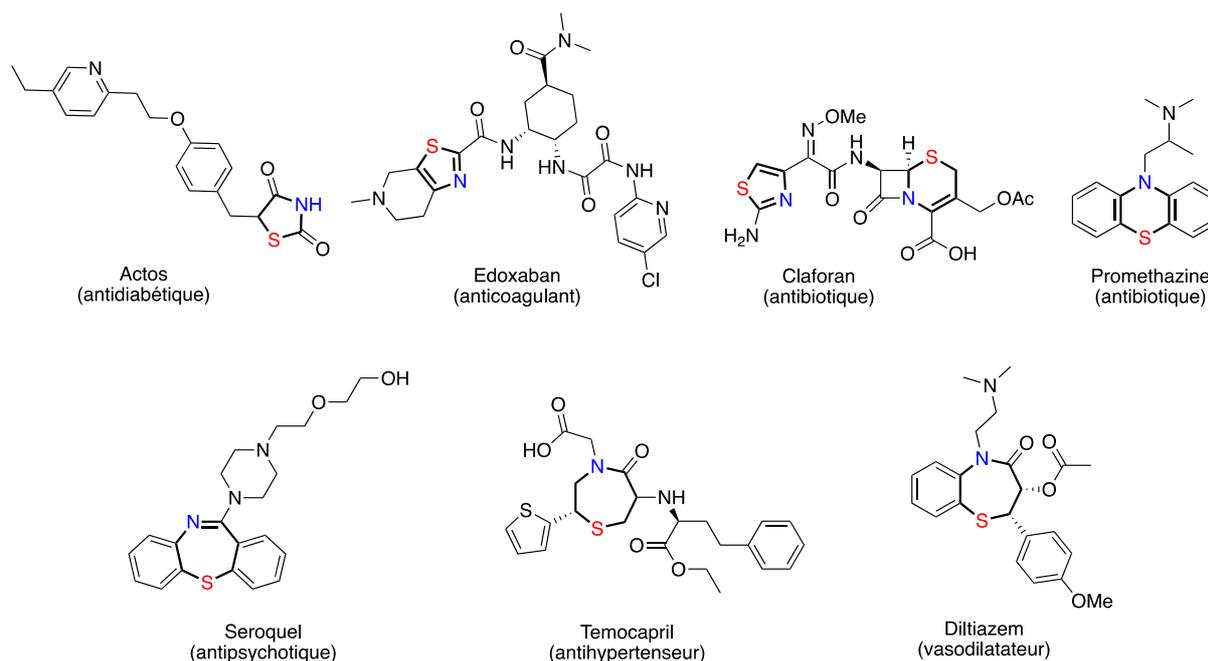


Figure 4 : Médicaments contenant des cycles mixtes soufrés et azotés

Travaux antérieurs du laboratoire

⁹ (a) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top Curr Chem (Z)* **2018**, 376 (1), 5. (b) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (7), 2832–2842. (c) Feng, M.; Tang, B.; H. Liang, S.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem* **2016**, 16 (11), 1200–1216.

L'équipe de Synthèse Organique Métallo-induite et Hétérochimie (SOMHet) compte parmi ses thématiques principales la synthèse de carbocycles et hétérocycles par des réactions catalysées par des métaux de transition (Pd, Cu, Rh, Au).¹⁰

Dans ce contexte, un des projets du laboratoire a pour objectif la synthèse d'hétérocycles mixtes (*N,S*) de taille moyenne par formation intramoléculaire métallo-catalysée de liaison C-C, C-N ou C-S. Une première méthodologie basée sur une cyclocarbopalladation réductive a été développée et publiée en 2019.¹¹ Les structures visées étaient des benzothiazocines (8 chaînons) fusionnées à un hétérocycle benzimidazole (elles seront présentées dans le chapitre 1). La méthode avait pu être étendue à des benzothiazonines (9 chaînons) et, dans un exemple, une benzothiazécine (10 chaînons) et une benzothiazaundécine (11 chaînons) ont été également formées en mélange, dû à une compétition entre les cyclisations 10-*exo*-dig et 11-*endo*-dig (Figure 5).

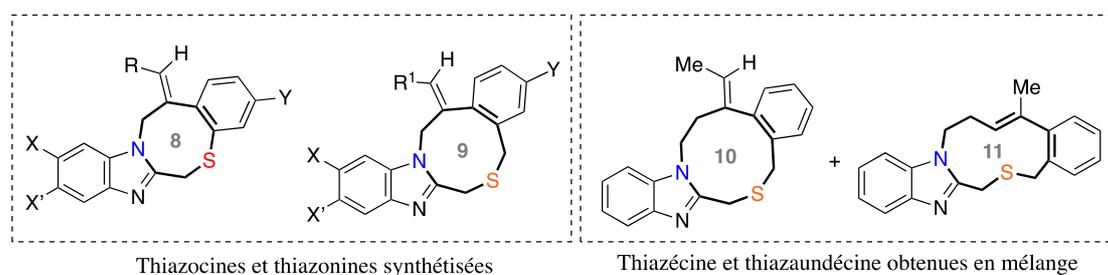


Figure 5 : Hétérocycles *N,S* de taille moyenne synthétisées au laboratoire SOMHet

Objectifs de cette thèse

Dans la continuité de ce projet, nous nous sommes intéressés lors de ces travaux de thèse au développement de nouvelles méthodologies de synthèse ayant comme objectif d'enrichir la diversité structurale des hétérocycles (*N,S*) de taille moyenne. Notre stratégie a été basée sur des étapes-clé de cyclisations intramoléculaires métallo-catalysées, à partir de substrats 1,3-aminothioéthers (Schéma 1). Accessibles à partir de précurseurs communs simples, les substrats ont été conçus et adaptés par une fonctionnalisation judicieuse des hétéroatomes N et S au type de cyclisation et au métal envisagés. De plus, le choix des précurseurs et leur synthèse ont

¹⁰ (a) Castanheiro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192* (2), 162–165. (b) Salacz, L.; Girard, N.; Blond, G.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2018**, *20* (13), 3915–3918. (c) Salacz, L.; Girard, N.; Suffert, J.; Blond, G. *Molecules* **2019**, *24* (3), 595. (d) Wagner, P.; Ghosh, N.; Gandon, V.; Blond, G. *Org. Lett.* **2020**, *22* (18), 7333–7337. (e) Flores, O.; Wagner, P.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2021**, *23* (16), 6568–6572.

¹¹ Lopes, A. B.; Wagner, P.; Gulea, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (6), 1361–1370.

permis d'accéder à des structures inédites d'hétérocycles (*N,S*) à 7 et 8 chaînons possédant 2 ou 3 centres stéréogènes. Deux types de cyclisations ont été développés et seront présentés dans ce manuscrit :

- par *N*-arylation (formation de liaison C-N) catalysée au cuivre, dans le **Chapitre I**
- par carbothiolation (formation de liaison C-S) catalysée à l'or, dans le **Chapitre II**.

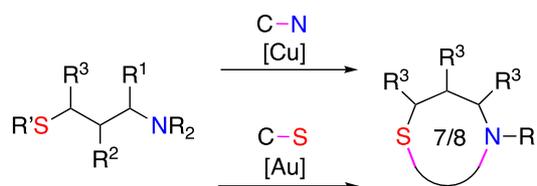


Schéma 1 : Stratégies étudiées pour la synthèse d'hétérocycles (*N,S*) de taille moyenne

Chapitre I. Synthèse de benzothiazocines par *N*-arylation cupro-catalysée

Les benzothiazocines représentent une classe de composés constitués d'un hétérocycle à huit chaînons comportant un atome de soufre et un atome d'azote en différentes positions, fusionné à un cycle benzénique. Une ou plusieurs insaturations peuvent également être contenue(s) dans l'hétérocycle (Figure 6).

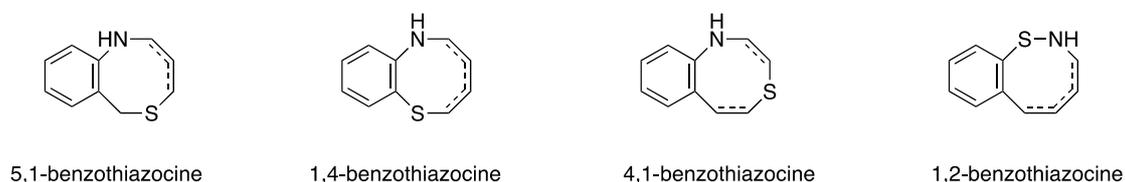


Figure 6

Ces composés présentent un intérêt considérable compte-tenu des propriétés biologiques potentielles qu'ils possèdent. Plusieurs publications ont montré que certains de ces hétérocycles présentent des activités, notamment en tant qu'inhibiteur de la 17- β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 3¹² pour le traitement du cancer de la prostate (Figure 7, composé **I-1**), en tant qu'antagoniste de l'échangeur sodium-calcium mitochondrial (mNCE)¹³ pour le traitement du diabète de type 2 (Figure 7, composé **I-2**), ou encore en tant qu'antagoniste de la pentagastrine pour la régulation des sécrétions gastriques¹⁴ (Figure 7, composé **I-3**).

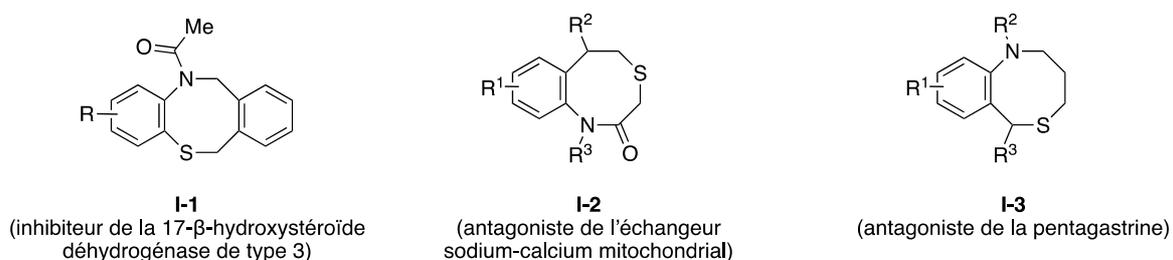


Figure 7

¹² Fink, B. et coll. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (6), 1532–1536.

¹³ Pei, Y. et coll. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (1), 92–103.

¹⁴ Miyamoto, S.; Yoshimoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33 (11), 4856–4864.

1. Rappels bibliographiques : Synthèse de benzothiazocines

1.1. Méthodes sans utilisation de catalyseur métallique

Yale et coll. ont décrit la synthèse de dibenzothiazocines **I-6** à partir de 2-aminothiophénols **I-5** fonctionnalisés en position 4 et de α,α' -dibromo-*o*-xylène **I-4**.¹⁵ Trois structures ont été obtenues avec des rendements moyens (Schéma 2).

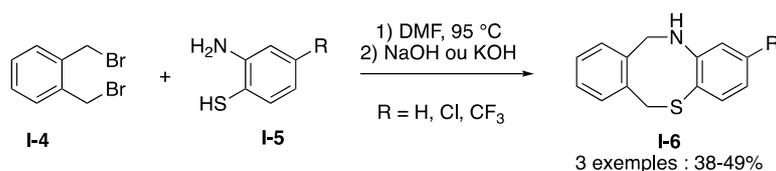


Schéma 2

D'autres dibenzothiazocines **I-8** ont été synthétisés pour des applications thérapeutiques par Fink et coll. par une méthode reposant sur une substitution nucléophile intramoléculaire à partir de dérivés de 2-aminothiophénols *S*-benzylés **I-7** (Schéma 3).⁹ Une bromation *in situ* de l'alcool benzylique porté par ces *ortho*-anilinothioéthers a été effectuée par l'utilisation de triphénylphosphine et de dibrome en présence d'imidazole (réaction d'Appel), générant ainsi le bromure de benzyloxy correspondant. L'attaque de l'aniline sur ce dernier permet alors de former l'hétérocycle souhaité.

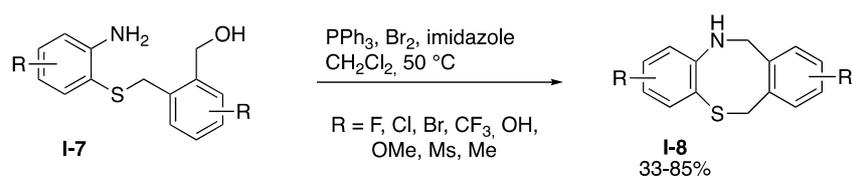


Schéma 3

Plusieurs méthodes appliquées à la synthèse de benzothiazépinones (cycles *N,S* à 7 chaînons) ont été développées par Pei et coll. et ont pu être étendues à la synthèse de benzothiazocinones.⁹ L'étape de cyclisation des dérivés d'aniline utilisés portant soit un ester méthylique, soit une fonction acide, se fait par formation de l'anilide, possible ici de deux manières différentes (Schéma 4). Dans le premier cas, l'aniline **I-9** a été déprotonée à l'aide de

¹⁵ Yale, H. L.; Sowinski, F.; Spitzmiller, E. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9 (4), 899–909.

bis(triméthylsilyl)amidure de lithium permettant l'attaque intramoléculaire de l'anion formé sur l'ester pour former le cycle **I-10**. Dans le deuxième cas, le couplage cyclisant entre l'aniline et l'acide carboxylique a été réalisé en utilisant un carbodiimide, de la diméthylaminopyridine, et de la diisopropyléthylamine.

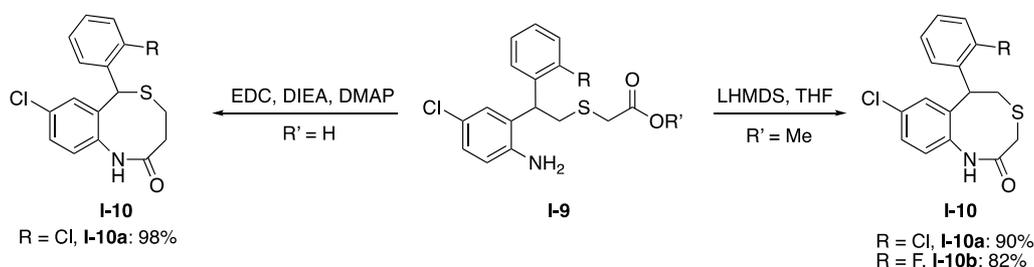


Schéma 4

Une stratégie de synthèse impliquant la formation *in situ* d'un intermédiaire benzyne a été développée par Biehl et coll. d'abord pour accéder à des benzothiazines et benzothiazépines, puis a été étendue à la synthèse de benzothiazocines.¹⁶ A partir de 2-bromothioéthers **I-11** portant une fonction amine primaire, en présence de diisopropylamidure de lithium, l'espèce benzyne est formée et est attaquée de manière intramoléculaire par l'amine, formant ainsi l'hétérocycle. Trois dérivés de benzothiazocines **I-12** ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 5).

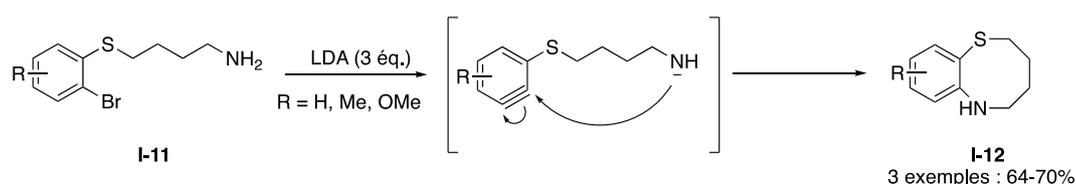


Schéma 5

Une séquence en deux étapes impliquant une extension de cycle a été développée par Federsel et coll. et a permis l'accès à des hétérocycles (*N,S*) de 8 à 12 chaînons.¹⁷ A partir de thiazoles **I-12** et de α,ω -dihalogénoalcane **I-13** de longueur variable, une première étape de quaternarisation de l'azote par chauffage dans l'acétonitrile a permis d'obtenir les sels de benzothiazoliums. Ensuite l'étape de réarrangement a lieu, par attaque d'ions hydroxyde sur le

¹⁶ R. Biehl, E.; Mukherjee, C. *Heterocycles* **2004**, 63 (10), 2309.

¹⁷ Federsel, H.-J.; Glasare, G.; Hoegstroem, C.; Wiestl, J.; Zinko, B.; Oedman, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (8), 2597–2606.

carbone électrophile situé entre les deux hétéroatomes, générant un groupement formyle sur l'azote et un thiophénolate. L'attaque de ce dernier sur la chaîne halogénée permet alors de former la benzothiazocine **I-14** souhaitée (Schéma 6).

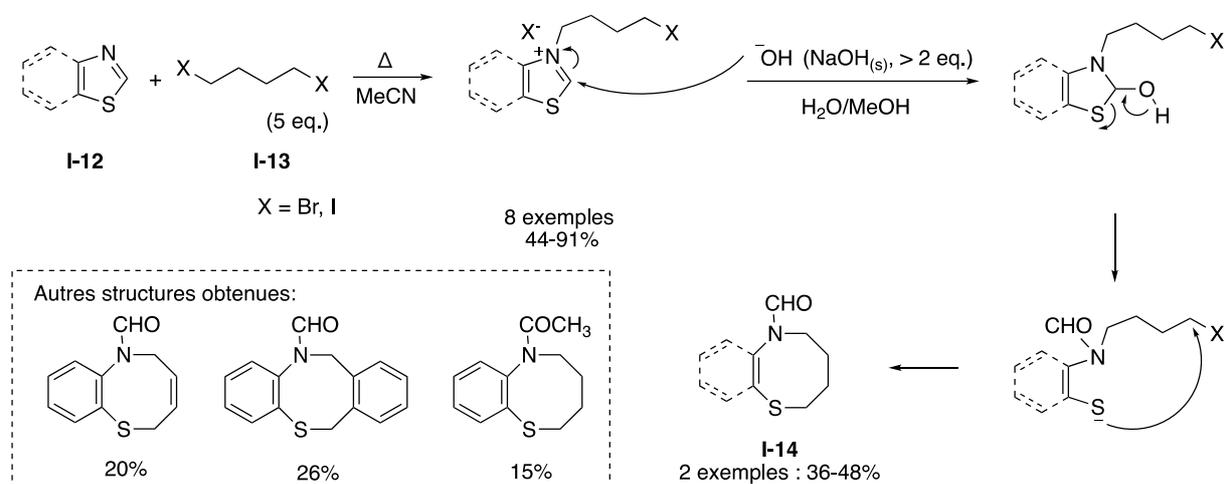
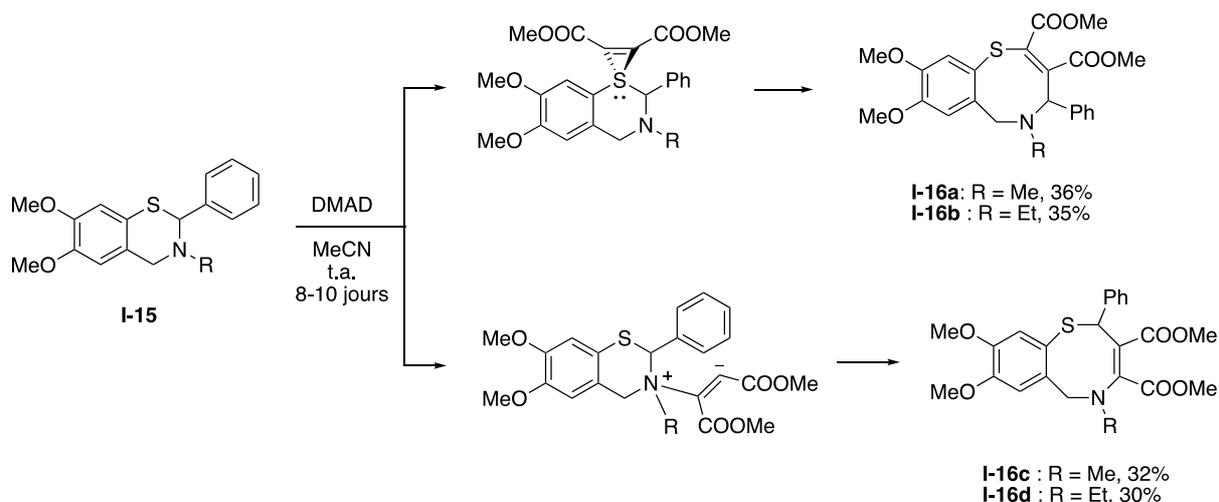


Schéma 6

Des extensions de cycles proposées par Fodor, Sohár et coll. à partir de benzothiazines **I-15** ont permis d'obtenir différentes benzothiazocines **I-16**.¹⁸ A partir du même substrat, deux régioisomères ont été obtenus avec des rendements moyens, en utilisant de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD). L'attaque nucléophile sur ce dernier se fait soit par l'atome d'azote soit par le soufre, et permet, après réarrangement, de conduire à l'un ou l'autre des régioisomères (Schéma 7).



¹⁸ Fodor, L.; Csomós, P.; Csámpai, A.; Sohár, P.; Holczbauer, T.; Kálmán, A. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (5), 592–594.

Schéma 7

Abd El-Aal et coll.¹⁹ ont synthétisé les précurseurs **I-17**, des quinoléines fusionnées à des thiazacycles, afin de les ouvrir, de les fonctionnaliser, puis de cycliser par une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (Schéma 8). La cyclisation a ainsi permis d'obtenir différentes plateformes tétracycliques **I-18** contenant un hétérocycle (*N,S*) à huit chaînons. La méthode a été appliquée ensuite à la synthèse d'autres hétérocycles (*N,S*) de taille moyenne.²⁰

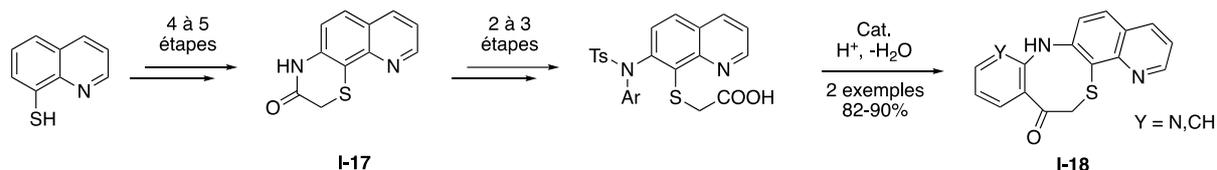


Schéma 8

Des réactions de Friedel-Crafts ont également permis à Nacci et coll. d'obtenir la benzothiazocinone **I-20** fusionnée à un pyrrole à partir du précurseur **I-19**, dans un contexte de synthèse de pyrrolobenzothiazépines pour des études pharmacologiques²¹ (Schéma 9).

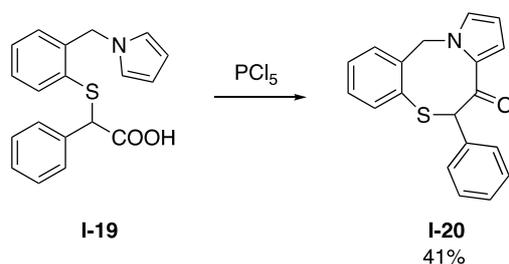


Schéma 9

1.2. Méthodes par des réactions métallo-catalysées

Au cours des deux dernières décennies, de nouvelles méthodes employant des réactions métallo-catalysées ont été développées afin de synthétiser des benzothiazocines.

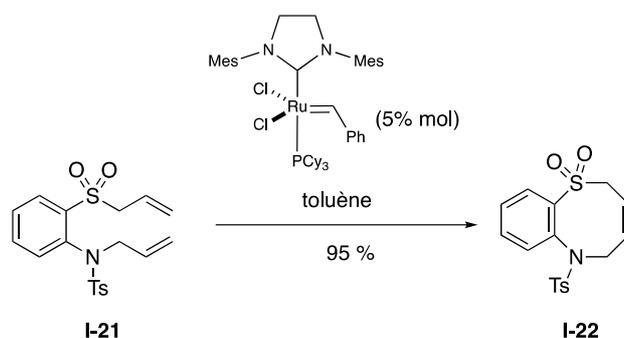
Dans ce contexte, les réactions de métathèse cyclisante ont trouvé des applications dans des synthèses d'hétérocycles azotés de taille moyenne. Van Otterlo et coll. ont utilisé cette méthode pour synthétiser des hétérocycles (*N,N*) et (*N,O*), puis ont tenté de l'appliquer à la

¹⁹ El-Aal, A.; K., H. A. *Arkivoc* **2017**, 2018 (3), 45–61.

²⁰ El-Aal, H. A. K. A.; Khalaf, A. A. *Arkivoc* **2019**, 2019 (6), 212–227.

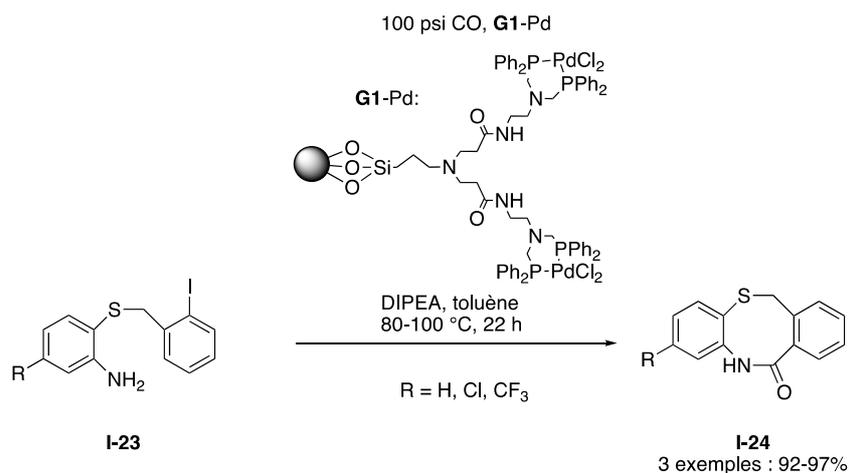
²¹ Campiani, G.; Nacci, V. et coll. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 32 (3), 241–251.

synthèse de dérivés (*N,S*) à 8 chaînons.²² La présence du soufre sous forme de sulfure n'a pas été compatible avec l'utilisation du complexe de ruthénium de Grubbs de deuxième génération, probablement dû à la désactivation du catalyseur. Pour pouvoir réussir cette réaction, le dérivé sulfone **I-21** a été préparé, ce qui a permis d'obtenir l'hétérocycle **I-22** correspondant avec un excellent rendement (Schéma 10).



La catalyse au palladium a également trouvé des applications dans la synthèse d'hétérocycles à huit chaînons, dont les dérivés (*N,S*).

Lu et Alper ont développé une méthode basée sur une réaction de carbonylation intramoléculaire sur des dérivés d'aniline. Cette réaction catalysée par des complexes au palladium dendrimériques fixés sur silice, a permis d'obtenir des dibenzothiazocinones **I-24** à partir de 2-((2-iodobenzyl)thio)anilines **I-23** variées, avec d'excellents rendements²³ (Schéma 11).



²² van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigbe, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (50), 9171–9175.

²³ Lu, S.-M.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (42), 14776–14784.

Notre groupe de recherche a décrit une méthode permettant d'accéder à différentes benzothiazocines fusionnées à un hétérocycle benzimidazole, motif que l'on retrouve également dans plusieurs médicaments.²⁴ A partir de différents 2-sulfanylbenzimidazoles *N*-propargylés **I-25**, une réaction en cascade constituée d'une cyclocarbopalladation suivie d'une réduction a été employée, permettant d'obtenir des hétérocycles (*N,S*) à 8 chaînons **I-26** comportant une double liaison exocyclique de stéréochimie contrôlée⁸ (Schéma 12). Une réaction de réduction directe du substrat, en compétition avec la cyclocarbopalladation a été observée, mais les conditions développées ont permis de la minimiser. Les benzothiazocines et les produits de réduction directe **I-27** ont été séparables, ce qui a permis d'obtenir les benzothiazocines variées grâce aux différents substituants introduits (R^1 , X, X', Y) et avec des rendements satisfaisants.

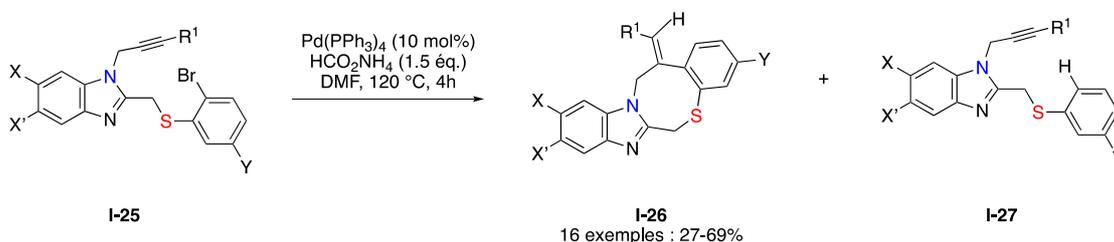


Schéma 12

Une expérience a été réalisée sur le substrat **I-28** en utilisant un couplage de Suzuki à la place de l'étape de réduction, afin de générer une double liaison tétrasubstituée et d'apporter davantage de diversité dans les structures, cependant la benzothiazocine **I-29** a été obtenue qu'en très faible quantité (Schéma 13). La formation inattendue du produit **I-30** par un processus tandem de couplage de Suzuki/couplage désulfuratif/hydrothiolation a fait ensuite l'objet d'une autre étude.²⁵

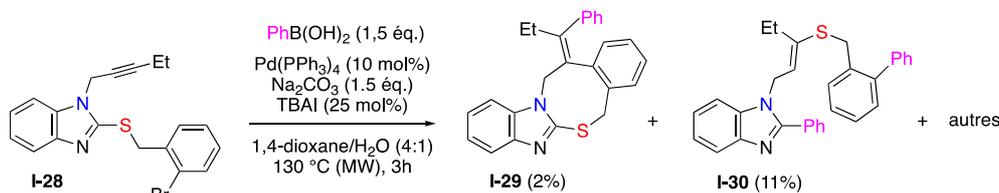


Schéma 13

²⁴ Veerasamy, R.; Roy, A.; Karunakaran, R.; Rajak, H. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (7), 663.

²⁵ Lopes, A. B.; Choury, M.; Wagner, P.; Gulea, M. *Org. Lett.* **2019**, *21* (15), 5943–5947.

1.3. Conclusion

L'analyse bibliographique montre que les méthodologies décrites pour la synthèse de benzothiazocines ne sont pas nombreuses et conduisent à une diversité structurale limitée. En particulier, la présence de centres stéréogènes sur les structures est très rares. Peu de réactions métallo-catalysées ont été employées malgré leur vaste domaine d'applicabilité. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'utilisation de la *N*-arylation métallo-catalysée.

1.4. Considérations bibliographiques de la *N*-arylation métallo-catalysée

Les réactions de *N*-arylation métallo-catalysées représentent un outil puissant pour la synthèse d'amines aromatiques d'intérêt. Plusieurs types de *N*-arylation ont été développées, mettant en jeu le couplage entre une espèce azotée (amine primaire ou secondaire, amide, etc) et un dérivé d'aryle (halogénure, triflate, etc) et permettant la création d'une liaison carbone-azote (Schéma 14).

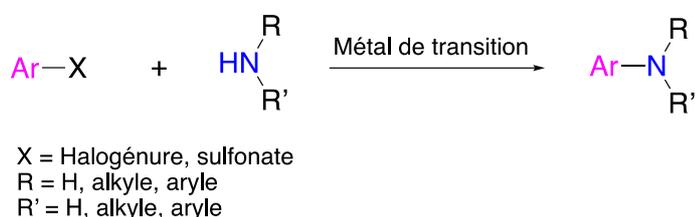


Schéma 14 : *N*-arylation métallo-catalysée

Parmi les plus utilisées à ce jour, on retrouve celles opérées par le couplage de type Buchwald-Hartwig²⁶ (catalysé par le palladium) et le couplage de type Ullmann²⁷ (catalysé par le cuivre). Ces réactions peuvent être appliquées sur des substrats comportant des groupes fonctionnels adaptés afin d'être réalisées de manière intramoléculaire, permettant la synthèse d'un nombre considérable de composés *N*-hétérocycliques.

²⁶ Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649.

²⁷ Jiang, Y.; Ma, D. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; Evano, G., Blanchard, N., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2013**; 1–40.

Réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig

Au cours des années 90, Stephen L. Buchwald et John F. Hartwig développèrent parallèlement des réactions de couplage pallado-catalysées entre diverses espèces aminées et des halogénures d'aryles, au moyen d'un complexe de palladium et en présence de ligands et d'une base adaptée. D'une manière générale, le mécanisme de ce couplage se constitue principalement de quatre étapes, après la génération de l'espèce catalytique active²⁸ (Schéma 15) :

- 1) L'addition oxydante, avec une insertion du palladium dans la liaison carbone-halogène.
- 2) La coordination de l'amine au palladium (II) (avec une éventuelle perte de ligand).
- 3) La déprotonation de l'amine permettant de faire passer son mode de coordination de type L à type X, en substituant l'halogène.
- 4) L'élimination réductrice, permettant de former le produit en régénérant le catalyseur au degré d'oxydation (0).

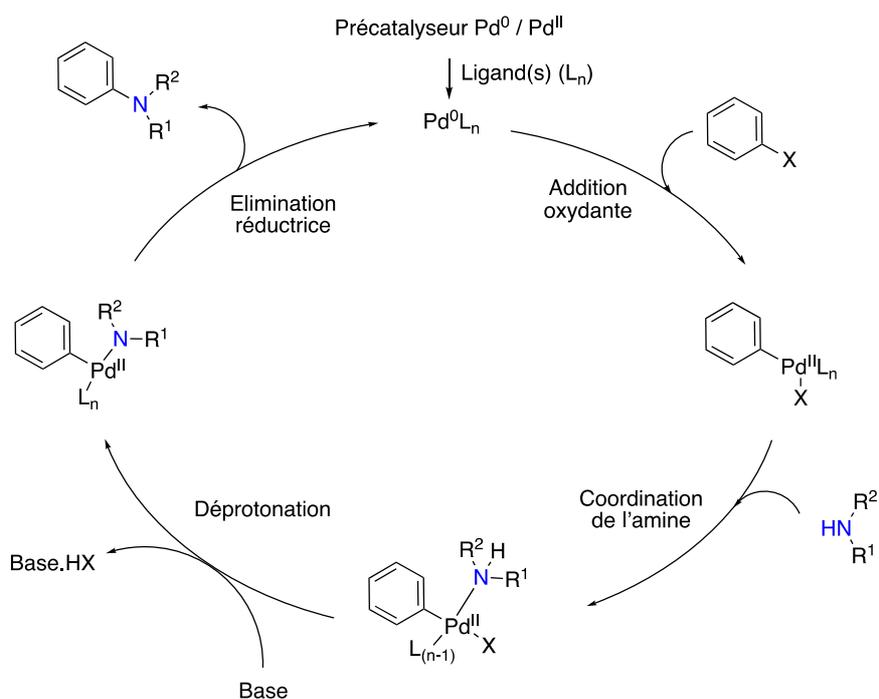


Schéma 15 : Mécanisme réactionnel du couplage de type Buchwald-Hartwig

Réaction de couplage de type Ullmann

Les réactions de couplage développées par Fritz Ullmann au début du XIXe siècle permettent de coupler deux motifs iodoaryle identiques afin de synthétiser divers biaryles symétriques à l'aide d'alliages de cuivre. De nombreuses variations de ces réactions de

²⁸ Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (48), 17118–17129.

couplage, dites de type Ullmann, ont permis d'utiliser le cuivre sous forme de complexe et de manière catalytique. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour cette réaction dans la littérature.²⁹ Le mécanisme général est constitué de quatre étapes après la génération de l'espèce catalytique active qui sont (Schéma 16) :

- 1) La coordination de l'amine au cuivre (I).
- 2) La déprotonation de l'amine permettant de faire passer son mode de coordination de type L à type X, en substituant l'halogène.
- 3) L'addition oxydante, avec une insertion du cuivre dans la liaison carbone-halogène.
- 4) L'élimination réductrice, permettant de former le produit en régénérant le catalyseur au degré d'oxydation initial (III à I).

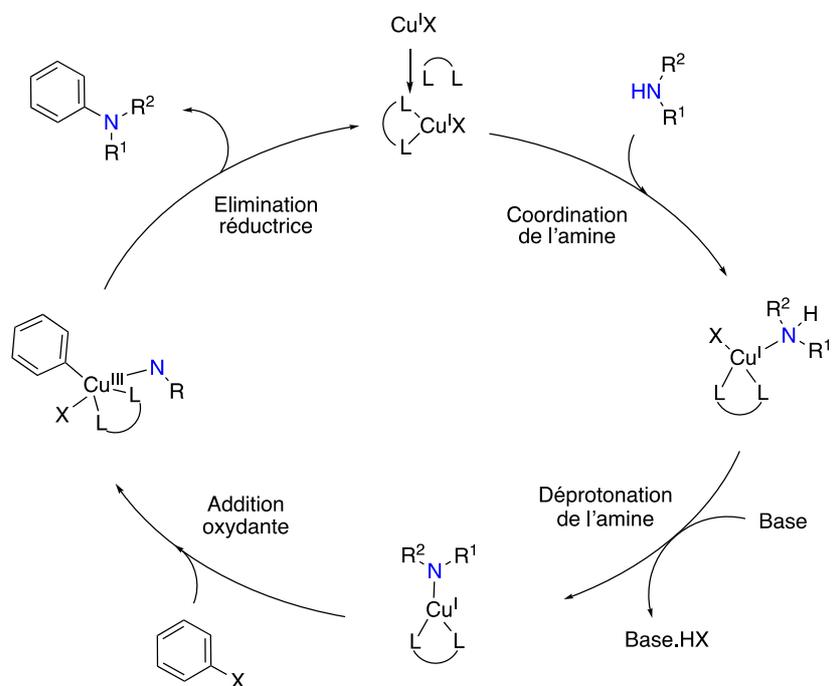


Schéma 16 : Mécanisme réactionnel du couplage de type Ullmann

Application à la synthèse de *N*-hétérocycles de taille moyenne

Malgré le grand nombre d'hétérocycles azotés que ces réactions de *N*-arylation intramoléculaires permettent de synthétiser, très peu d'exemples dans la littérature concernent leur utilisation pour la synthèse d'hétérocycles azotés de taille moyenne, et aucun exemple n'avait été décrit à notre connaissance dans la série des benzothiazocines. Ces quelques travaux

²⁹ (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (38), 6954–6971. (b) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (43), 10338.

de la littérature, dont trois utilisent la catalyse au palladium et trois la catalyse au cuivre, sont présentés ci-après.

Une amidation de Buchwald-Hartwig intramoléculaire inédite permettant la formation de *N*-polyhétérocycles a été décrite par Zhu et coll.³⁰ La méthode consiste en une réaction domino pallado-catalysée constituée d'une *N*-arylation, une C-H activation, et une formation de liaison aryle-aryle, fournissant les *N*-polyhétérocycles **I-32** contenant des cycles à 7-11 et 13 chaînons (Schéma 17). Les conditions réactionnelles optimales de cette catalyse ont employé le complexe PdCl₂(dppf) et la base KOAc dans le DMSO. Les auteurs ont toutefois montré qu'à partir du substrat **I-31** (X = CH₂OCH₂), une transformation sans utilisation de ligand est possible à partir de Pd(OAc)₂.

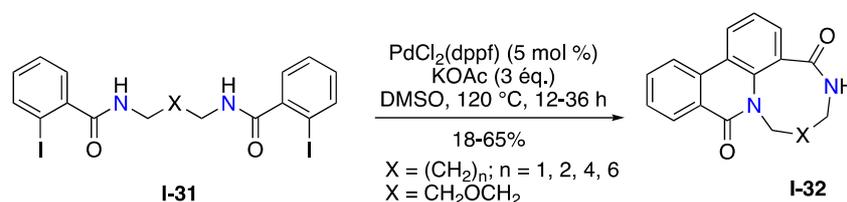


Schéma 17 : Synthèse de *N*-polyhétérocycles de taille moyenne par une réaction domino intramoléculaire de *N*-arylation/C-H activation/formation de liaison aryle-aryle

Chattopadhyay et coll. ont publié la synthèse d'hétérocycles (*N,O*) à 8 chaînons fusionnés à des dérivés de sucres³¹ (Schéma 18). Pour cela, le substrat **I-33** portant un halogénoaryle et une amine secondaire a été synthétisé à partir du D-glucose. En utilisant des conditions classiques de *N*-arylation pallado-catalysée employant le pré-catalyseur Pd₂(dba)₃ et le ligand racémique BINAP (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle), les benzoxazocines **I-34** ont été obtenues avec de bons rendements.

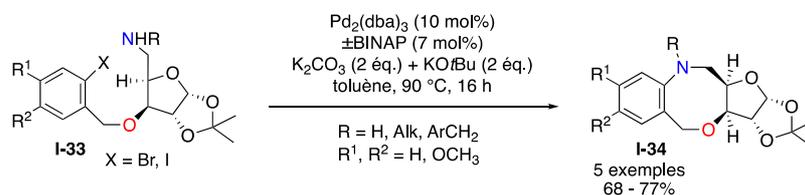


Schéma 18 : Synthèse de benzoxazocines par *N*-arylation intramoléculaire pallado-catalysée

³⁰ Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (39), 4774–4777.

³¹ Neogi, A.; Mahji, P. T.; Mukhopadhyay, R.; Chattopadhyay, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 3291.

Piersanti et coll. ont également utilisé la *N*-arylation intramoléculaire pour la synthèse d'un *N*-hétérocycle à 9 chaînons, le produit naturel (-)-épi-indolactame V.³² Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant un précatalyseur de Buchwald sous forme de palladacycle contenant le ligand phosphine XPhos, le NaOtBu comme base, et le dioxane comme solvant (Schéma 19). La réaction a pu être accélérée en utilisant des micro-ondes et en augmentant la température. L'expérience initiale sur le mélange 1:1 des diastéréoisomères **I-35a** et **I-35b** a montré que la *N*-arylation a été très stéréospécifique, mettant en lumière l'importance d'une préorganisation conformationnelle préférentielle induite par le centre stéréogène sur l'efficacité de la cyclisation. En effet, le diastéréoisomère **I-35a** a été transformé en hétérocycle désiré **I-36a**, tandis que le diastéréoisomère **I-35b** n'a fourni que des traces de l'hétérocycle correspondant, avec un produit secondaire **I-37** de déshalogénéation réductrice également obtenu. Par la suite et dans les mêmes conditions, le dérivé de bromotryptophane **I-35a** a été converti en produit **I-36a**, qui a pu être transformé en deux étapes en produit naturel (-)-épi-indolactame V (**I-38**) avec un rendement global de 81%.

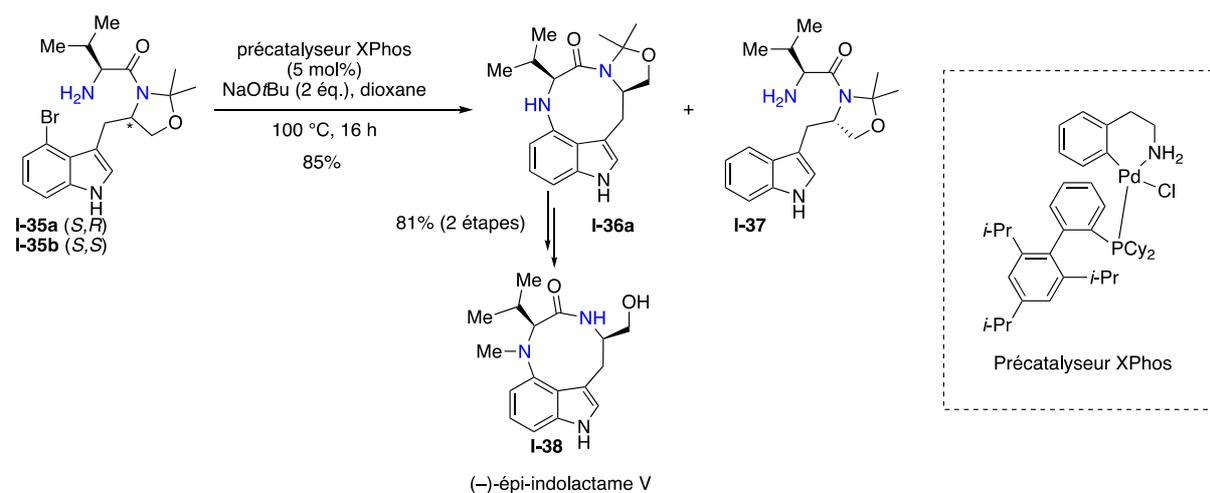


Schéma 19 : Synthèse d'hétérocycle (*N*) à 9 chaînons par *N*-arylation intramoléculaire pallado-catalysée

Par l'utilisation d'une stratégie de synthèse divergente basée sur les réactifs, le groupe de Hanson a pu construire une bibliothèque de sultames (sulfonamides cycliques).³³ Une variété d'hétérocycles azotés ou mixte azotés/soufrés allant de 5 à 8 chaînons a ainsi pu être produite, en explorant la cyclisation par alkylation, carbonylation, méthanèse cyclisante et *N*-arylation cupro-catalysée. Le sulfonamide **I-39** a été préparé en deux étapes à partir de 2-

³² Mari, M.; Bartoccini, F.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (15), 7727–7734.

³³ Rolfe, A.; Lushington, Gerald. H.; Hanson, Paul. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (9), 2198.

bromobenzylamine, avant d'être engagé dans une *N*-arylation intramoléculaire employant la 1,10-phénanthroline et du CuI sous irradiation aux micro-ondes afin d'obtenir le sultame **I-40** à 8 chaînons avec un rendement de 56% (Schéma 20).

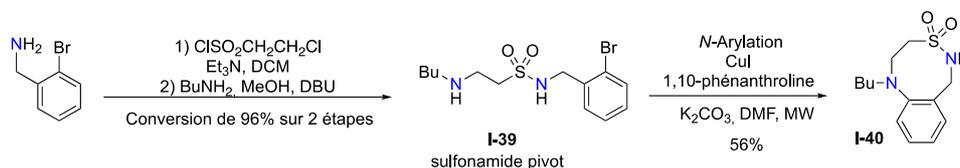


Schéma 20 : Synthèse d'un noyau sultame par *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée

Zhao et coll. ont conçu des dérivés phosphoramidates et carbamates **I-41** qui ont pu être transformés de manière efficace en *N*-hétérocycles de moyenne taille (8 à 10 chaînons) et en macrocycles azotés (12 à 16 chaînons), par une *N*-arylation intramoléculaire catalysée au cuivre.³⁴ Les conditions réactionnelles de la cyclisation emploient de l'iodure de cuivre et de la proline dans le toluène, permettant d'accéder au *N*-hétérocycle **I-42** (Schéma 21). Les produits ont pu être déprotégés dans des conditions acides. La cyclisation intramoléculaire n'a pas fonctionné avec l'utilisation d'une fonction amine libre en fin de chaîne. Les auteurs ont suggéré que la présence d'un groupement *N*-phosphoryle et *N*-Boc contrôle la conformation du substrat, et favorise ainsi la *N*-arylation intramoléculaire.

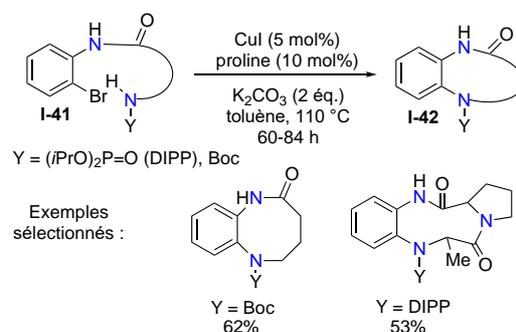


Schéma 21 : Synthèse de *N*-hétérocycles de taille moyenne par *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée

Al-Tel et coll. ont développé une méthode de synthèse monotope constituée de deux étapes séquentielles, des réactions de S_N2 et de *N*-arylation, permettant d'accéder à des *N*-hétérocycles à 8 et 9 chaînons fusionnés à un benzène, la plupart étant des systèmes tricycliques.

³⁴ Yang, T.; Lin, C.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7 (21), 4781–4784.

³⁵ La diversité structurale a été apportée lors de l'étape de S_N2 sélective réalisée à partir de dinucléophiles variés **I-43** et **I-44**, et de dérivés de bromobenzène **I-45** et **I-46**. Parmi les dinucléophiles sélectionnés figurent le pyrrolidine- et le pipéridine-2-carboxamide, le 2-aminothiophénol, et le (1*H*-indol-2-yl)méthanamine. Les substrats générés ont directement été engagés dans la cyclisation par *N*-arylation catalysée par le système CuI/L-proline sous irradiation aux micro-ondes, ayant permis d'obtenir les *N*-hétérocycles **I-47** et **I-48** avec des rendements satisfaisants (Schéma 22).

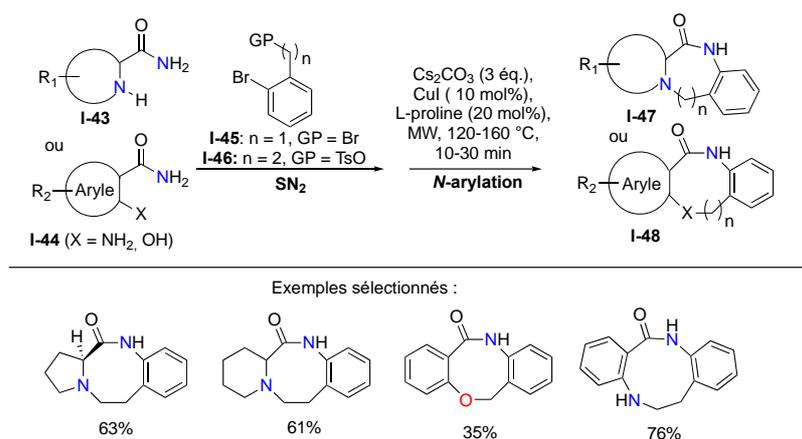


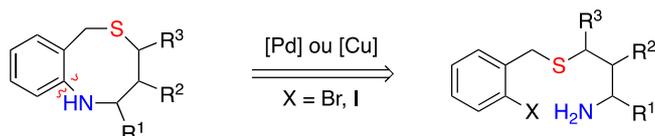
Schéma 22 : Synthèse monoatome de *N*-hétérocycles de taille moyenne *via* une réaction S_N2 suivie d'une *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée

2. Travaux réalisés sur la synthèse de benzothiazocines

2.1. Stratégie envisagée

Nous avons envisagé d'utiliser comme substrats de départ pour la synthèse de nouvelles benzothiazocines, des 1,3-aminothioéthers possédant 2 ou 3 centres stéréogènes et dont l'atome de soufre porte un substituant 2-halogénobenzyle. Une *N*-arylation intramoléculaire métallo-catalysée (par couplage de type Buchwald ou de type Ullmann) permettrait alors la formation du cycle à 8 chaînons (Schéma 23).

³⁵ Srinivasulu, V.; Janda, K. D.; Abu-Yousef, I. A.; O'Connor, M. J.; Al-Tel, T. H. *Tetrahedron* **2017**, 73 (15), 2139–2150.


 Schéma 23 : *N*-arylation intramoléculaire à partir de 1,3-aminothioéthers

Cette méthode est d'autant plus intéressante que plusieurs substituants seraient présents sur le précurseur acyclique et que leur nature et stéréochimie relative pourraient influencer la cyclisation intramoléculaire. Les structures obtenues possèderaient deux ou trois centres stéréogènes, ce qui n'a jamais été réalisé auparavant. Cet aspect mérite d'être souligné puisqu'une grande proportion de carbones stéréogènes dans les structures dédiées à l'exploration de nouvelles zones de l'espace chimique augmente les chances de réussite dans la découverte de médicaments.³⁶

2.2. Synthèse des substrats 1,3-aminothioéthers

Pour la préparation des 1,3-aminothioéthers, nous avons décidé d'utiliser comme précurseurs des 1,3-thiazin-2-ones. Ces derniers peuvent être obtenus par une réaction à trois composantes (3CR) à partir de substrats simples (un thiocarbamate, un aldéhyde et un alcène) et qui permettent d'accéder rapidement à une large variété structurale.³⁷ La suite de la séquence de synthèse consisterait en l'ouverture de l'hétérocycle et la benzylation de l'atome de soufre (Schéma 24).

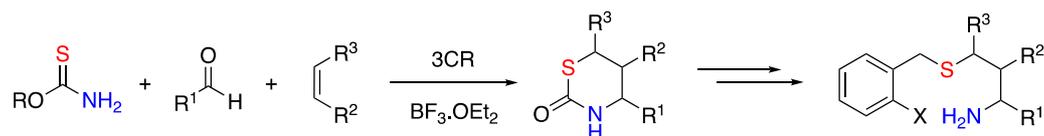


Schéma 24 : Voie d'accès aux 1,3-aminothioéthers à partir de 1,3-thiazin-2-ones

2.2.1. Synthèse de 1,3-thiazin-2-ones

Les 1,3-thiazin-2-ones sont des hétérocycles à six chaînons, comportant un atome de soufre et un d'azote respectivement en position 1 et 3. Les travaux antérieurs de Gulea et coll.

³⁶ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (21), 6752–6756.

³⁷ Peudru, F.; Le Cavalier, F.; Lohier, J.-F.; Gulea, M.; Reboul, V. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5710–5713.

ont permis de développer une réaction tricomposante (3CR) permettant la synthèse d'une variété de 1,3-thiazin-2-ones chirales di- et tri-substituées.³⁷ Cette synthèse avait été décrite en version asymétrique, en utilisant un thiocarbamate dérivé d'un alcool énantiopur et principalement le styrène comme diénophile. Le mécanisme de la réaction consiste en la condensation induite par l'acide de Lewis du thiocarbamate et de l'aldéhyde, de la cycloaddition [4+2] de l'hétérodiène formé avec l'alcène, puis de la libération de l'alcool via l'hydrolyse de l'intermédiaire obtenu (Schéma 25).

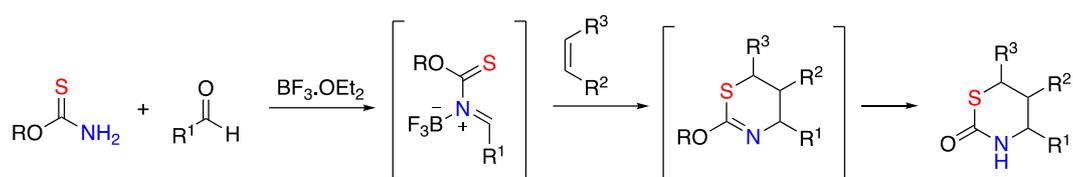


Schéma 25 : Mécanisme réactionnel de la 3CR

D'un point de vue théorique, cette cycloaddition peut donner quatre produits différents, correspondant à deux diastéréoisomères (approche *endo* et *exo* de l'alcène) pour chacun des deux régioisomères (**A** et **B**) pouvant être générés (Schéma 26).

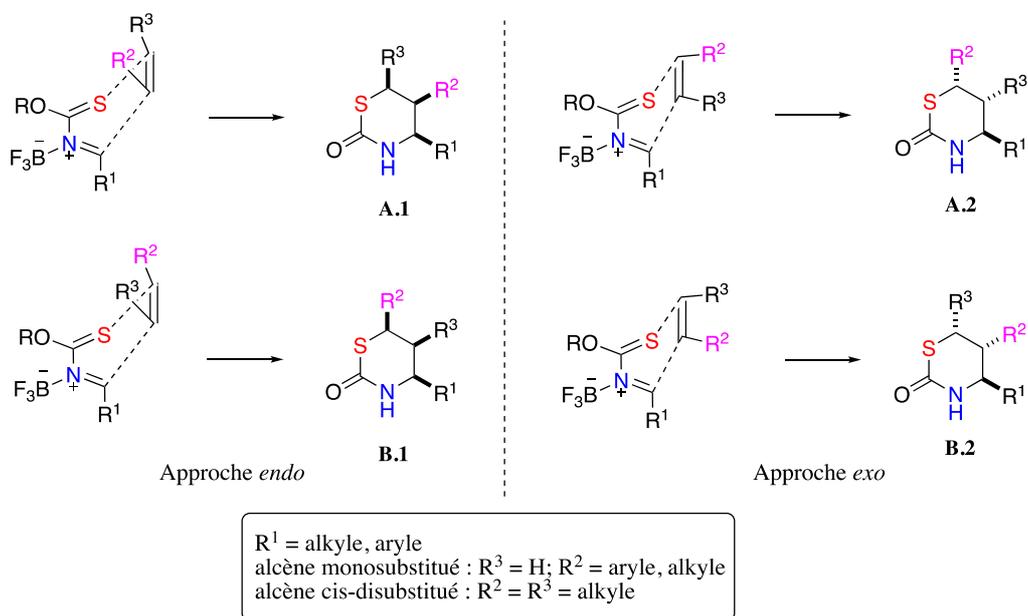


Schéma 26 : Cycloaddition [4+2] et produits potentiellement attendus

Les résultats de l'étude antérieure ont montré que les réactions employant le styrène comme alcène ont conduit exclusivement au régioisomère substitué en position 4 et 6, avec une diastéréosélectivité en faveur du produit *endo*. Le norbornène, quant à lui, a donné comme

produit majoritaire le stéréoisomère issu de la cycloaddition *exo* et de l'attaque *exo*-facial de l'alcène (Schéma 27).

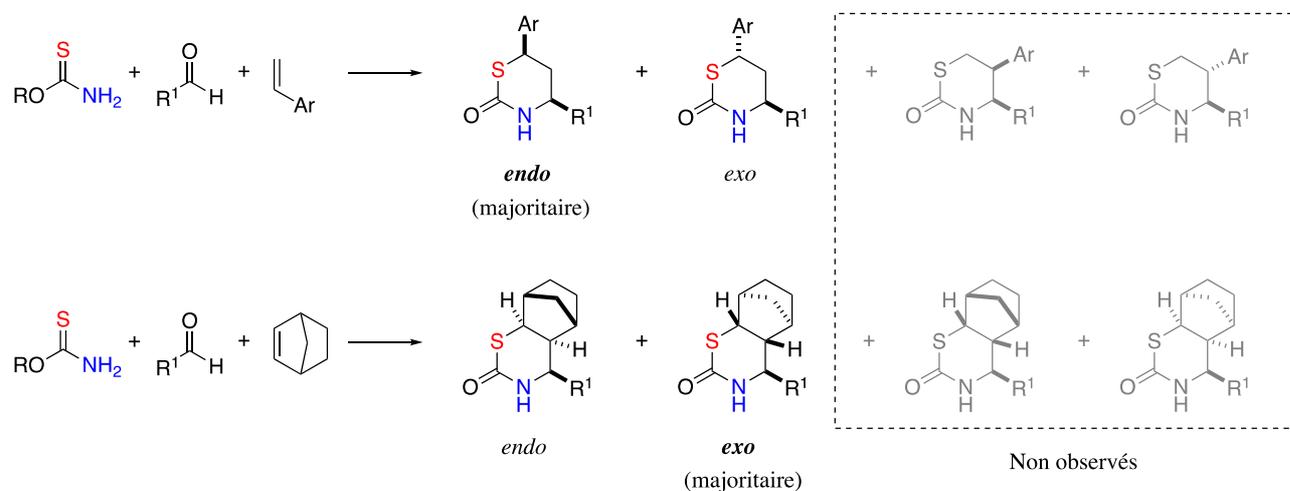


Schéma 27 : Sélectivité des 3CR employant le norbornène et un alcène styrylé

Cette réaction tricomposante est donc un outil puissant permettant d'obtenir des 1,3-thiazin-2-ones polysubstituées, avec la possibilité d'obtention d'un diastéréoisomère très majoritaire. L'utilisation d'un auxiliaire chiral sur le thiocarbamate (groupement R) permet de réaliser la réaction en version asymétrique, mais dans un premier temps nous avons décidé de travailler en version racémique.

Notre choix s'est porté sur le *O*-cyclohexyl-thiocarbamate, obtenu facilement en deux étapes à partir du cyclohexanol (Schéma 28). Ce dernier est déprotoné en utilisant l'hydruire de sodium, permettant l'attaque nucléophile de l'alcoolate formé sur du disulfure de carbone, suivi de la *S*-méthylation par du iodométhane. Dans la deuxième étape, l'aminolyse du xanthate obtenu en utilisant une solution ammoniacale conduit au thiocarbamate souhaité avec un rendement global de 73%.

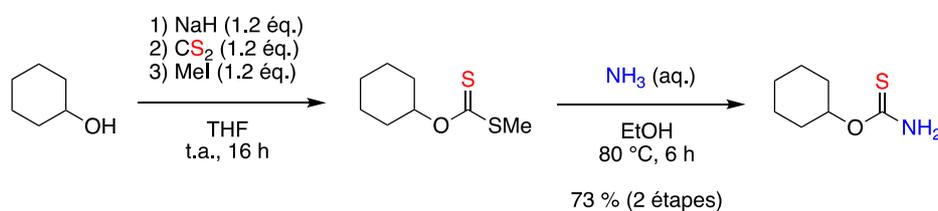
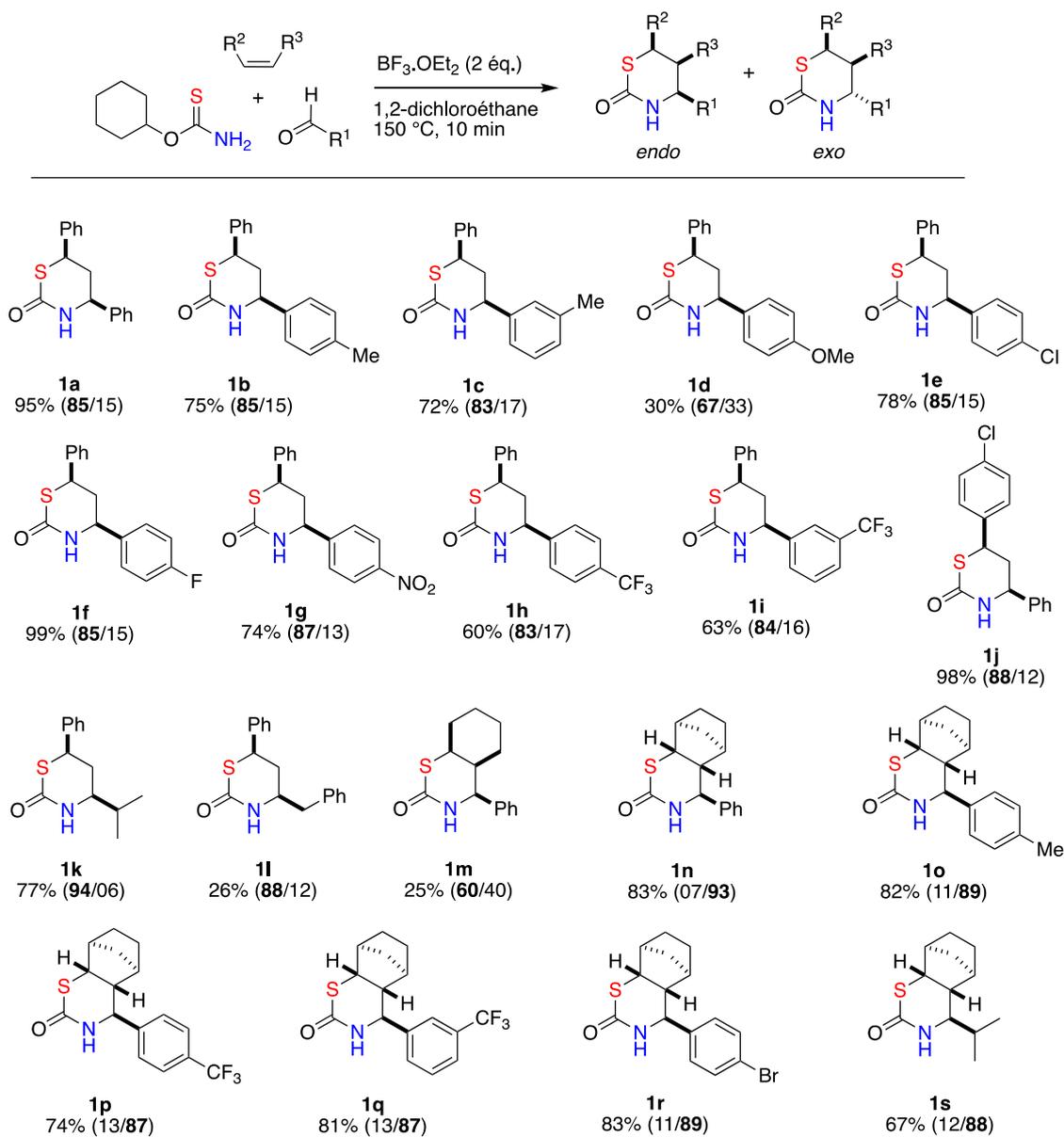


Schéma 28 : Synthèse du *O*-cyclohexyl thiocarbamate

Nous avons ensuite préparé une série de 1,3-thiazin-2-ones en faisant réagir le thiocarbamate avec différents aldéhydes et alcènes, en présence de deux équivalents de

trifluorure de bore comme acide de Lewis (Schéma 29). Les rendements indiqués correspondent aux mélanges des diastéréoisomères, cependant les structures représentées sont celles du diastéréoisomère majoritaire qui a pu être isolé à cette étape. A partir du styrène, la réaction a fonctionné dans tous les cas avec des aldéhydes aromatiques comportant des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs en position *para* et *mé*ta, conduisant aux thiazinones **1a-i** attendues avec des rendements modérés à excellents. Le 4-chlorostyrène a été également utilisé ce qui a permis d'obtenir le produit **1j** avec un rendement de 98% similaire au dérivé non-substitué. Il a été également possible d'employer des aldéhydes aliphatiques comme l'isobutyraldéhyde, qui a conduit au produit (**1k**) avec un rendement de 77%, ou encore le phénylacétaldéhyde fournissant la thiazinone correspondante (**1l**) avec un faible rendement de 26%. Dans la totalité des cas, les diastéréosélectivités des cycloadditions sont en faveur du produit *endo*, avec des ratios *endo/exo* allant de **67/33** à **94/6**.

Dans la série du norbornène les réactions ont bien fonctionné avec les différents aldéhydes utilisés. La tête de série (**1n**) est obtenue à partir du benzaldéhyde avec un rendement de 83%. Les autres exemples impliquant des aldéhydes aromatiques diversement substitués, ou alors l'isobutyraldéhyde, ont conduit dans tous les cas aux produits attendus (**1o-s**), avec de très bons rendements (74 à 83%). Les ratios diastéréoisomériques montrent que le composé *exo* est à chaque fois largement majoritaire (ratios *endo/exo* de 13/**87** à 07/**93**). Enfin, un exemple a été obtenu en utilisant le cyclohexène comme alcène, cependant avec une faible diastéréosélectivité (ratio *endo/exo* 60/40).


 Schéma 29 : Synthèse des 1,3-thiazin-2-ones **1a-s**

2.2.2. Séquence protection/ouverture/alkylation/déprotection

La thiazin-2-one **1a** a été sélectionnée pour mettre au point la séquence réactionnelle permettant d'accéder à l'aminothioéther correspondant.

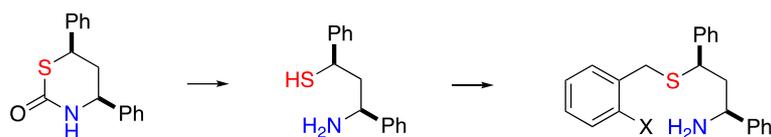
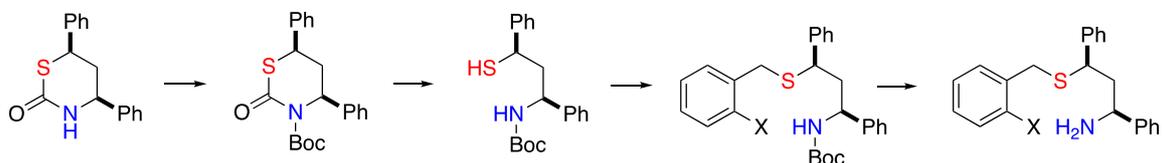
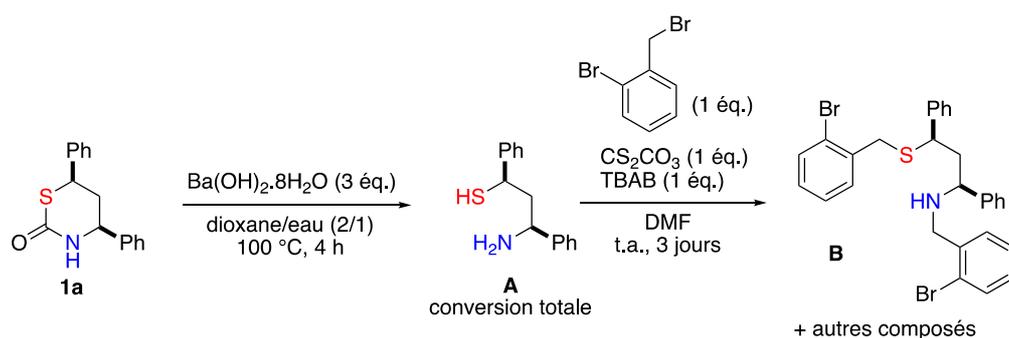
1^{ère} stratégie :2^{ème} stratégie :

Schéma 30 : Stratégies envisagées pour l'obtention d'aminothioéthers

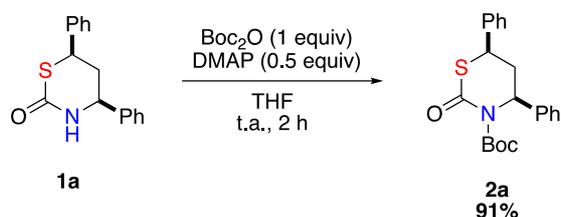
La stratégie a été au départ de réaliser une ouverture de cycle à opérer directement sur cette thiazinone (Schéma 30, 1^{ère} stratégie). Pour ce faire, différentes conditions ont été testées, inspirées de travaux dans la littérature.³⁸ Ainsi, en employant l'hydroxyde de baryum dans un mélange dioxane/eau, l'hydrolyse de la fonction thiocarbamate a eu lieu et a conduit à l'obtention de l'aminothiols **A** qui a été utilisé sans purification dans l'étape suivante (Schéma 31). La *S*-alkylation et la *N*-alkylation peuvent entrer en compétition dans ce cas, cependant nous avons tenté cette substitution nucléophile dans des conditions trouvées dans la littérature, avec un seul équivalent de bromure benzylique.³⁹ Malheureusement la chimiosélectivité espérée n'a pas été obtenue dans notre cas et la réaction a en effet fourni un mélange de produits dont un produit de dibenzylation. La structure de ce dernier a pu être confirmée par une analyse de masse et par la RMN du proton qui a permis d'exclure la structure du produit de *N*-dibenzylation.

Schéma 31 : Ouverture de la thiazinone **1a** en conditions basiques aqueuses et alkylation

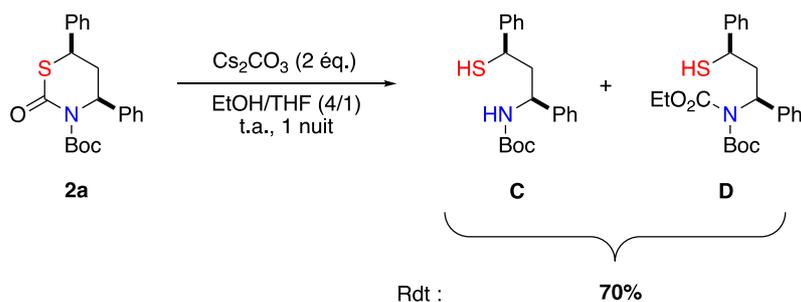
³⁸ (a) Nagasawa, H. T.; Elberling, J. E.; Roberts, J. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1373–1378. (b) Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019–4022. (c) Martin, S. F.; Dwyer, M. P.; Hartmann, B.; Knight, K. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (5), 1305–1318.

³⁹ Salvatore, R. N.; Smith, R. A.; Nischwitz, A. K.; Gavin, T. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (51), 8931–8935.

Nous avons donc décidé d'ajouter des étapes de protection/déprotection, afin de s'assurer que la compétition entre le soufre et l'azote soit évitée (Schéma 30, 2^{ème} stratégie). Cette protection aurait pu être opérée directement sur le produit **A**, en fixant un groupement Boc sur l'azote, mais cette stratégie aurait nécessité de manipuler pendant trop longtemps le thiol, qui est une espèce réputée pour sa facilité à s'oxyder en disulfure. La 2^{ème} stratégie a été inspirée de la littérature et décrite sur un substrat thiazolinone.⁴⁰ Le groupement Boc a donc été introduit sur notre 1,3-thiazin-2-one **1a** dans des conditions classiques pour donner le produit **2a** avec un rendement de 91% (Schéma 32).

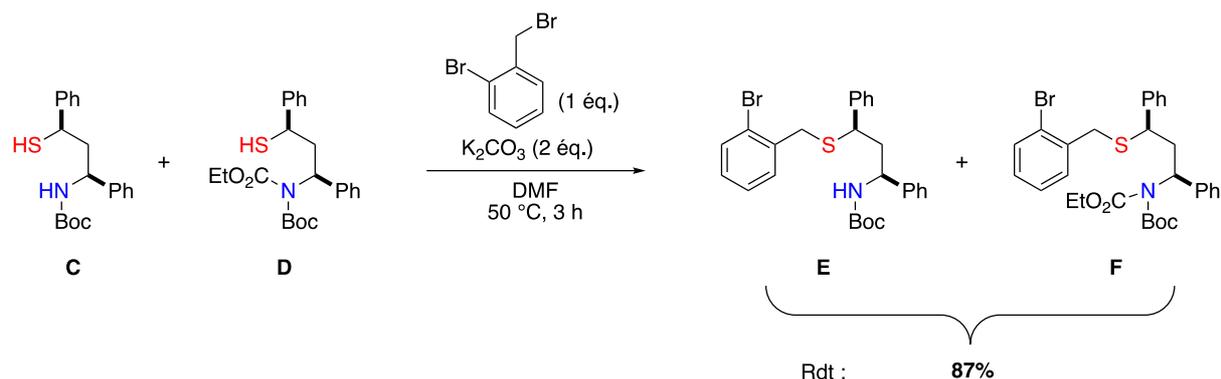
Schéma 32 : Introduction du groupement Boc sur le produit **1a**

Nous avons ensuite utilisé les conditions décrites pour l'ouverture de l'hétérocycle **2a** (Schéma 33), en ajoutant du THF en raison de la pauvre solubilité du substrat dans l'éthanol. L'ouverture a bien fonctionné, cependant nous avons obtenu un mélange contenant le produit souhaité **C** et le cycle ouvert *N*-éthoxycarbonylé **D**.

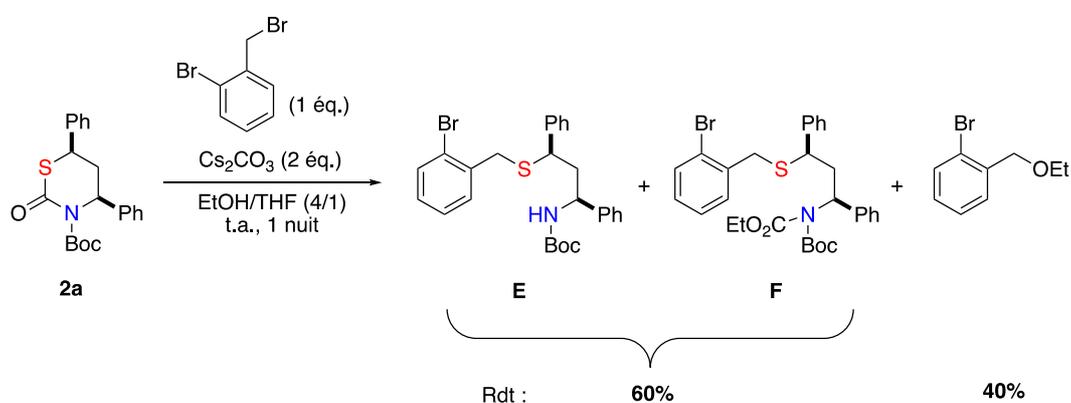
Schéma 33 : Ouverture du produit **2a**

Bien que ces deux produits soient séparables, nous avons tenté d'abord l'alkylation du soufre directement sur le mélange et nous avons bien obtenu les deux thioéthers attendus (Schéma 34).

⁴⁰ Shaffer, C.; Fan, R.; Lewis, M.; Kowalczyk, J. *Synthesis* **2011**, 2011 (23), 3859–3865.

Schéma 34 : Alkylation du mélange de thiols **C** et **D**

A ce stade l'idée de réaliser les étapes d'ouverture et d'alkylation en « one-pot » a émergé, compte-tenu de l'intérêt de développer des méthodes nécessitant le moins d'étapes et de traitements/purifications possibles, ce qui permet une économie de temps, de solvants, et de réactifs. Nous avons donc essayé de réaliser ces étapes consécutivement et dans le même pot, en utilisant les conditions d'ouverture et en y ajoutant simplement l'alkylant permettant l'obtention de **E** et/ou **F** (Schéma 35). Bien que la réaction ait fourni le mélange de thioéthers avec un rendement satisfaisant, l'éther provenant de l'alkylation de l'éthanol utilisé comme solvant a été également retrouvé en quantité non négligeable. Cet inconvénient nous a poussé à abandonner cette méthode.

Schéma 35 : Ouverture/alkylation de **2a** en « one-pot »

Nous avons donc modifié les conditions d'ouverture afin d'aller au bout du clivage de l'éthoxycarbonyl, ce qui a pu être fait simplement en chauffant le milieu réactionnel. Ceci a également permis de raccourcir le temps de réaction, et de s'affranchir de l'utilisation du THF puisqu'à cette température, le substrat est totalement soluble. Un traitement acide a permis de récupérer l'aminothiols. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel a indiqué que la conversion du substrat est totale et que seul le composé **C** est obtenu. Ce traitement est nécessaire puisque les

tentatives d'alkylation réalisée sur le thiolate du brut réactionnel n'ont pas permis d'obtenir le produit **E** souhaité. De plus, les traces restantes d'éthanol suffisent à court-circuiter l'alkylation du thiol. Nous avons donc mis l'aminothiols **C** dans les conditions présentées plus haut, ce qui a permis d'obtenir le produit **E** (Schéma 36). La conversion est totale pour cette réaction.

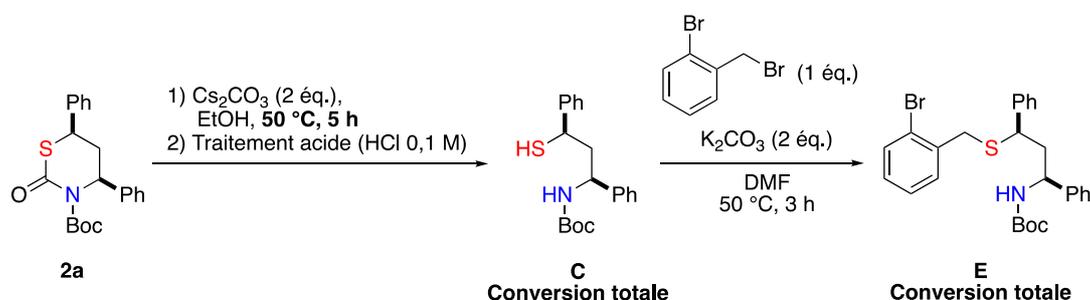


Schéma 36 : Nouvelles conditions d'ouverture de **2a** et alkylation du thiol **C**

L'aminothiols *N*-Boc **E** a été engagé directement dans l'étape de déprotection, dans des conditions classiques, en utilisant un large excès d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. La conversion a été totale et l'aminothiols **3a** a été obtenu avec un rendement global sur trois étapes (ouverture/*S*-alkylation/déprotection) de 55% (Schéma 37).

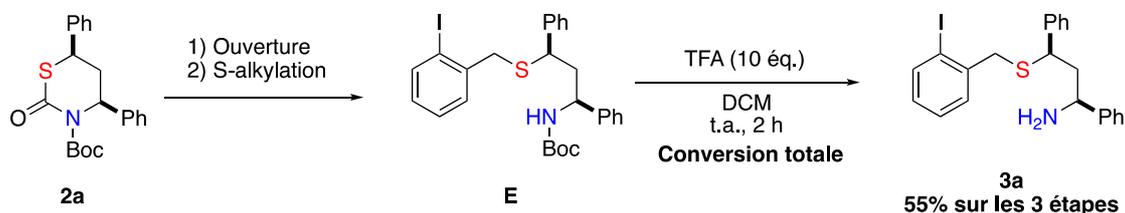


Schéma 37 : Déprotection du groupement Boc et détermination du rendement sur 3 étapes

Nous avons ensuite appliqué cette séquence à la synthèse d'une série d'aminothiols à partir des thiazinones **1** correspondantes. Les 3 étapes ont été réalisées consécutivement sans purifications, à partir des 1,3-thiazin-2-ones protégées **2** obtenues préalablement avec des rendements compris entre 75 et 100% (Schéma 38). Les produits **3a-r** (Figure 8) ont été obtenus avec des rendements satisfaisants dans la majorité des cas.

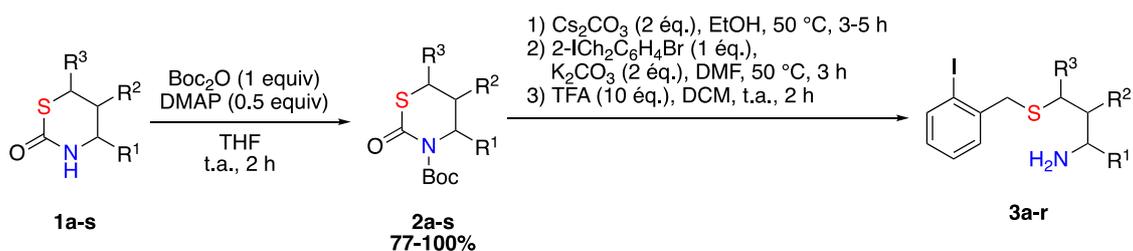
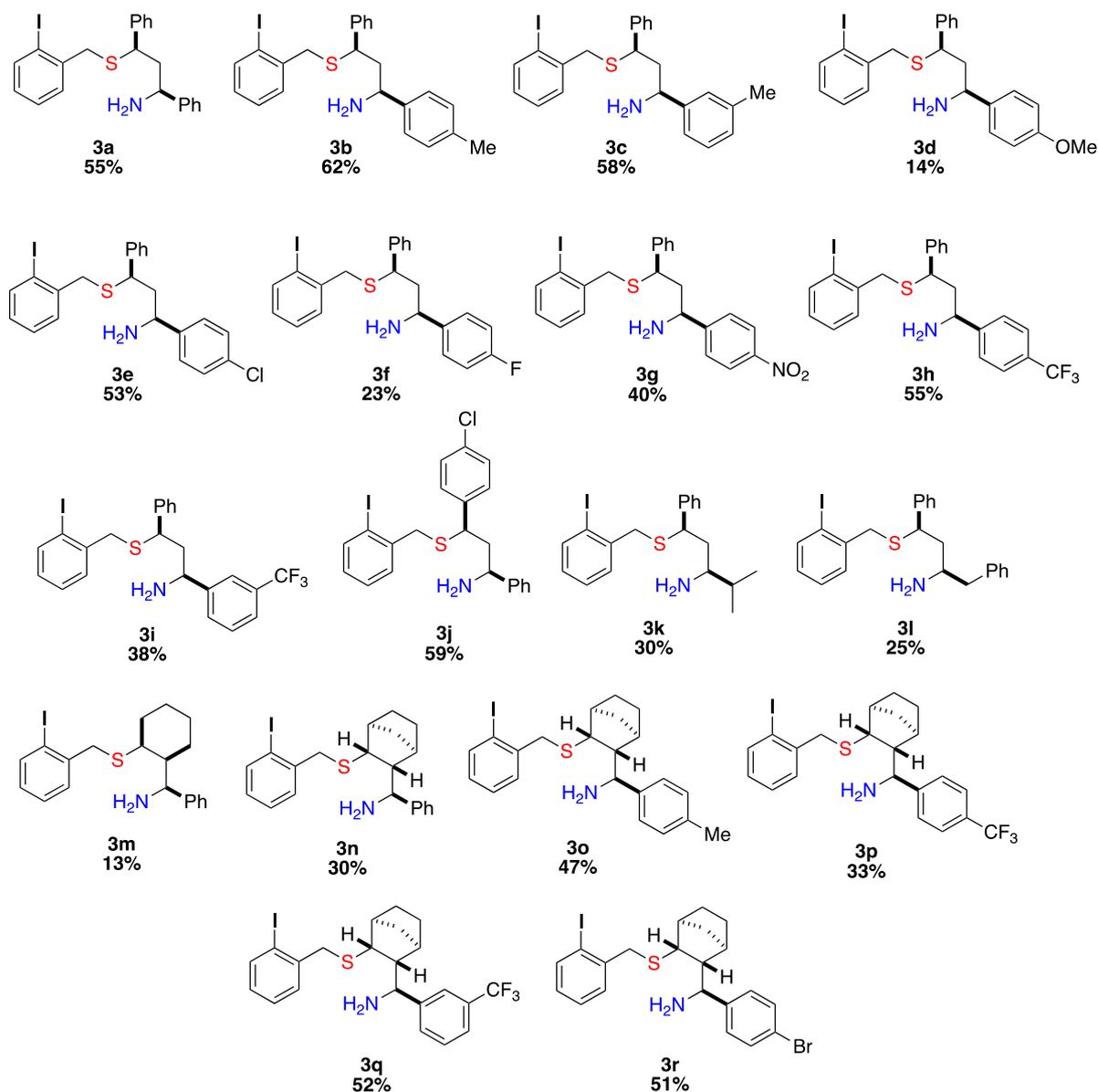


Schéma 38 : Séquence protection/ouverture/S-alkylation/déprotection


 Figure 8 : Produits **3a-r** obtenus par la séquence en trois étapes

Globalement, la séquence mise au point pour obtenir les 1,3-aminothioéthers a été satisfaisante pour pouvoir continuer le projet. Il est cependant relativement difficile de rationaliser les rendements obtenus en fonction de la variation des substituants sur les

thiazolidinones. L'ouverture des dérivés du norbornène a nécessité des temps de réactions plus courts (3 heures) que ceux du styrène (5 heures). En revanche, si l'ouverture est difficile, une réaction de déprotection (clivage du Boc en conditions basiques⁴¹) compétitive a été observée dans les conditions utilisées. Ce constat a pu être fait pour le dérivé du cyclohexène. Les substrats **2m** *endo* et *exo*, mis séparément dans des conditions d'ouverture, ont réagi différemment. En effet, le cycloadduit *endo* a pu être ouvert et transformé en l'aminothioéther **3m**, tandis que son stéréoisomère *exo* a complètement été déprotégé, sans ouverture. Ceci constitue une limitation de cette synthèse.

2.3. *N*-arylation intramoléculaire des 1,3-aminothioéthers : accès aux benzothiazocines

2.3.1. Couplage de type Buchwald-Hartwig

Le 1,3-aminothioéther **3a** a été le précurseur choisi pour la mise au point des conditions pour la *N*-arylation permettant d'accéder aux benzothiazocines visées. Les essais ont tout d'abord été réalisés avec l'utilisation de complexes de palladium, utilisés dans ce contexte pour des couplages de type Buchwald-Hartwig. Si le mécanisme a déjà été abordé précédemment, il est important d'expliquer le rôle de chaque acteur du processus catalytique engagé dans la réaction de couplage.

Sources catalytiques :

Le palladium peut être disponible sous la forme d'un complexe Pd(0) prêt à l'emploi, ou d'un précatalyseur constitué de Pd⁰ ou Pd (II) entouré de ligands stabilisateurs (Figure 9). Dans les conditions réactionnelles, le précatalyseur mis en présence d'un ou plusieurs ligand(s) judicieusement choisi(s) doit pouvoir générer l'espèce catalytique active permettant de réaliser la transformation souhaitée.

⁴¹ Chakrabarty, M.; Kundu, T.; Harigaya, Y. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (14), 2069–2077.

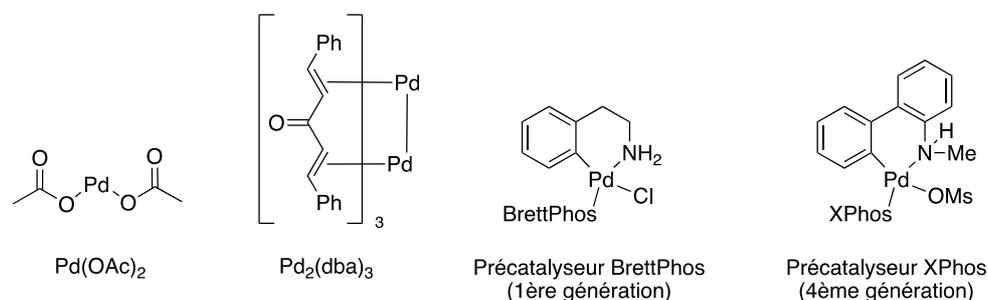


Figure 9 : Exemples de sources de palladium utilisables pour le couplage de Buchwald

Les deux précatalyseurs BrettPhos et XPhos illustrés, sont plus spécifiques de la *N*-arylation de Buchwald. En effet, les ligands greffés sur le palladium de ces complexes sont sélectionnés pour leurs effets électroniques et stériques favorisant les différentes étapes du cycle catalytique.

Ligands :

Les ligands employés pour la réaction de *N*-arylation de Buchwald sont généralement des phosphines monodentates ou bidentates (Figure 10). Ils peuvent également être plus ou moins spécifiques de cette réaction de couplage, comme c'est le cas pour les phosphines dialkyles biaryles, conçues par le groupe de Buchwald.⁴²

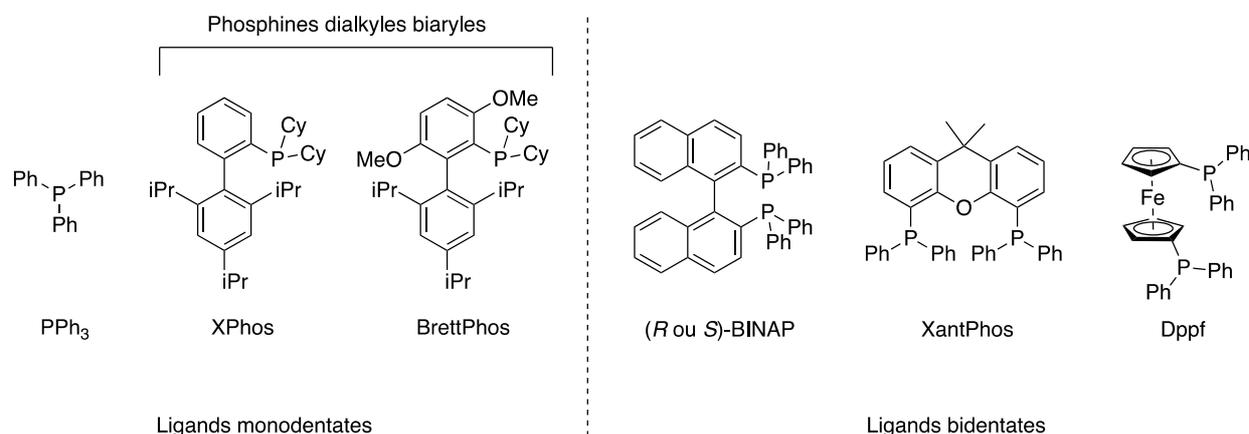


Figure 10 : Exemples de ligands utilisables pour le couplage de Buchwald

Le choix des ligands est crucial puisque les paramètres stériques et électroniques qu'ils imposent au complexe peuvent être finement modifiés afin que ce dernier soit le plus adapté possible dans le cas de transformations jugées difficiles.

⁴² Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (1), 27–50.

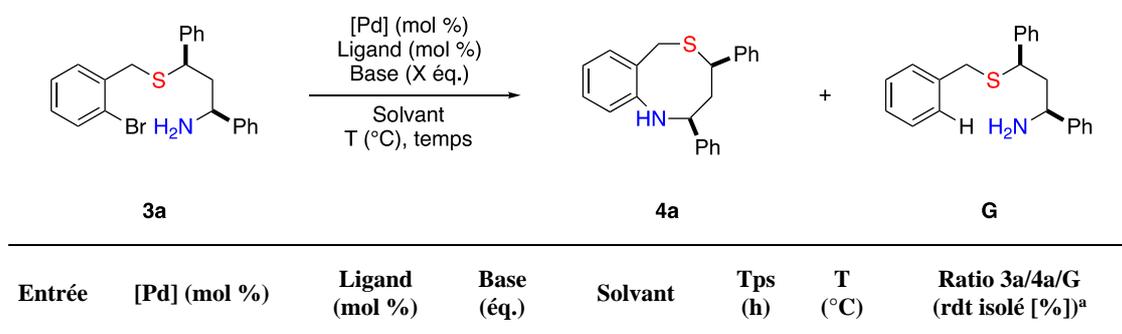
Autres paramètres :

La base employée joue également un rôle essentiel, puisqu'elle permet la déprotonation de l'amine coordonnée au métal, avant l'élimination réductrice fermant le cycle catalytique. Les plus utilisées sont les alcoolates tels que le méthanolate ou le *tert*-butanolate de sodium en raison de leur grande versatilité dans cette réaction de couplage. Ils peuvent cependant présenter l'inconvénient d'être incompatibles avec certaines fonctionnalités sensibles en raison de leur pK_a relativement élevé. D'autres bases inorganiques plus faibles peuvent être employées, comme le carbonate de césium ou le phosphate de potassium, plus tolérantes vis-à-vis des substrats nécessitant plus de précautions.

Le choix du solvant, garant de la bonne solubilité des produits, doit également être fait de manière à obtenir un milieu réactionnel homogène et à favoriser le processus catalytique. Ce paramètre, bien qu'il ne soit pas le plus important, ne doit pas être négligé. Les solvants les plus communément utilisés pour la *N*-arylation de Buchwald sont le toluène ou le 1,4-dioxane, et plus rarement le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde dans le cas de substrats très polaires.

Résultats :

Avec tous ces facteurs pris en compte, nous avons donc tenté de trouver des conditions de cyclisation par *N*-arylation pallado-catalysée. Bien que dans la plupart des cas, la conversion du substrat de départ n'a pas été observée, certaines conditions ont permis de tirer des informations utiles. Nous avons par exemple pu observer parfois une déshalogénéation du substrat, en compétition avec la cyclisation, phénomène connu dans la littérature dans le cas de couplages de Buchwald.⁴³ Les résultats sont donnés dans le Tableau 1.



⁴³ (a) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (4), 1158–1174. (b) Moon, J.; Lee, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (3), 473–477.

1	Pd(OAc) ₂ (10)	PPh ₃ (20)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Toluène	20	110	100/0/0
2	Pd(OAc) ₂ (10)	(±)-BINAP (10)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Toluène	20	130	100/0/0
3	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	RuPhos (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	72/0/28
4	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	<i>t</i> -BuXPhos (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	75/0/25
5	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	Qphos (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	77/0/33
6	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	BrettPhos (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	83/0/17
7	Précat. BrettPhos G1 (10)	BrettPhos (10)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	99/0/traces
8	Précat. Xphos G4 (10)	-	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	100/0/0
9	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	XantPhos (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	0/0/100 (40)
10	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	(±)-BINAP (10)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	50/0/50
11	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	Dppf (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	150	0/traces/99
12	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	Dppf (20)	NaO <i>t</i> -Bu (2)	1,4-dioxane	20	110	0/5/95

^aRatios déterminés par RMN ¹H

Tableau 1 : Variations des conditions réactionnels pour la *N*-arylation pallado-catalysée

Les conditions réactionnelles utilisant le Pd(OAc)₂ et des ligands mono ou di-phosphines (entrées 1 et 2) n'ont pas permis de convertir le produit de départ. Nous avons donc décidé d'utiliser des conditions plus spécifiques avec les ligands développés par Buchwald, et en utilisant un précatalyseur Pd(0), le Pd₂(dba)₃ (entrées 3 à 6). L'étude de la littérature nous a également poussé à utiliser le tertbutoxyde de sodium comme base et le 1,4-dioxane comme solvant. Une faible conversion du substrat a été observée dans ces conditions. Le produit de déshalogénéation a été obtenu, mais aucune trace du produit désiré n'a été détectée. Nous avons par la suite utilisé des précatalyseurs également développés par le groupe de Buchwald, contenant déjà le ligand nécessaire au processus catalytique et conçus pour faciliter la formation

de l'espèce active (entrées 7 et 8). Ces précatalyseurs peuvent être utilisés tels quels ou avec ajout d'un autre ligand monodentate, identique ou non à celui du complexe. Malheureusement dans ces conditions aussi, aucune conversion du substrat n'a été observée. Finalement, l'utilisation du Pd₂(dba)₃ et d'un ligand bidentate (entrée 9) a permis d'obtenir une conversion totale du substrat en produit déshalogéné **G** isolé à hauteur de 40%. Malgré le fait que le produit désiré n'a pas été obtenu, ce résultat nous a encouragé à utiliser d'autres ligands bidentates en conservant les autres paramètres du système catalytique (entrées 10 à 12). Finalement, dans ces conditions et grâce à l'utilisation du dppf, nous avons pu isoler une faible quantité du produit désiré **4a**, ce qui nous a permis de le caractériser complètement.

D'autres essais ont été fait en faisant varier la température, le temps de réaction, la concentration du substrat, la nature de l'halogène et de l'amine (RNH₂, RNHBoc, RNHTs), mais aucune n'a permis d'améliorer le résultat de l'entrée 12. Nous avons donc décidé d'abandonner la synthèse par *N*-arylation pallado-catalysée, et d'opter pour le couplage de type Ullmann afin d'atteindre notre objectif.

2.3.2. Couplage de type Ullmann

La *N*-arylation cupro-catalysée a constitué la deuxième méthode envisagée pour la cyclisation métallo-catalysée des 1,3-aminothioéthers. Les tentatives d'accès aux benzothiazocines par cette réaction ont nécessité de se pencher sur ses différents paramètres afin d'adapter les conditions de catalyse.

Sources catalytiques :

Les sources métalliques des réactions de couplage d'Ullmann sont très souvent restreintes à quelques sels de cuivre. En effet, l'espèce active du cycle catalytique est, d'après le mécanisme présenté plus haut, un complexe de cuivre (I) comportant un ligand la plupart du temps bidentate. Ce complexe est aisément généré à partir d'un halogénure de cuivre (I), plus généralement l'iodure de cuivre (CuI).

Ligands :

Le ligand est sans doute le paramètre le plus important à maîtriser en ce qui concerne les couplages de type Ullmann. Dans cette réaction catalytique, la plupart des ligands sont bidentates, ce qui permet d'occuper plusieurs sites de coordination du cuivre et de rapprocher

les fonctionnalités à coupler également coordonnées au cuivre. De nombreux ligands ont montré une efficacité pour les couplages de type Ullmann.⁴⁴ Une liste de ces ligands les plus couramment utilisés est donnée dans la figure 11 :

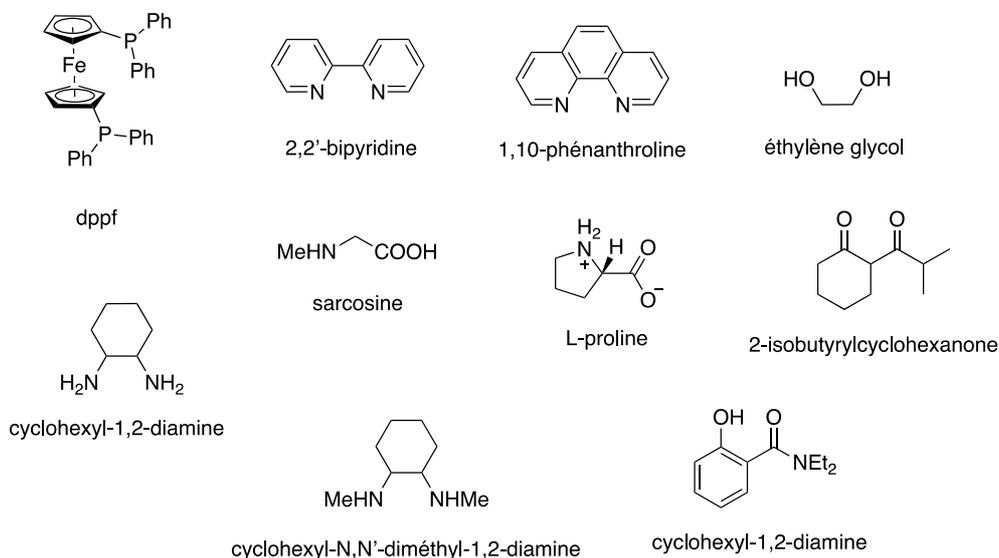


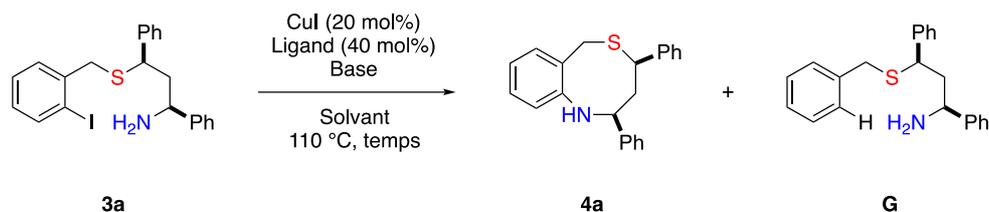
Figure 11 : Ligands couramment utilisés pour le couplage de type Ullmann

Autres paramètres :

Les autres paramètres importants de ce type de couplage sont le solvant et la base, responsables respectivement de la bonne solubilité des produits et de la déprotonation de l'amine coordonnée au cuivre.

Résultats :

De nombreuses conditions ont été criblées dans le but d'établir lesquelles permettent de réaliser la réaction de *N*-arylation de façon optimale. Le tableau 2 rassemble les résultats les plus pertinents.



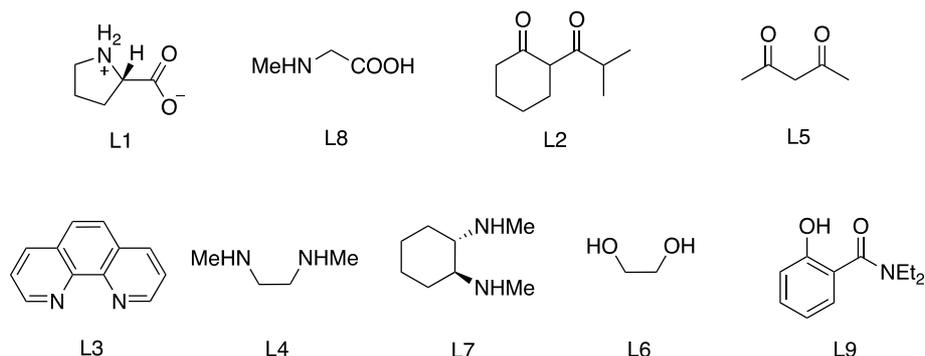
⁴⁴ Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (10), 3525–3550.

Entrée	Ligand	Base (éq.)	Solvant	Temps (h)	Ratio 3a/4a/G (rdt si isolé [%]) ^a
1	L ₁	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	22	10/70/20 4a isolé : 36%
2	L ₁	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	0/67/33 4a isolé : 44%
3	L ₁	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMF	22	67/20/13
4	L ₁	K ₂ CO ₃ (2)	DMF	40	0/63/17 4a estimé^b : 30%
5	L ₁	K ₃ PO ₄ (2)	ACN	22	62/19/19
6	L ₂	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	22	0/50/50
7	L ₃	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	71/29/traces 4a estimé^b : 9%
8	L ₄	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	72/14/14 4a estimé^b : 9%
9	L ₅	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	60/20/20 4a isolé : 14%
10	L ₆	K ₃ PO ₄ (2)	L ₆	22	0/50/50 4a isolé : 17%
11	L ₇	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	30/20/50 4a estimé^b : 10%
12	L ₈	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	20	72/14/14
13	L ₉	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	20	33/33/33 4a estimé^b : 14%
14	-	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	40	72/14/14

^aRatios déterminés par RMN ¹H, ^brendements estimés par dosage avec 1,3,5-tribromobenzène

Tableau 2 : Optimisation des conditions de *N*-arylation cupro-catalysée

Les différents ligands utilisés dans cette optimisation sont illustrés dans la figure 12.

Figure 12 : Ligands utilisés pour l'optimisation des conditions de *N*-arylation cupro-catalysée

Les premières conditions réactionnelles utilisées (entrée 1) ont été inspiré de celles employées par Al-Tel et coll. pour la synthèse d'un *N*-hétérocycle de taille moyenne.⁴⁵ A notre grande satisfaction, le système CuI/L-proline a permis d'obtenir le produit **4a** souhaité avec un rendement de 36%. Plus surprenant, le produit de déshalogénéation **G** a été également formé, permettant d'expliquer le rendement modéré obtenu en produit cyclisé. Cette réaction secondaire est en effet plus rarement décrite dans la littérature dans des conditions de catalyse au cuivre que dans des conditions de catalyse au palladium.⁴⁶ Les polarités proches du substrat et de son dérivé déshalogéné ont rendu difficile le contrôle par CCM de la complétion de la réaction. Nous avons tout de même pu observer qu'avec un temps de réaction prolongé, la conversion du substrat est totale et le rendement plus élevé (entrée 2). D'autres conditions ont donc été criblées dans le but de supprimer le produit secondaire indésirable. Le changement de base (entrées 3 et 4) a montré que le phosphate de potassium est le plus efficace. Le changement du DMF par l'acétonitrile (entrée 5) n'a pas permis d'améliorer le rendement. Nous avons rapidement conclu que le criblage de ligands est potentiellement la meilleure option pour favoriser la formation du produit cyclisé. Ainsi, nous avons utilisé des dicétones (entrées 6 et 9), des diamines secondaires (entrées 8 et 11), une phénanthroline (entrée 7), un diol utilisé comme ligand et solvant (entrée 10), un dérivé d'acide aminé (entrée 12), et un acétamidophénol (entrée 13). Cependant, aucun de ces changements de ligand n'a permis d'améliorer le rendement de la réaction. Le changement de la nature du nucléophile azoté (RNH₂, RNHBoc, RNHTs) n'a également pas permis d'obtenir de meilleurs résultats à ce stade. Une expérience contrôle sans ligand a pu démontrer que la réaction fonctionnait mal dans ce cas (entrée 14).

⁴⁵ Srinivasulu, V.; Janda, K. D.; Abu-Yousef, I. A.; O'Connor, M. J.; Al-Tel, T. H. *Tetrahedron* **2017**, *73* (15), 2139–2150.

⁴⁶ (a) Bethell, D.; Jenkins, I. L.; Quan, P. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, No. 11, 1789. (b) Parveen, I.; Khan, D.; Ahmed, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (4), 759–764.

En 2009 l'équipe de Fu et Liu a publié des conditions efficaces de couplage au cuivre d'amines avec des iodures d'aryle employant une base organique ionique, le malonate de tétrabutylphosphonium (TBPM).⁴⁷ Quelques années plus tard, des études réalisées par l'équipe de Davies ont permis de montrer que cette base joue également le rôle de ligand du cuivre, permettant d'accélérer la cinétique de réaction de *N*-arylation intermoléculaire⁴⁸. Nous avons donc tenté d'utiliser cette base/ligand dans nos conditions, remplaçant donc la *L*-proline et le phosphate de potassium. Bien que l'utilisation de cette base n'ait pas permis d'accélérer la cinétique de la cyclisation, à notre grande satisfaction, la benzothiazocine **4a** souhaitée a été obtenue avec un rendement légèrement plus élevé, mais surtout sans formation du produit secondaire de déshalogénéation **G** (Schéma 39). Elle a aussi permis de réduire de moitié la quantité de CuI utilisée (10% molaire contre 20% avec les conditions optimisées initiales). En revanche, et de manière inattendue, ces conditions ont conduit également à la formation d'un autre produit secondaire, jamais observé jusque-là. Après analyse par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse, il a pu être identifié comme étant le produit d'épimérisation **4a'**.

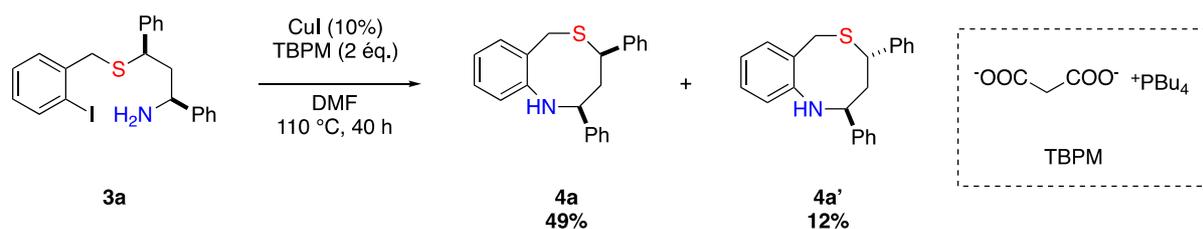
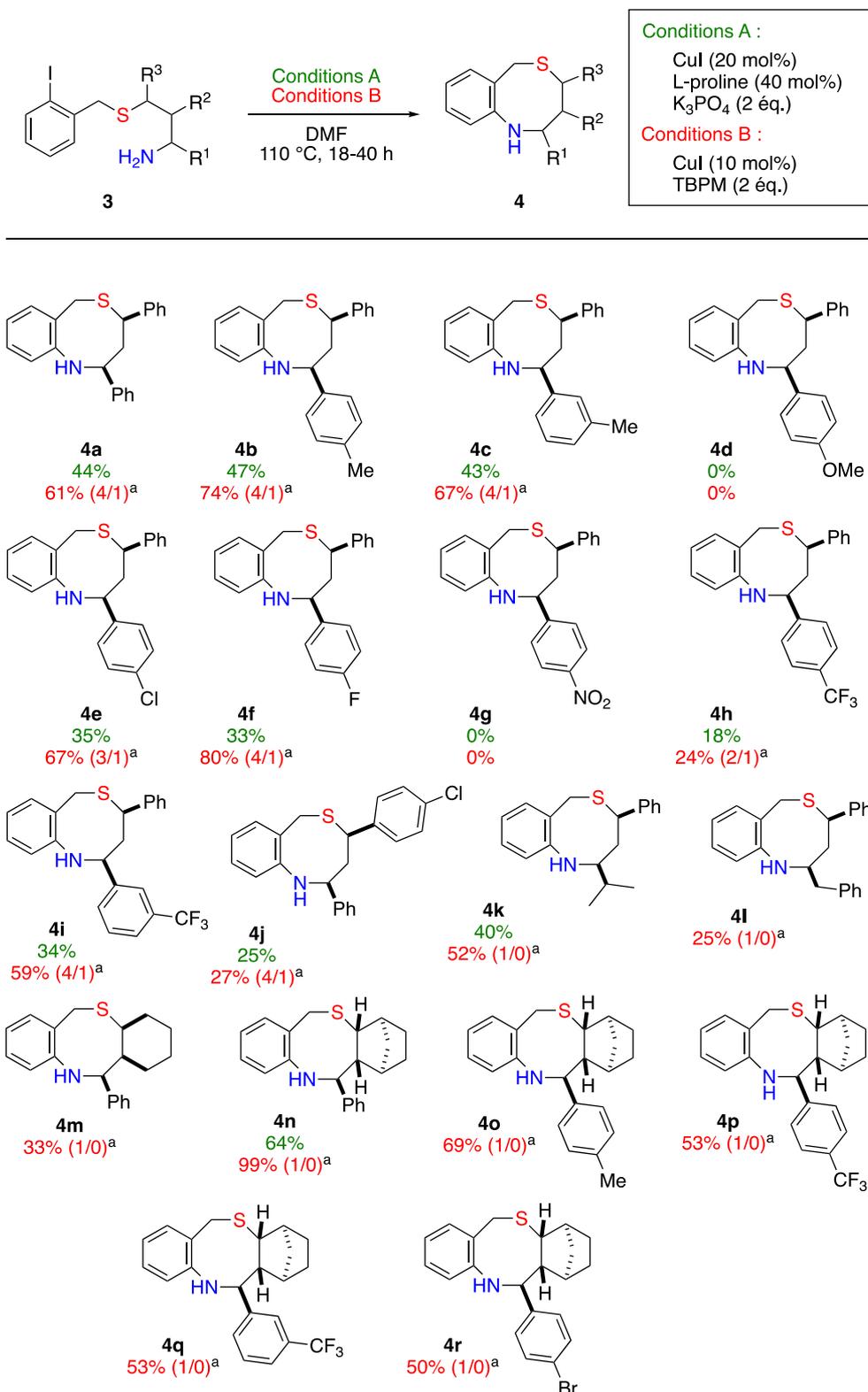


Schéma 39 : Utilisation du TBPM pour la *N*-arylation cupro-catalysée de **I-3a**

Pour l'étude de l'applicabilité et des limitations de cette méthode à la synthèse de benzothiazocines ciblées, nous avons décidé d'effectuer les réactions dans les deux meilleures conditions réactionnelles, basées sur les systèmes CuI/*L*-proline/ K_3PO_4 (Schéma 40, Conditions A) et CuI/TBPM (Schéma 40, Conditions B).

⁴⁷ Yang, C.-T.; Fu, Y.; Huang, Y.-B.; Yi, J.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (40), 7398–7401.

⁴⁸ Sung, S.; Sale, D.; Braddock, D. C.; Armstrong, A.; Brennan, C.; Davies, R. P. *ACS Catal.* **2016**, *6* (6), 3965–3974.



^a Ratios des diastéréoisomères déterminés par RMN ¹H

Schéma 40 : Étendue de la *N*-arylation cupro-catalysée dans les conditions A et B

L'étendue de la réaction a ainsi pu être réalisée à partir des différents 1,3-aminothioéthers synthétisés au préalable. Dans un premier temps, nous avons examiné

l'influence des substituants portés par les groupements aromatiques, en fonction de leur nature et de leur position au sein de ces derniers, sur la cyclisation des substrats **3b-j** dans les conditions A. Dans cette sous-série, les produits **4** ont été obtenus en mélange avec les produits de déshalogénéation **5** avec un ratio **4/5** proche de 2:1. Nous avons toutefois pu isoler les composés d'intérêt. Ainsi, les précurseurs portant un groupement électrodonneur (groupement méthyle) en position *para* et *mé*ta ont permis d'obtenir respectivement les benzothiazocines **4b** et **4c** avec des rendements (47% et 43%) proches de celui du produit **4a** (44%) obtenu durant l'optimisation. Les précurseurs portant des substituants électroattracteurs de type halogène (Cl, F) en position *para* ou de type trifluorométhyle en position *para* et *mé*ta sont également tolérés et ont permis d'obtenir, malgré des rendements légèrement plus faibles, les benzothiazocines **4e-f** et **4h-j**. Dans les expériences faites sur les substrats portant un groupement méthoxy **3d** et nitro **3g**, des produits non identifiés ont été observés et aucun des composés connus (produits de départ, de déshalogénéation ou benzothiazocines) n'a été détecté dans le brut réactionnel analysé par RMN ¹H. Les substrats **3k** et **3n** portant des groupements alkyles ont quant à eux permis, toujours dans les conditions A, d'obtenir les benzothiazocines **4k** et **4l** avec des rendements respectifs de 40% et 64%. Dans ces expériences, les produits secondaires non désirés de déshalogénéation n'ont pas été observés dans le brut réactionnel.

Par la suite, nous avons réalisé la réaction de *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée sur l'ensemble des précurseurs **3** synthétisés, en utilisant les conditions B. Dans les expériences réalisées, la formation de produit de déshalogénéation n'a été observé dans aucun cas, ce qui permet d'expliquer que les benzothiazocines portant deux substituants aryles ont été obtenues avec de meilleurs rendements que dans les conditions précédentes. Pour ces produits diarylés, les rendements correspondent aux mélanges des diastéréoisomères *cis*-**4** et *trans*-**4'** obtenus avec des ratios compris entre 4/1 et 0,5/1, mais pouvant être séparés par chromatographie sur colonne. Les expériences faites dans les conditions B sur les substrats **3d** et **3g** ont malheureusement de nouveau échoué. Les substrats **3k** et **3l** portant respectivement un groupement isopropyle et benzyle sur le carbone adjacent à l'atome d'azote ont donné, de manière intéressante, un seul diastéréoisomère pour les benzothiazocines respectives **4k** et **4l**. Les substrats contenant un motif cyclohexane **3m** ou un motif norbornane **3n-r** ont permis d'obtenir les benzothiazocines polycycliques **4m-r**, également sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le produit **4m** constitue un exemple de benzothiazocine *cis*-trisubstituée, contrairement aux autres, étant toutes *trans*-trisubstituées. Le composé **4n** a en particulier été obtenu avec un excellent rendement, plus élevé qu'avec les conditions A (99% contre 64%). Il est intéressant de noter que le composé **4r**, comportant un substituant 4-bromophényle, a été

obtenu sans débromation. Pour ces substrats **3m-r**, la cyclisation a été plus rapide que pour les autres (18h contre 40h), ce qui pourrait expliquer l'absence de déiodation du substrat **3n** dans les conditions A. Ces temps de réaction plus courts peuvent être expliqués par une conformation favorable à la cyclisation, probablement induite par le motif cyclique.

Finalement, de manière générale, les conditions B ont permis d'obtenir des rendements satisfaisants. Pour certains produits (**4h**, **4j**, **4l**, **4m**), malgré une conversion complète du substrat, les rendements ont été plus faibles (25-30%) et n'ont pas pu être améliorés. Dans ces cas, le brut réactionnel contenait d'autres produits que nous n'avons pas pu identifier.

Quatre benzothiazocines, (**4b**, **4e**, **4f** et **4n**) ont pu être cristallisées et leurs cristaux analysés par diffraction des rayons X, ce qui a permis de confirmer leur structure et de mettre en évidence les configurations relatives de ces composés (Figure 13).

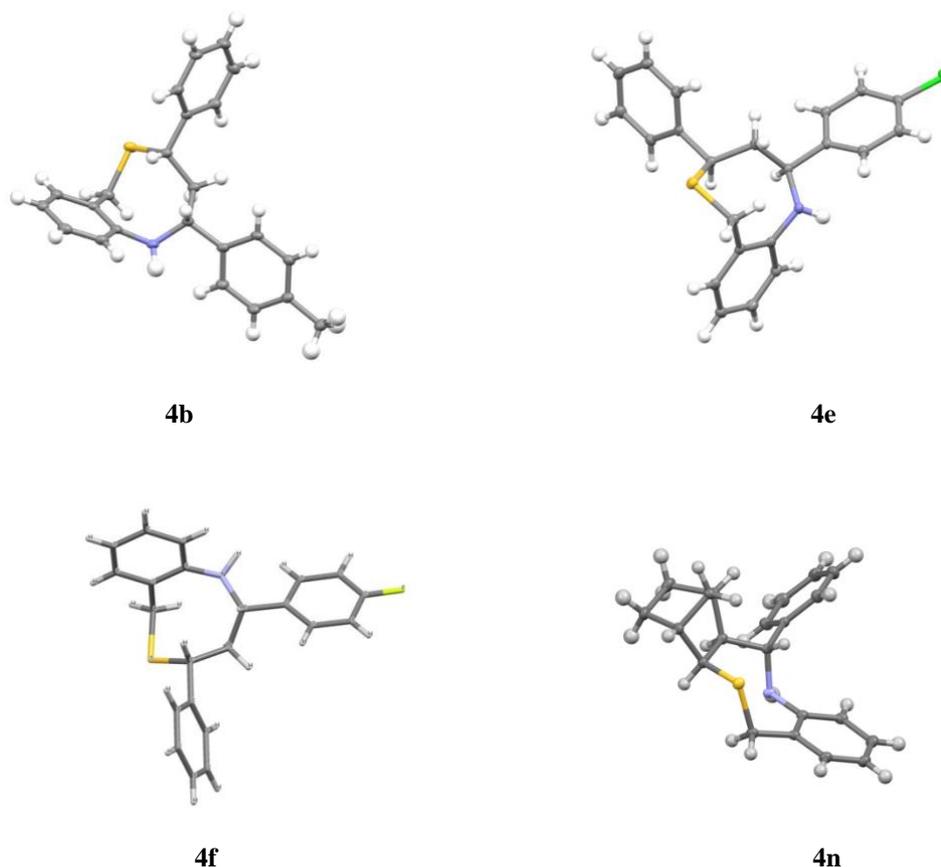


Figure 13 : Structures cristallines observées par diffraction des rayons X

Un mécanisme de la réaction impliquant le TPBM est proposé (Schéma 41), en se basant sur la littérature, et dans lequel le cycle catalytique est très probablement similaire à celui généralement admis dans le couplage C-N de type Ullmann classique. Le dianion du TBPM joue à la fois le rôle de ligand du cuivre et de base pour la déprotonation de l'amine coordonnée

au complexe dans l'intermédiaire **G**. L'espèce **H** obtenue représente l'intermédiaire catalytique clé et permet, après addition oxydante de l'iodure d'aryle, de générer l'espèce **I**. L'étape finale d'élimination réductrice permet alors d'obtenir le produit *N*-arylé **4**, et de régénérer le complexe Cu(I).

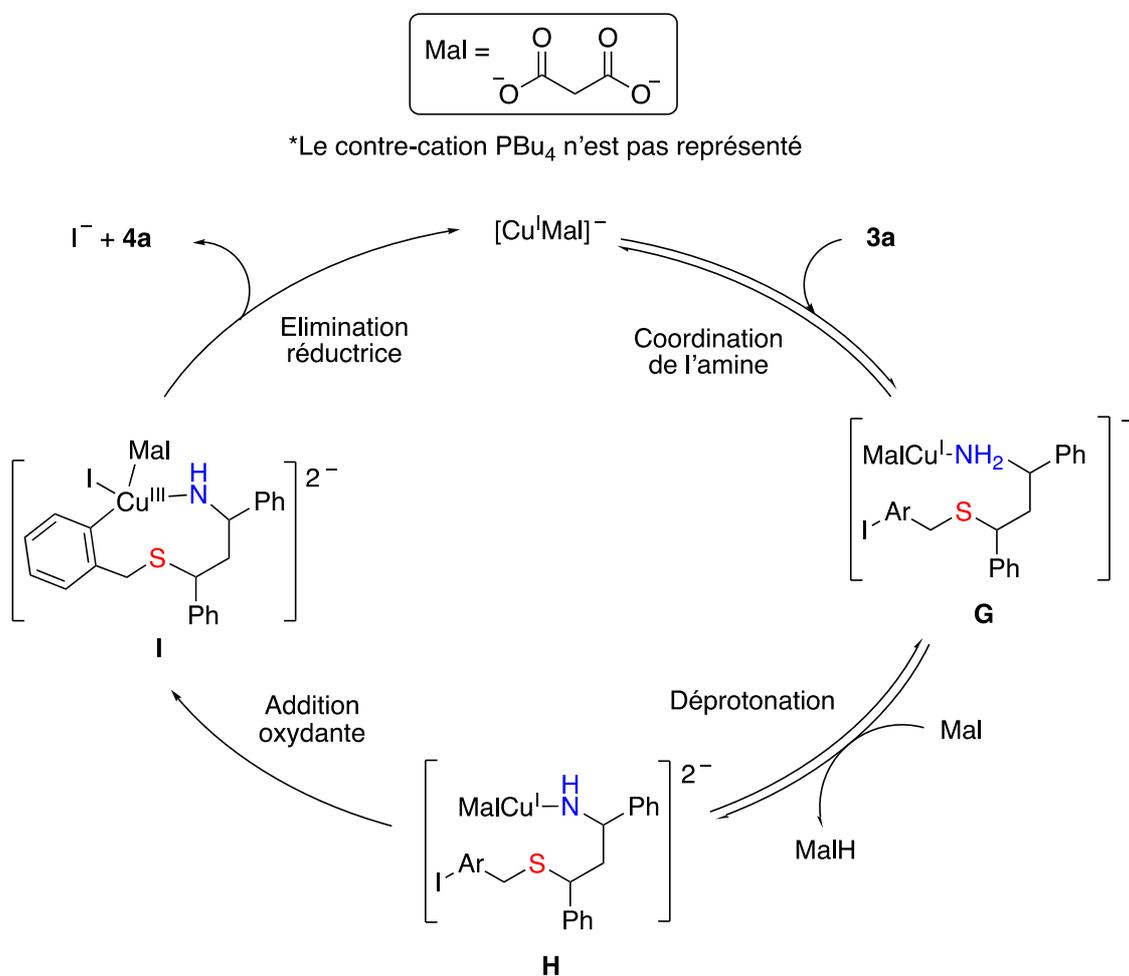


Schéma 41 : Mécanisme proposé pour la réaction employant le TBPM

2.4. Étude de l'épimérisation

Plusieurs expériences ont été menées afin de comprendre la formation du produit d'épimérisation dans les conditions de *N*-arylation employant le TBPM. Le premier objectif a été de déterminer si l'épimérisation a lieu avant la cyclisation, sur le précurseur, ou après, une fois le produit formé.

La première expérience a été faite sur la benzothiazocine **4a** qui a été mise dans les conditions employant le système catalytique CuI/TBPM, afin de vérifier si l'épimérisation a lieu après sa formation (Schéma 42, équation 1). Après 16 heures, un mélange des diastéréoisomères **4a** et **4a'** a été obtenu dans le brut réactionnel. Ce résultat a permis de conclure que l'épimérisation partielle a lieu après la cyclisation, à partir de **4a**, et non pas du précurseur. Des modifications de temps de réaction, de température, ou de quantité de catalyseur et de base n'ont pas permis d'obtenir une épimérisation complète en **4a'**. Nous avons supposé que dans les conditions réactionnelles, une déprotonation/reprotonation a lieu sur un des centres stéréogènes, menant à l'isomère *trans* plus stable. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons placé l'épimère **4a'** dans les mêmes conditions de catalyse. Le composé a été retrouvé intact, sans aucune trace de **4a** (Schéma 42, équation 2). Enfin, une tentative d'épimérisation a été faite sans ajout de CuI afin d'étudier l'action du TBPM seul (Schéma 42, équation 3). Une épimérisation partielle de **4a** a été observée dans ces conditions (ratio **4a/4a'** 4:1), ce qui a permis de conclure que la base seule est capable de provoquer ce processus par déprotonation/reprotonation.

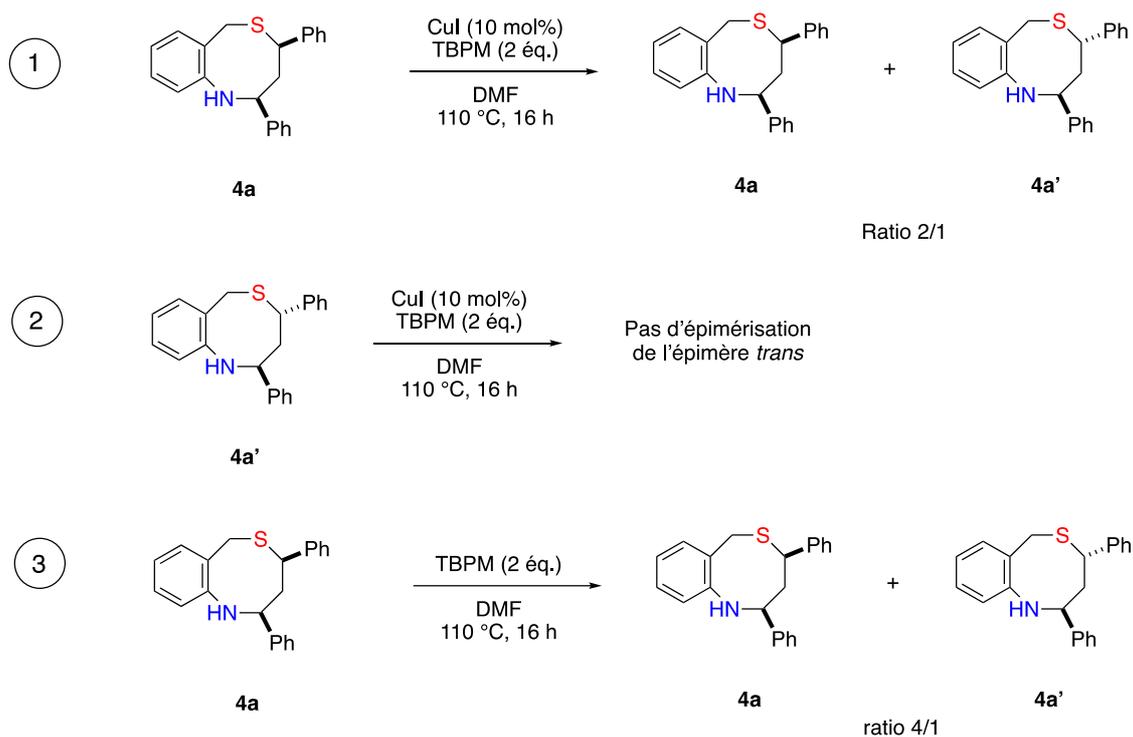
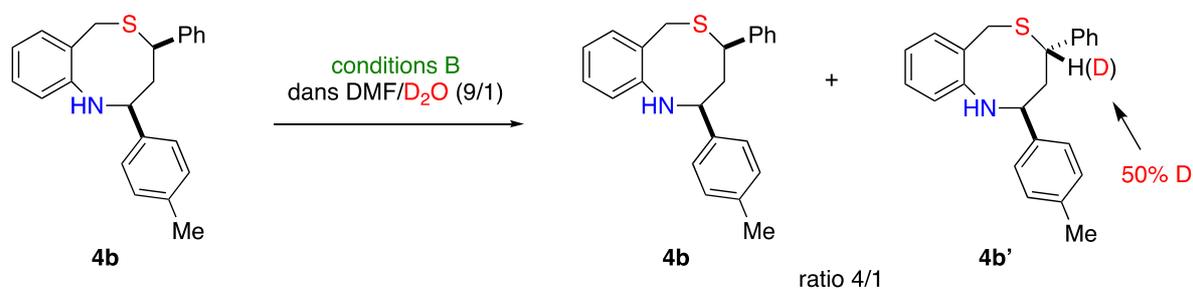
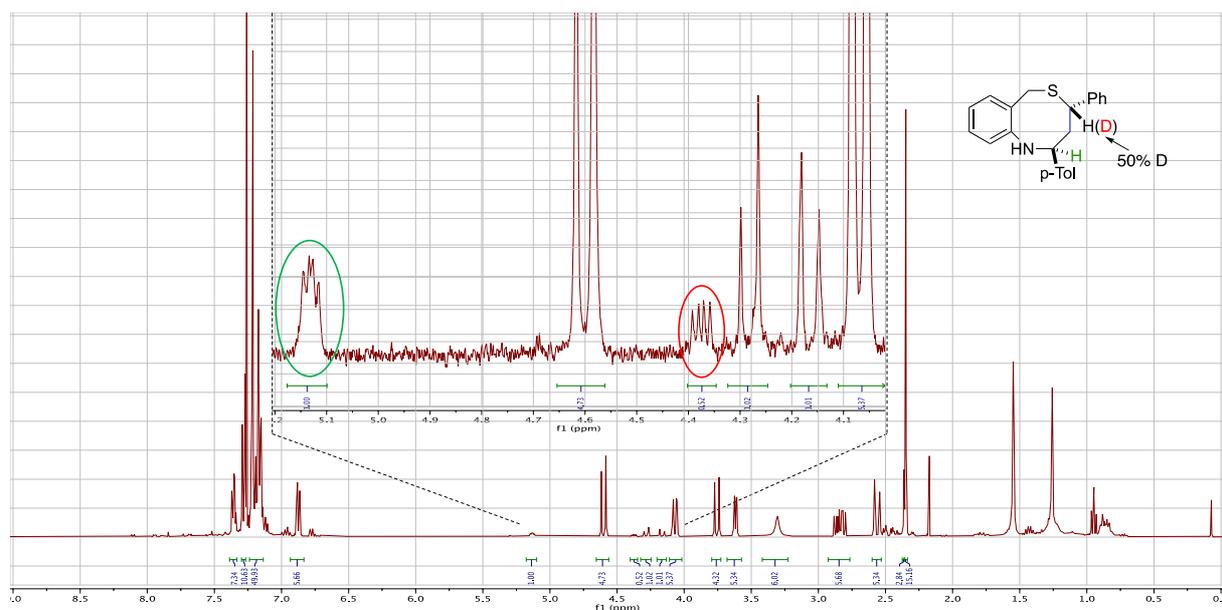


Schéma 42 : Expériences réalisées pour l'étude de l'épimérisation

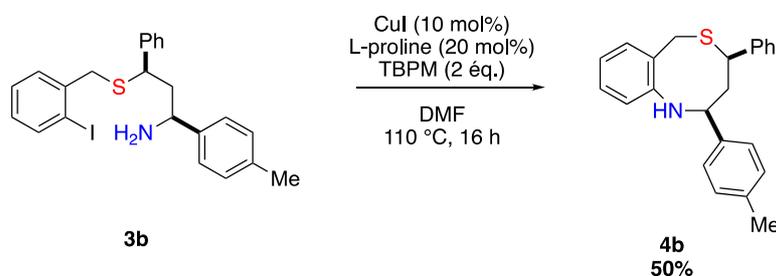
Nous avons par la suite réalisé une expérience dans le but de déterminer lequel des deux centres stéréogènes subit l'épimérisation. Pour ce faire, nous avons placé la benzothiazocine **4b** dans les conditions **B**, en ajoutant de l'eau deutérée dans le milieu (Schéma 43).


 Schéma 43 : Épimérisation de **4b** avec ajout d'eau deutérée

L'expérience RMN ¹H du brut réactionnel contenant le mélange de **4b** et **4b'** avec un ratio de 4:1 a permis de mesurer l'intégration des signaux caractéristiques des deux positions benzyliques susceptibles d'être déprotonées (Figure 14).

Figure 14 : Analyse RMN ^1H de la deutération de **4b'**

Cette analyse a permis de mettre en évidence une intégration du proton SCHPh de l'épimère **4b'** réduite de moitié par rapport à celle du proton NCHTol qui n'a pas changé. Ce résultat a permis de conclure que le centre stéréogène responsable de l'épimérisation est le carbone SCHPh . Par contre, la position *S*-benzylique de **4b** (SCH_2Ph) n'a pas été deutérée. Il aurait été intéressant pour aller plus loin d'utiliser d'autres bases organiques ioniques semblables avec des valeurs de $\text{p}K_a$ différentes afin de voir leur influence sur le taux d'épimérisation et d'identifier éventuellement celle qui permet de l'éviter. Finalement des conditions mixtes ont été aussi expérimentées, en utilisant le TBPM et la *L*-proline, dans le but de réunir les avantages des conditions A et B, qui sont respectivement l'absence d'épimérisation et l'absence de déshalogénéation (Schéma 44).

Schéma 44 : *N*-arylation dans les conditions mixtes CuI/TBPM/*L*-proline

Si cette expérience a fourni le résultat espéré, puisqu'aucune trace de produit de déshalogénéation ou d'épimérisation n'a été observée dans le brut réactionnel, elle n'a malheureusement pas permis d'améliorer le rendement : 50% vs 47% (méthode A) et vs 74 %, (méthode B).

2.5. Accès à une benzothiazocine non-racémique

Le dernier volet de ce chapitre concerne la possibilité d'accéder à des benzothiazocines non-racémiques. La méthodologie développée dans nos travaux a été réalisée avec des composés racémiques, obtenus par l'utilisation d'un thiocarbamate achiral dans les réactions 3CR au cours desquelles des centres stéréogènes sont formés. Il est néanmoins possible d'utiliser des thiocarbamates dérivés d'alcools énantiopurs permettant une induction asymétrique lors de la réaction d'hétéro-Diels-Alder et d'accéder ainsi à des 1,3-thiazin-2-ones énantio-enrichies, ce qui a été l'objet d'une étude antérieure par Gulea et coll.³⁷

Pour appliquer notre méthodologie en version asymétrique, nous avons sélectionné comme partenaire chiral dans la 3CR le thiocarbamate dérivé du *L*-menthol. Ce dernier est peu onéreux et avait permis d'obtenir des thiazonin-2-ones avec des excès énantiomériques satisfaisants (autour de 60% ee). Nous avons tout d'abord synthétisé le *O*-menthylthiocarbamate, puis nous l'avons engagé dans une 3CR avec du styrène et du 4-tolualdéhyde, afin d'obtenir la 1,3-thiazin-2-one **1b***, choisie comme précurseur pour cette étude (Schéma 45).

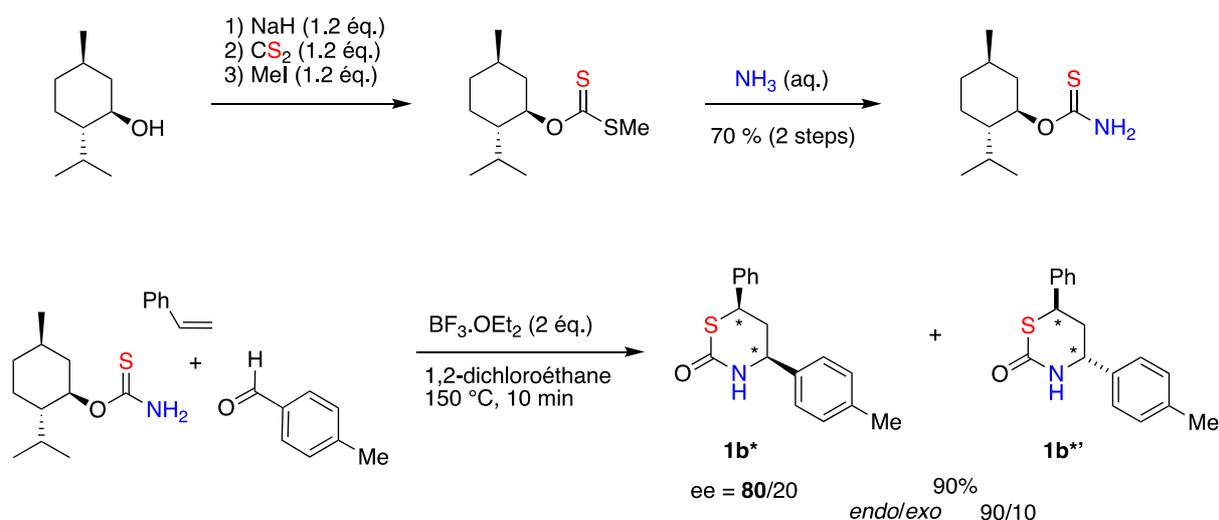


Schéma 45 : Synthèse du thiocarbamate chiral et 3CR asymétrique

La réaction a permis d'obtenir le mélange de **1b*** et **1b**** avec un rendement de 90% et un ratio *endo/exo* de 90/10. Après séparation des diastéréoisomères, nous avons dû mesurer le ratio énantiomérique de la thiazinone majoritaire **1b***. En utilisant des conditions de séparation par HPLC sur colonne chirale similaires à celles utilisées dans la littérature³² pour **1a*** nous avons pu mesurer un ratio énantiomérique de 80/20 (comme attendu très proche de celui décrit pour **1a***).

Après la protection de **1b***, la séquence ouverture/*S*-alkylation/déprotection a été appliquée sur le produit **2b*** formé, conduisant au 1,3-aminothioéther **3b*** avec un rendement de 55% en trois étapes (Schéma 46).

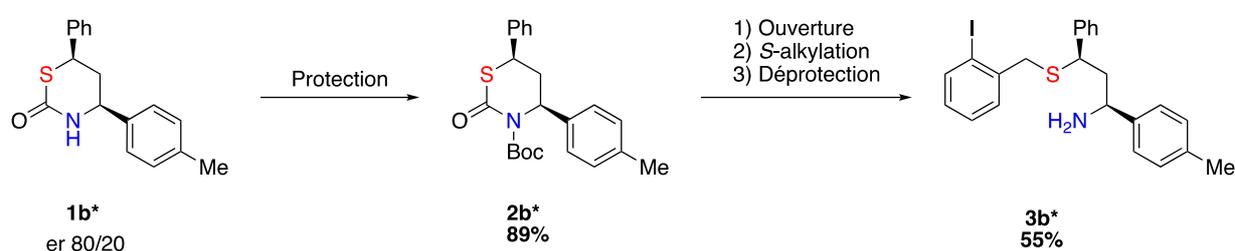
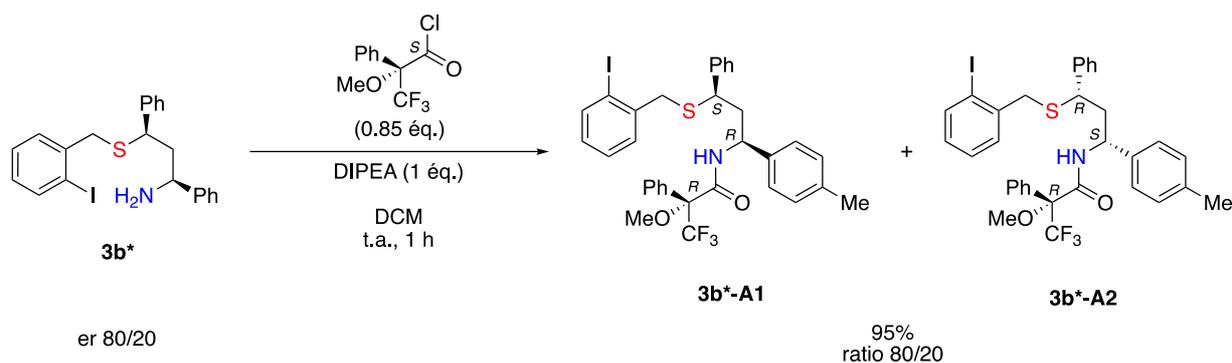


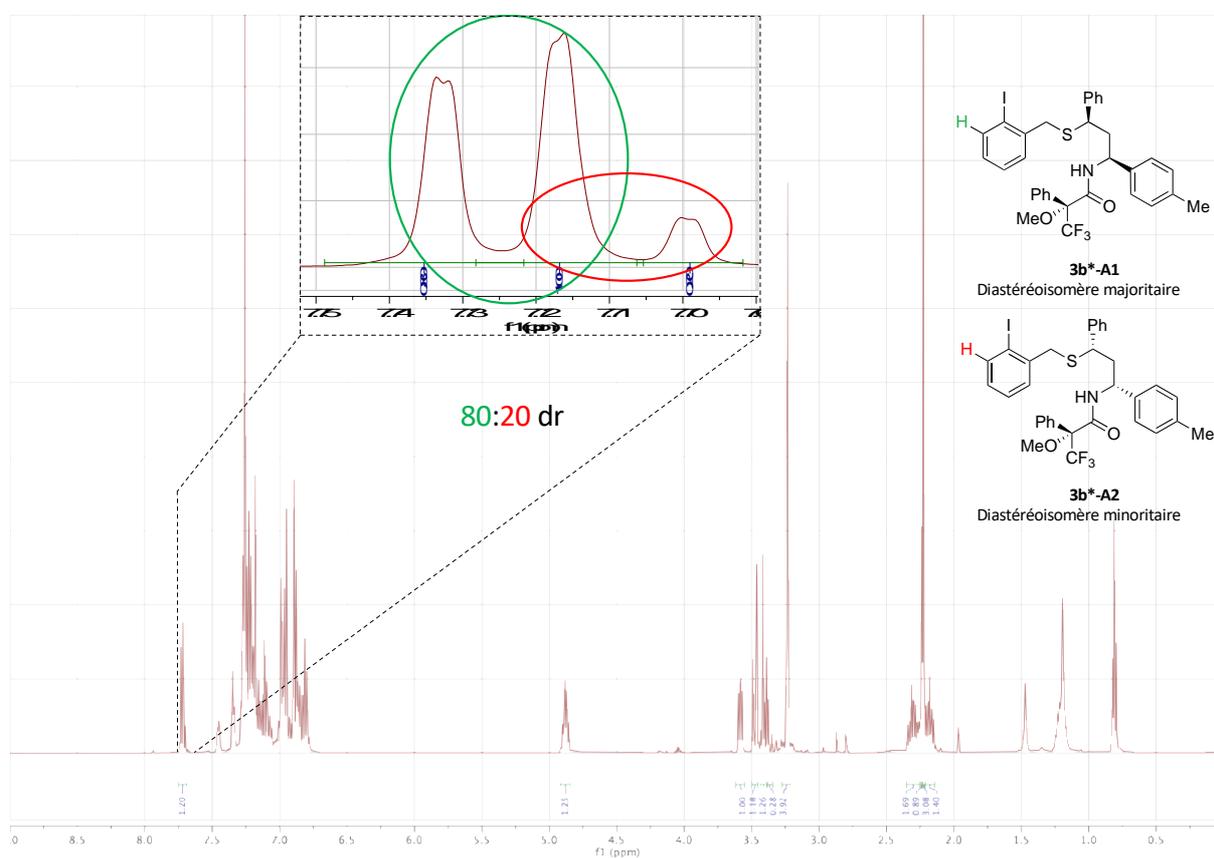
Schéma 46 : Synthèse du 1,3-aminothioéther **I-3b***

Il a été nécessaire à ce stade de la synthèse d'effectuer une nouvelle mesure du ratio énantiomérique du 1,3-aminothioéther **3b*** (pour vérifier s'il n'y a pas eu d'épimérisation pendant la séquence réactionnelle) avant de l'engager dans la réaction finale de *N*-arylation. Les difficultés rencontrées durant l'analyse par HPLC sur colonne chirale nous ont poussé à chercher une méthode de mesure différente. Nous avons opté pour l'utilisation d'un agent de dérivatisation chiral, permettant de transformer le mélange d'énantiomère en une paire de diastéréoisomères pouvant potentiellement être distingués par analyse RMN ¹H. Cette stratégie permet alors de déterminer le ratio des diastéréoisomères formés en mesurant l'intégration de leurs signaux respectifs. L'agent choisi a été le chlorure d'acide de Mosher, qui a la réputation d'être efficace pour le dédoublement d'amines chirales, puisqu'il permet de former une paire d'amides diastéréoisomères.⁵⁰ Nous avons donc fait réagir **3b*** avec le chlorure de (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle (Schéma 47).

⁵⁰ Allen, D. A.; Tomaso, A. E.; Priest, O. P.; Hindson, D. F.; Hurlburt, J. L. *J. Chem. Educ.* **2008**, 85 (5), 698.


 Schéma 47 : Dédoublé de **3b*** par réaction avec le chlorure d'acide de Mosher

L'analyse par RMN ^1H du mélange obtenu a permis de mesurer le ratio diastéréoisomérique du mélange de **3b*-A1** et **3b*-A2** (Figure 15).


 Figure 15 : Analyse RMN ^1H du mélange des diastéréoisomères **3b*-A1** et **3b*-A2**

En effet, il a été possible de distinguer le signal caractéristique très déblindé du proton aromatique proche de l'atome d'iode, sous la forme de doublet de doublets, de chacun des diastéréoisomères (en vert pour le majoritaire, en rouge pour le minoritaire), malgré le chevauchement des signaux. En intégrant chaque doublet distinct et propre à chacun des

composés, il a été possible de mesurer un ratio de 80/20 entre le diastéréoisomère majoritaire et celui minoritaire. Nous avons ainsi pu conclure que le ratio énantiomérique de départ (80/20) a bien été conservé tout au long de la synthèse.

Nous avons par la suite réalisé la *N*-arylation cupro-catalysée en choisissant les conditions A (qui ne provoquent pas d'épimérisation), ce qui nous a permis d'obtenir la benzothiazocine **4b*** avec un rendement de 40% (Schéma 48).

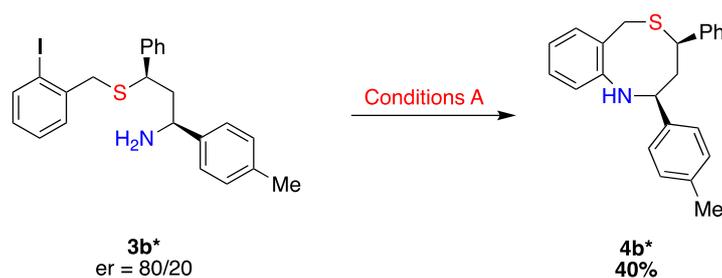


Schéma 48 : Synthèse de **4b*** par *N*-arylation dans les conditions A

Pour mesurer le ratio énantiomérique du **4b***, l'analyse par HPLC chirale et les tentatives de dérivation par le chlorure d'acide de Mosher sur la benzothiazocine obtenue n'ont malheureusement pas fonctionné. Une autre alternative a été l'utilisation d'un agent de solvation chiral permettant de différencier certains déplacements des signaux en RMN des énantiomères présents dans un mélange et de mesurer ainsi par intégration le ratio énantiomérique. L'agent choisi a été l'acide (*R*)-*t*-butyl(phényl) phosphinothioïque⁵¹. Dans un premier temps, nous avons voulu tester l'efficacité de l'agent chiral de solvation sur la benzothiazocine racémique **4b**. Après avoir mis ces deux composés en solution dans le chloroforme deutéré et sous agitation pendant quelques minutes, la solution a été analysée par RMN ¹H (Schéma 49, équation 1).

⁵¹ Matsumoto, K.; Sawayama, J.; Hirao, S.; Nishiwaki, N.; Sugimoto, R.; Saigo, K. *Chirality* **2014**, 26 (10), 614–619.

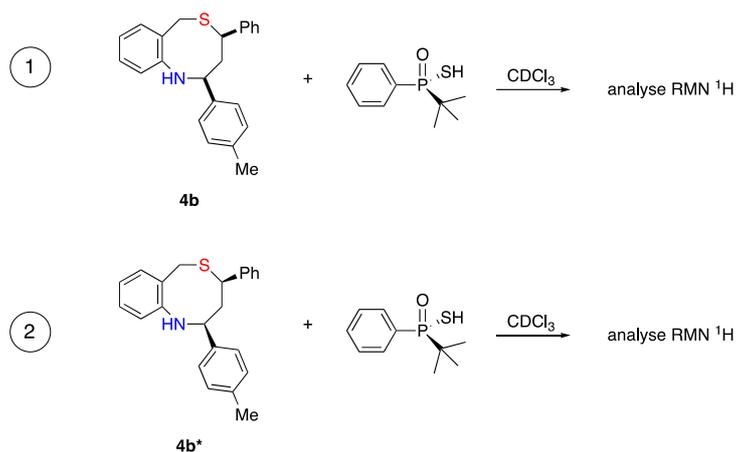


Schéma 49 : Préparation des solutions de **4b** et **4b*** en présence de l'acide (*R*)-*t*-butyl(phényl) phosphinothioïque

Le spectre obtenu est montré dans la figure 16.

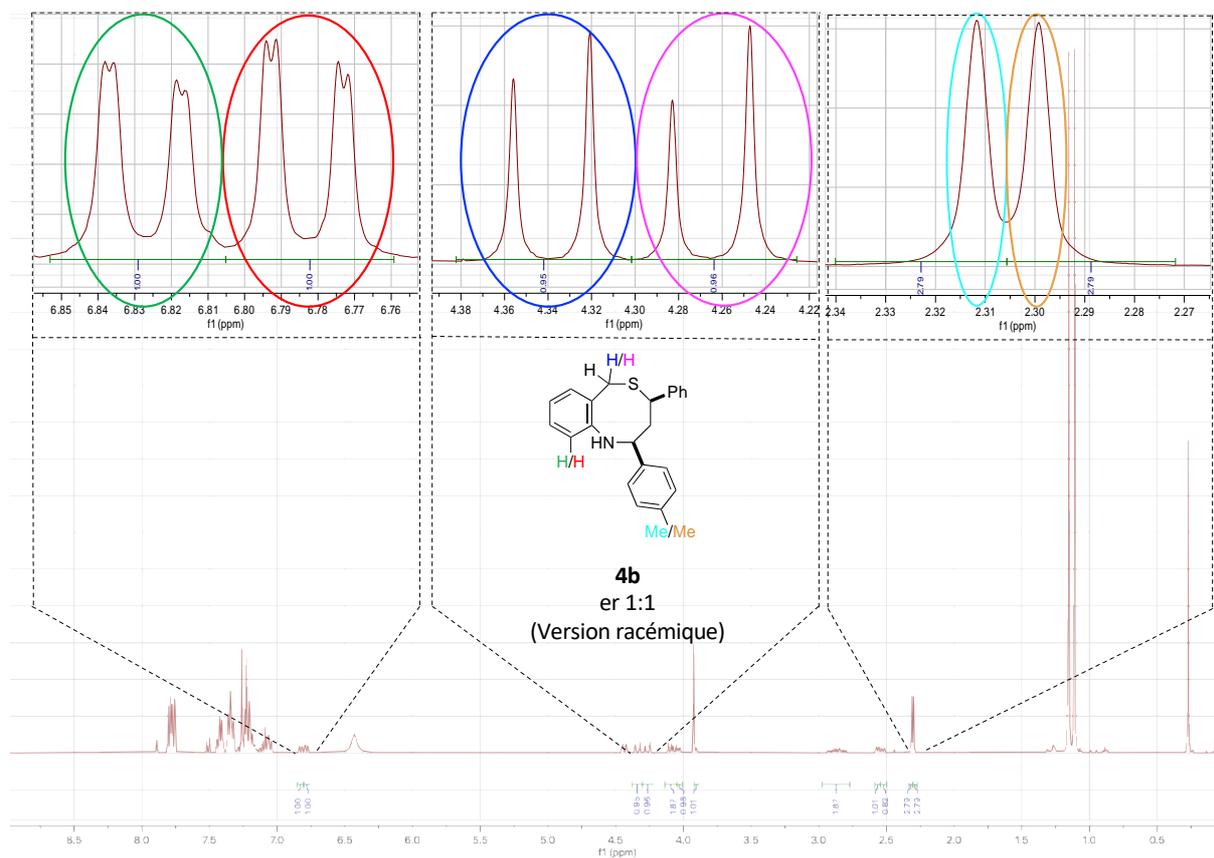


Figure 16 : Analyse RMN ^1H du mélange de **4b** et de l'acide (*R*)-*t*-butyl(phényl) phosphinothioïque

A notre grande satisfaction, l'agent chiral de solvatoation a permis de dédoubler les déplacements chimiques de certains signaux propres à chacun des énantiomères du composé racémique **4b**. Il a ainsi été possible de mesurer distinctement l'intégration des signaux du

proton aromatique proche de l'atome d'azote (vert/rouge), d'un des protons du SCH₂ (bleu/violet), et de ceux portés par le groupement méthyle (cyan/orange). Le résultat a montré que l'intégration de ces protons est de même valeur pour chaque énantiomère, ce qui a permis de valider cette méthode pour la mesure du ratio énantiomérique du composé **4b***. Nous avons alors réalisé la même analyse sur la benzothiazocine obtenue en version asymétrique (Schéma 49, équation 2). Le résultat est présenté dans la figure 17.

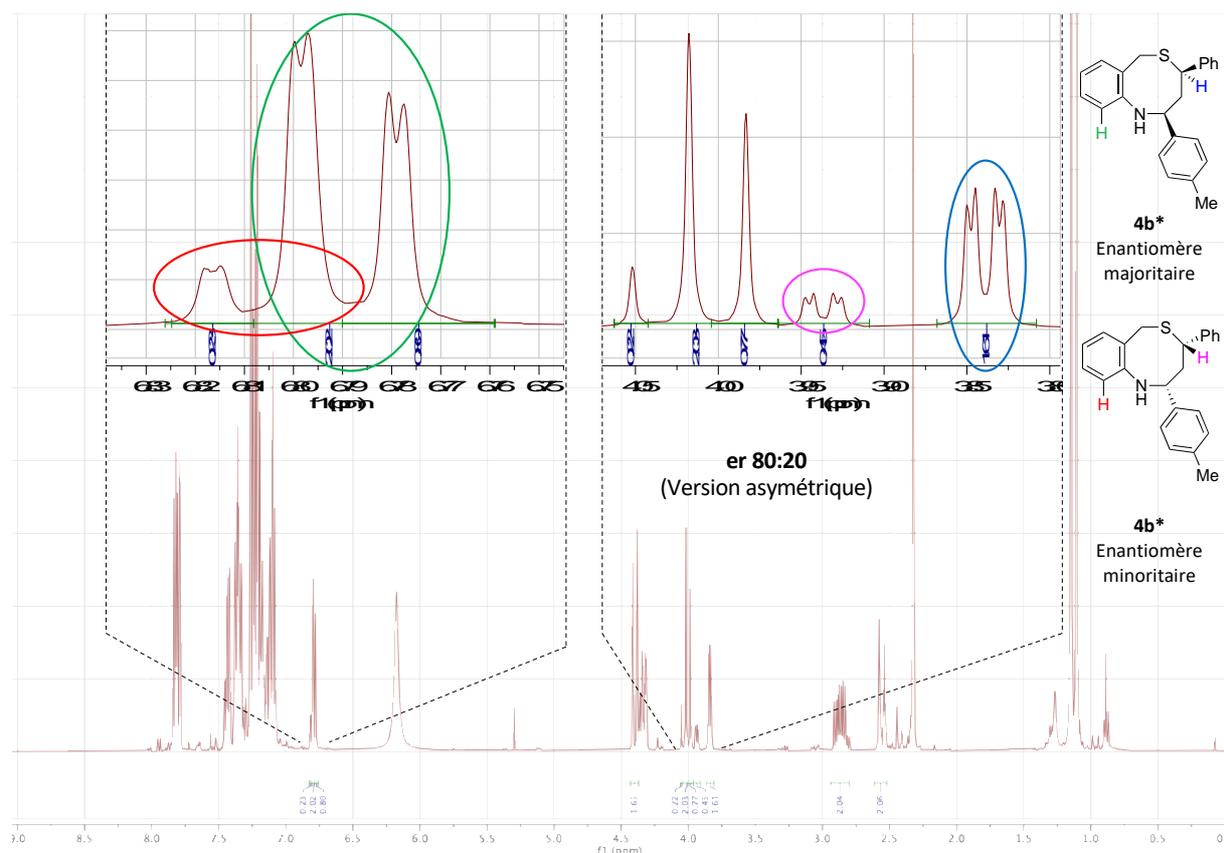


Figure 17 : Analyse RMN ¹H du mélange de **4b*** et de l'acide (R)-(+)-*t*-butyl(phényl) phosphinothioïque

De même que pour le composé **4b**, l'agent chiral de solvation a permis de mesurer par l'analyse du spectre RMN ¹H le ratio énantiomérique de **4b***. Bien que pour ce composé, pourtant de même structure que celui de la version racémique, nous n'ayons pas observé une séparation aussi nette des signaux, il a été possible de déterminer les intégrations de deux protons de chaque énantiomère. Ces protons, positionnés sur le motif aniline (en vert pour le majoritaire, en rouge pour le minoritaire) et sur le carbone adjacent au soufre (en bleu pour le majoritaire, en violet pour le minoritaire), ont donné des signaux dont l'intégration a permis de

déduire que le ratio énantiomérique est de 80/20. Ce résultat a permis de conclure que le ratio énantiomérique de la thiazin-2-one **1b*** de départ a été conservé lors de la séquence de transformation en benzothiazocine **4b*** et que notre méthodologie peut être utilisée en version asymétrique.

2.6. Conclusion

Lors de ces premiers travaux de thèse, nous avons développé une méthodologie permettant d'accéder à des structures originales de benzothiazocines chirales racémiques, portant deux ou trois centres stéréogènes sur le cycle à 8 chaînons. L'étape-clé a été la *N*-arylation cupro-catalysée intramoléculaire, à partir de 1,3-aminothioéthers. De bons résultats ont été obtenus en utilisant le couple CuI/L-proline comme catalyseur et le K₃PO₄ comme base, cependant les benzothiazocines souhaitées étaient accompagnées d'un produit secondaire de déiodation du substrat de départ, diminuant ainsi les rendements. L'emploi d'une base ionique organique (TBPM) à la place d'une base inorganique (K₃PO₄) et le CuI sans ajout de ligand a permis d'obtenir de plus hauts rendements. Par ailleurs, ces travaux constituent le premier exemple d'utilisation d'une base ionique organique pour la formation de liaison C-N intramoléculaire cupro-catalysée, qui plus est dans le cas particulièrement difficile des hétérocycles de taille moyenne. L'utilisation du TBPM a permis d'éviter la réaction non désirée d'hydrodésalogenation, mais a induit une épimérisation partielle sur le centre stéréogène proche de l'atome de soufre de l'hétérocycle. L'exemple réalisé en version non racémique nous a permis de confirmer la possibilité d'une synthèse asymétrique pour cette nouvelle classe de benzothiazocines. Enfin, la séquence réactionnelle globale développée a permis de montrer qu'il est possible d'accéder à une large variété de nouveaux composés rares dans les chimiothèques.

Chapitre II. Synthèse de thiazépines et dérivés par des réactions auro-catalysées

1. Rappels bibliographiques : Synthèse d'hétérocycles par des réactions catalysées à l'or

Les complexes d'or (I et III) sont les espèces catalytiques les plus efficaces pour l'activation électrophile d'alcynes. Cette propriété offre un champ d'applications très large d'un point de vue synthétique. La forte tolérance des complexes d'or vis-à-vis des hétéroatomes a permis de faire de la catalyse à l'or un outil puissant et utile pour la synthèse de châssis moléculaires fonctionnalisés comportant des noyaux hétérocycliques. Elle a permis le développement de plusieurs méthodes de synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par l'activation de liaisons triple notamment, permettant par l'attaque intramoléculaire d'un nucléophile des cyclisations de type *exo* et/ou *endo* souvent en compétition dans ce type de réactions (Schéma 50).

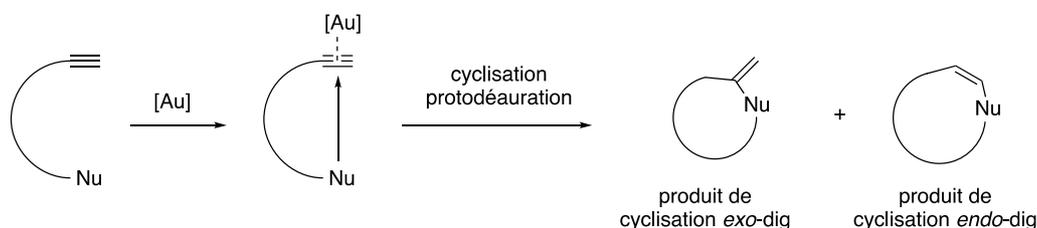


Schéma 50

Une revue écrite par notre groupe en 2020 traite des synthèses d'hétérocycles de taille moyenne par formation intramoléculaire de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, catalysées par des métaux de transition (palladium, cuivre, or).⁵² Dans une revue exhaustive publiée en 2021, Sawamura et coll.⁵³ ont rassemblé les méthodologies de construction des cycles de taille moyenne par catalyse à l'or, en les classant par type de transformation (cyclisation directe ou en étapes).

Dans ce rappel bibliographique, nous présenterons une sélection extraite de ces revues, avec notamment des exemples de réactions classées selon la liaison carbone-hétéroatome formée par une cyclisation *exo*- et/ou *endo*-dig. Nous présenterons par la suite des synthèses d'hétérocycles soufrés par des réactions catalysées à l'or, impliquant la formation d'une liaison carbone-soufre, assez rare dans la littérature.

⁵² Choury, M.; Basilio Lopes, A.; Blond, G.; Gulea, M. *Molecules* **2020**, *25* (14), 3147.

⁵³ Reyes, R. L.; Iwai, T.; Sawamura, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (14), 8926–8947.

1.1. Synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par formation intramoléculaire de liaison carbone-hétéroatome catalysée à l'or

1.1.1. Formation de liaison C-O

L'hydroalcoxylation est une transformation permettant l'addition d'un alcool à une liaison C-C multiple (alcyne, alcène, allène ou diène). Cette méthode de formation de liaison C-O peut être appliquée dans des réactions intramoléculaires catalysées à l'or et conduire à des cycles de taille moyenne oxygénés.

Uchiyama, Saito et coll. ont développé une méthode basée sur une réaction d'hydroalcoxylation catalysée à l'or à partir d'alcools **II-1**, pour la synthèse d'éthers vinyliques bicycliques.⁵⁴ Deux produits **II-2** et **II-3** peuvent être obtenus, provenant respectivement de la cyclisation 6-*exo*-dig et 7-*endo*-dig (Schéma 51). La régiosélectivité de la réaction est substrat-dépendante. Dans tous les cas, la régiosélectivité a été favorable à la formation des hétérocycles à 7 chaînons oxygénés (**II-2a/II-3a** et **II-2b/II-3b**). Dans un cas, grâce à l'addition de type Michael intramoléculaire de l'alcool sur l'ynone de départ, l'hétérocycle à 7 chaînons a pu être obtenu de manière totalement régiosélective.

Cette étude illustre bien la compétition entre les deux types de cyclisation *exo* et *endo* possibles, et la difficulté de la contrôler.

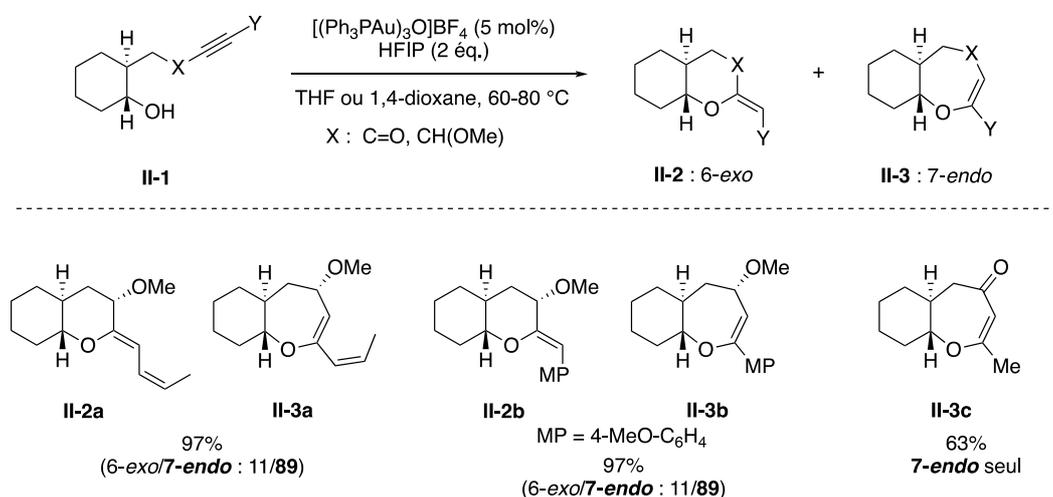


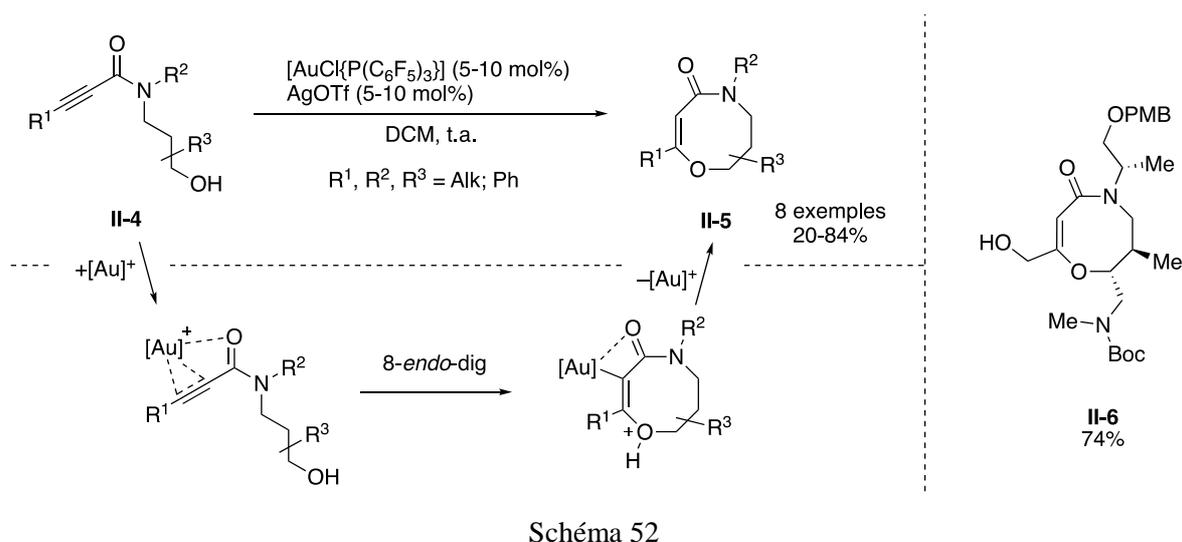
Schéma 51

Une hydroalcoxylation intramoléculaire sur des alcynes appauvris en électrons a été décrite par Schreiber et coll. (Schéma 52).⁵⁵ Les réactions ont été catalysées par un complexe

⁵⁴ Kubota, M.; Saito, T.; Miyamoto, K.; Hirano, K.; Wang, C.; Uchiyama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64* (7), 845–855.

⁵⁵ Scully, S. S.; Zheng, S.-L.; Wagner, B. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2015**, *17* (3), 418–421.

d'or (I) cationique appauvri grâce au ligand phosphine $P(C_6F_5)_3$. Ce catalyseur permet l'activation de la fonction carbonyle et la coordination à la triple liaison de l'alcynamide **II-4**, favorisant ainsi une cyclisation 8-*endo*-dig et d'obtenir après protodéauration l'oxazocinone **II-5**. Le produit de cyclisation 7-*exo*-dig n'est formé que minoritairement dans ces réactions. Une variété d'oxazocinones **II-5** a été obtenue. Cette méthode a été utilisée ensuite par les auteurs sur des substrats de structure plus complexe, et a permis de synthétiser le produit **II-6**, analogue d'une benzoxazocinone bioactive décrite dans la littérature.⁵⁶



Le groupe de Michelet et Genêt a décrit une méthode basée sur une réaction tandem de double hydroalcoxylation catalysée à l'or (I et III) à partir de diols bis-homopropargyliques permettant l'accès à une variété de cétales bicycliques fonctionnalisés.⁵⁷ Au cours de ces travaux, l'utilisation d'un diol non-symétrique **II-7** a permis d'obtenir un exemple de dioxépane ponté **II-8** par l'utilisation de chlorure d'or (I) (Schéma 53).

⁵⁶ (a) Chou, D. H.-C.; Duvall, J. R.; Gerard, B.; Liu, H.; Pandya, B. A.; Suh, B.-C.; Forbeck, E. M.; Faloon, P.; Wagner, B. K.; Marcaurelle, L. A. *2011*, 2 (9), 698–702. (b) Scully, S. S.; Tang, A. J.; Lundh, M.; Mosher, C. M.; Perkins, K. M.; Wagner, B. K. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (10), 4125–4129.

⁵⁷ Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (28), 9976–9977.

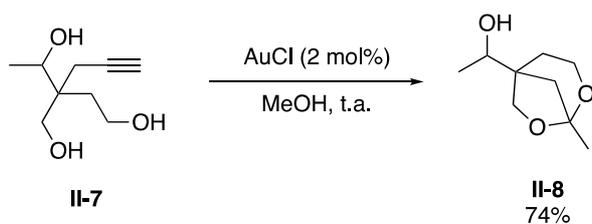
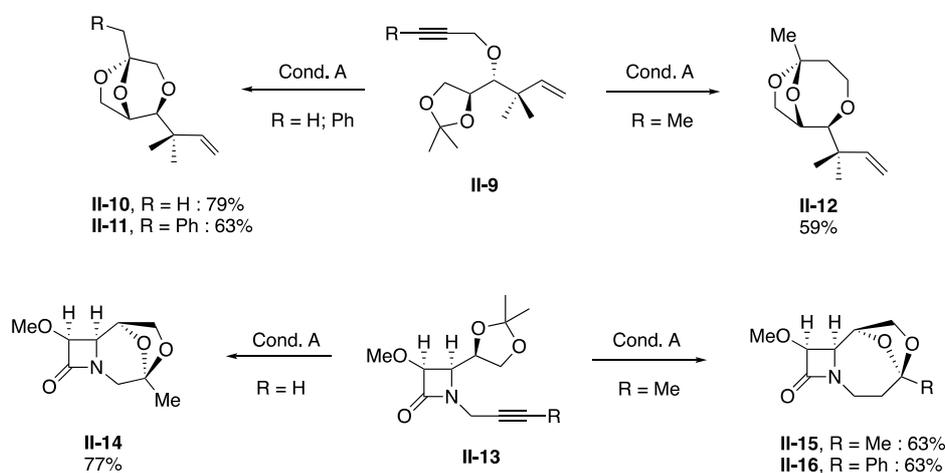


Schéma 53

Dans le même esprit, Alcaide, Almendros et coll.⁵⁸ ont décrit dans une série de publications, des réactions de bis-oxycyclisation régio- et stéréocontrôlées catalysées à l'or (I) à partir des acétonides alcyriques **II-9** et **II-13**, qui ont permis d'obtenir plusieurs acétals cycliques pontés (Schéma 54). En fonction du substrat utilisé, ils ont pu obtenir des structures contenant des motifs de type dioxépane (**II-10** et **II-11**), dioxocane (**II-12**) ou encore oxazépane (**II-14**) et oxazocine (**II-15** et **II-16**). Dans ces exemples, le substituant propargylique est porté soit par un atome d'oxygène soit par un azote. De manière intéressante, la régiosélectivité est différente en fonction de la nature du substituant présent sur la triple liaison. En effet, les précurseurs **II-9** avec R = H ; Ph et **II-13** avec R = H ont subi une cyclisation 7-*exo*-dig, tandis que les précurseurs **II-9** avec R = Me et **II-10** avec R = Me ; Ph ont subi une cyclisation 8-*endo*-dig.



*Cond. A : (PPh₃)AuCl (2,5 mol%), AgOTf (2,5 mol%), APTS (10 mol%), H₂O (1 éq.), DCM, 80 °C

Schéma 54

⁵⁸ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (8), 1277–1283. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; López, R.; Menéndez, M. I. *Tetrahedron* **2012**, 68 (52), 10748–10760. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (18), 8956–8965.

Les mêmes conditions réactionnelles A ont été utilisées par Alcaide, Almendros et coll.⁵⁹ sur les précurseurs 2-azétidinones **II-17**, pour obtenir des hétérocycles mixtes oxygénés et azotés **II-21**, **II-23** et **II-24** (Schéma 55). Dans ces exemples, l'activation de la triple liaison par le complexe d'or permet la cyclisation de **II-18** par l'attaque de l'oxygène menant, en fonction de la régiosélectivité, aux intermédiaires **II-22** et **II-19**. Ce dernier est obtenu à partir de **II-17** avec R = H, par alcoxyuration 7-*exo*-dig, et permet après protodéauration d'obtenir l'intermédiaire **II-20**. La bis-hétérocyclisation possible sur cet intermédiaire, a permis d'obtenir à la fin du processus catalytique un amina ponté **II-21** contenant une oxazépane. Les substrats portant le substituant phényle ou 2-thiophényle ont subi une cyclisation 8-*endo*-dig qui n'a pas été suivie par l'hydroamination, fournissant des structures d'oxazocines bicycliques **II-23** et **II-24**. Ces travaux permettent de montrer à nouveau l'influence considérable de la variation des substituants des précurseurs sur la régiosélectivité des réactions catalysées à l'or.

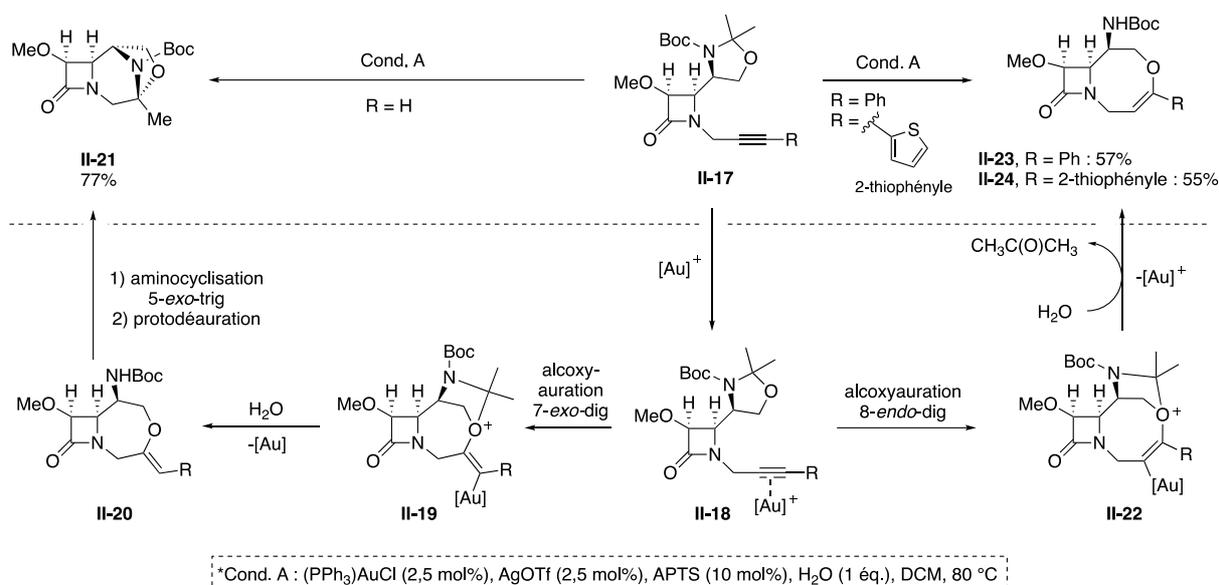


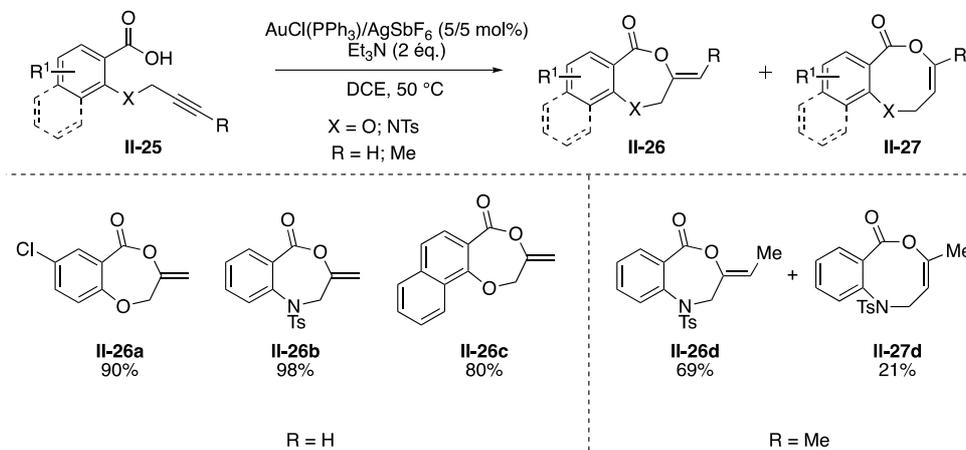
Schéma 55

Porcel et coll. ont développé une méthode pour la synthèse de lactones alkyldènes **II-26** et **II-27** par des hydroalcoylations auro-catalysées à partir d'acides alcynoïques **II-25**, en utilisant un complexe d'or (I) cationique (Schéma 56).⁶⁰ Dans les conditions de catalyse utilisées, l'utilisation d'un alcyne terminal a permis d'obtenir les produits de cyclisation 7-*exo*-dig, pouvant être substitués sur le cycle aromatique (**II-26a**), contenir un atome d'azote tosylé (**II-26b**) ou encore être fusionnés à un système aromatique tel que le naphthalène (**II-26c**). Des

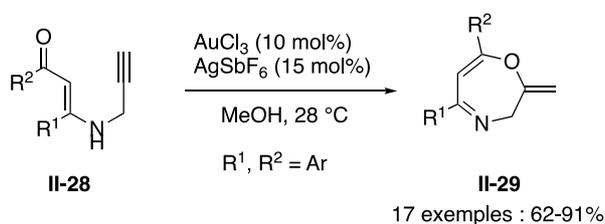
⁵⁹ Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (18), 4968–4971.

⁶⁰ Nolla-Saltiel, R.; Robles-Marín, E.; Porcel, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (32), 4484–4488.

exemples ont été obtenus avec un alcyne substitué par un groupement méthyle, ce qui a fait perdre la régiosélectivité de la réaction, puisque le produit **II-26d** a été obtenu avec un produit secondaire de cyclisation 8-*endo-dig* **II-27d**.



Enfin, des cyclisations intramoléculaires à partir d'énaminones N-propargylées **II-28** pour la synthèse de dérivés de 1,4-oxazépine **II-29** ont été développées par Karunakar et coll.⁶¹ La réaction catalysée par de l'or (III) en présence d'hexafluoroantimonate d'argent a permis d'obtenir plusieurs oxazépines avec de très bons rendements (Schéma 57).



1.1.2. Formation de liaison C-N

L'hydroamination est définie par l'addition d'une fonction azotée et d'un atome d'hydrogène sur une liaison C-C multiple. Son utilisation dans des réactions catalysées à l'or pour la formation d'hétérocycles azotés de petite taille a été largement étudiée. L'application de cette transformation à des synthèses d'hétérocycles de taille moyenne par des complexes d'or est cependant rare.

⁶¹ Goutham, K.; Ashok Kumar, D.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Narender, R.; Karunakar, G. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (21), 11162–11168.

Sawamura et coll. ont développé une réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée à l'or (I) sur des dérivés de N-alkyl-N-sulfonamides ω -alcyriques **II-30** et **II-32**.⁶²

Cette cyclisation 7-*exo*-dig, suivie d'une isomérisation de la double liaison formée, a permis l'accès à différentes azépines tosylées **II-31** et **II-33** avec de très bons rendements (Schéma 58). Les conditions de catalyse utilisées dans cette étude impliquent l'utilisation du ligand phosphine **P₁**, permettant de réaliser une cyclisation des substrats de manière efficace. Des exemples de structures bicycliques ont également été préparés tels que **II-34** et **II-35** ou encore le composé **II-36** de type benzolactame à 7 chaînons, dont la double liaison exocyclique formée n'a pas subi d'isomérisation.

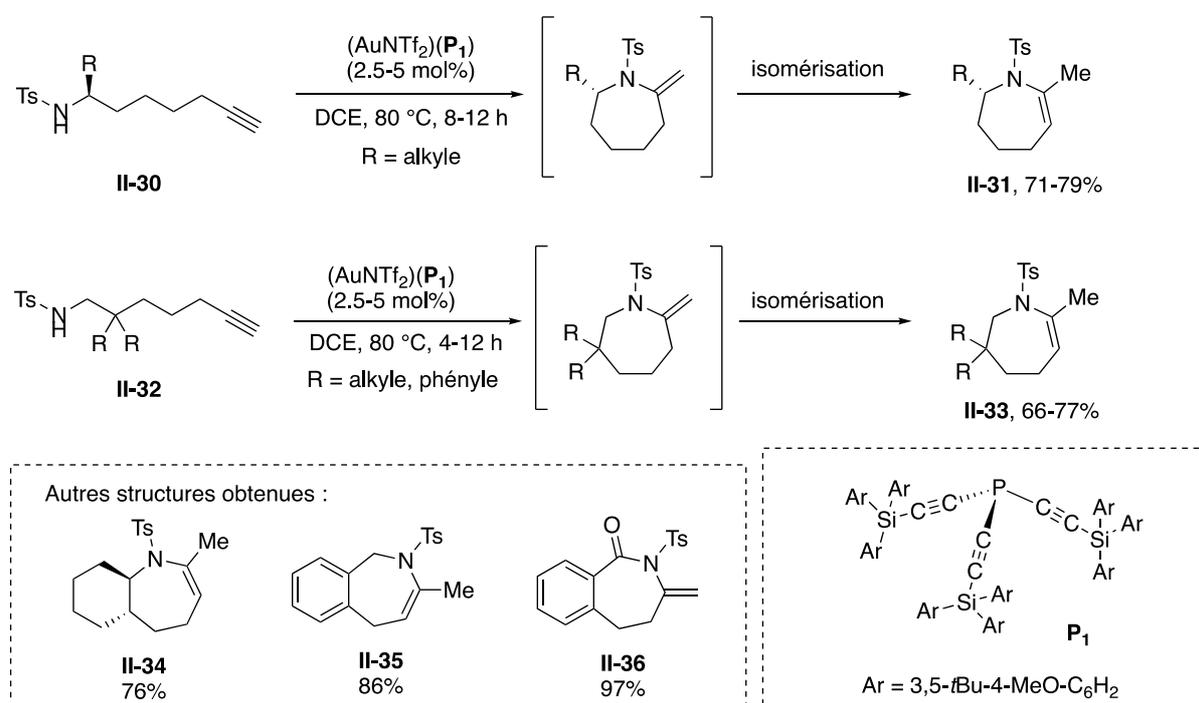


Schéma 58

L'extension de cette méthode pour la synthèse de N-hétérocycles à 8 chaînons à l'aide du système catalytique [Au(NTf₂)**P₁**] a également été étudiée. La réaction d'hydroamination à partir du sulfonamide **II-37** a ainsi permis d'obtenir le dérivé d'azocine **II-38** avec un rendement de 15% (Schéma 59), démontrant par ailleurs la difficulté accrue de former les cycles à 8 chaînons par rapport aux cycles de plus petite taille.

⁶² Ito, H.; Harada, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 951–959.

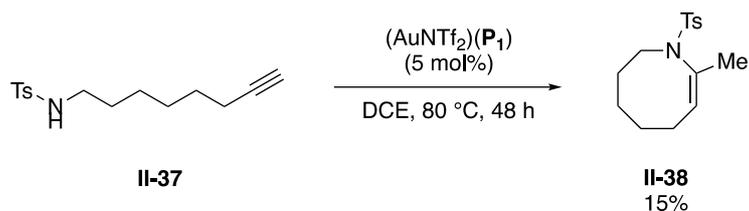


Schéma 59

Des réactions d'hydroamination catalysée à l'or (I) cationique ont permis à Karunakar et coll. de synthétiser une variété de pyrazolooxazépines fusionnées à des aryles **II-40**, à partir d'aryles pyrazoles 2-O-propargyle **II-39** (Schéma 60).⁶³

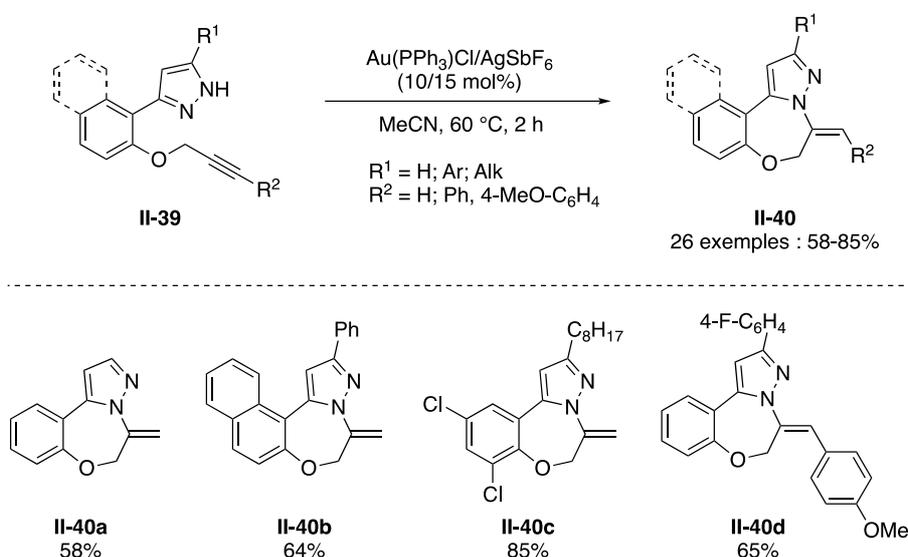


Schéma 60

Les cyclisations 7-*exo*-dig ont été réalisées de manière totalement régiosélective dans des conditions réactionnelles douces grâce à l'utilisation du système catalytique $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgSbF}_6$. Elles ont permis d'obtenir une large diversité de composés tels que **II-40a-c** obtenus à partir d'alcynes vrais, et deux exemples à partir d'alcynes substitués par des groupements aryles tels que **II-40d**.

Hashmi et coll. ont développé une méthode d'hydroamination intramoléculaire pour la synthèse de benzoxazépanes **II-42** et de benzodiazépanes vinyliques **II-44** à partir de dérivés

⁶³ Guduru, R.; Mangina, N. S. V. M. R.; Sridhar, B.; Karunakar, G. V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (10), 2809–2817.

d'aniline **II-41** et **II-43** portant des chaînes substituées par des fonctions allènes.⁶⁴ La réaction régiosélective utilisée a permis d'obtenir une variété de composés par des cyclisations 7-*exo*-dig, grâce au complexe d'or (I) IPrAuCl, contenant un ligand de type carbène *N*-hétérocyclique, et utilisé en présence de AgSbF₆ (Schéma 61).

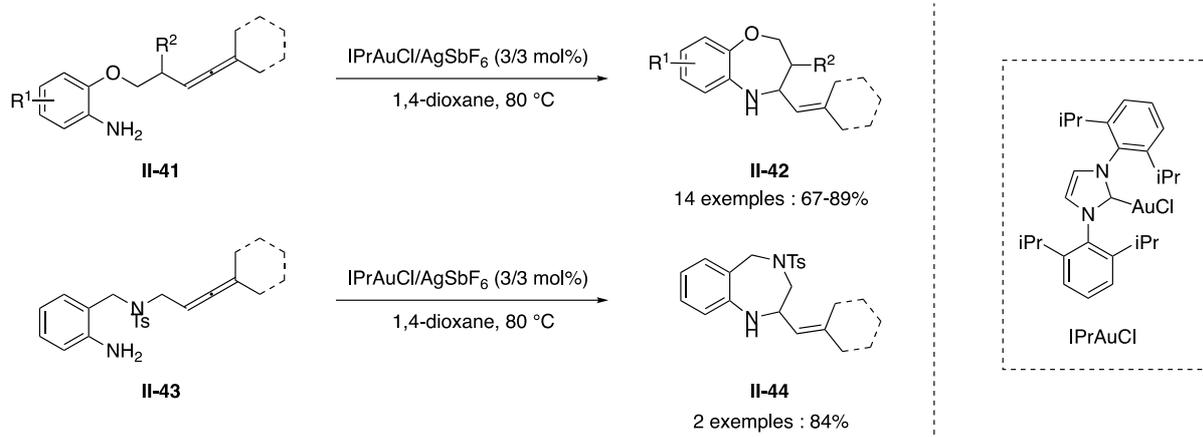


Schéma 61

Les méthodes de synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par la formation de liaison carbone-hétéroatome catalysée à l'or sont relativement peu nombreuses. A notre connaissance, il n'existe aucune méthode de synthèse d'hétérocycles soufrés de taille moyenne par formation intramoléculaire de liaison carbone-soufre catalysée à l'or. De plus, de manière générale, les synthèses d'hétérocycles soufrés par des réactions catalysées à l'or sont plus rares dans la littérature, comparé à ceux azotés ou oxygénés. Nous avons choisi dans la section suivante de dresser l'état de l'art des méthodes impliquant la formation de liaison C-S catalysée à l'or.

⁶⁴ Pflästerer, D.; Dolbundalchok, P.; Rafique, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (7), 1383–1393.

1.2. Synthèse d'hétérocycles soufrés par des réactions catalysées à l'or

1.2.1. Par formation intramoléculaire de liaison C-S

Historiquement, la première formation de liaison C-S en présence d'un catalyseur d'or a été réalisée en 2006 par Krause et Morrita, leur permettant de synthétiser une variété de 2,5-dihydrothiophènes **II-46**, à partir de buta-2,3-diene-1-thiols **II-45**, par une réaction d'hydrothiolation intramoléculaire (Schéma 62).⁶⁵

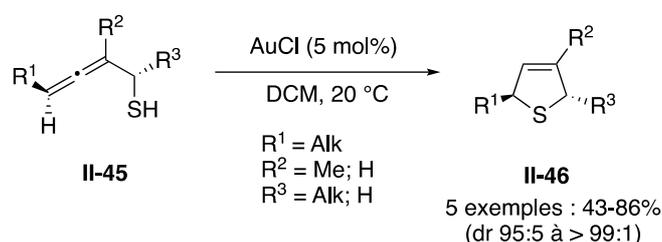


Schéma 62

La même année, Nakamura et coll. publient leur étude sur l'attaque intramoléculaire d'un thioéther sur une triple liaison activée par le chlorure d'or (I) utilisé comme catalyseur.⁶⁶ Cette réaction de carbothiolation a permis d'obtenir divers benzothiophènes 2,3-disubstitués **II-49** à partir de 2-alcynylbenzenethioéthers **II-47** (Schéma 63). Une cyclisation 5-*endo*-dig a lieu par l'attaque du soufre sur la triple liaison activée du substrat, conduisant à l'intermédiaire **II-48**. Le fragment α -alcoxy alkyle peut alors migrer de l'atome de soufre du sulfonium vers la position C3 du thiophène formé. La déauration subséquente permet alors d'obtenir le produit **II-49**.

⁶⁵ Morita, N.; Krause, N *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (12), 1897–1899.

⁶⁶ Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473–4475.

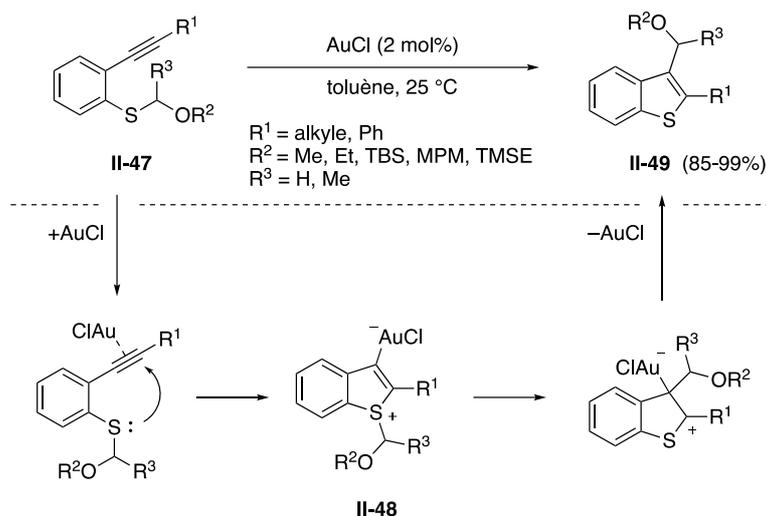


Schéma 63

Au cours de ces travaux, des précurseurs **II-50** contenant des groupements allyle ou *para*-méthoxybenzyle ont également été utilisés pour réaliser l'étape de migration [1,3]. Les benzothiophènes **II-51a** et **II-51b** ont pu être synthétisés. L'utilisation d'un groupement benzyle n'a cependant pas permis d'obtenir le benzothiophène **II-51c**. (Schéma 64).

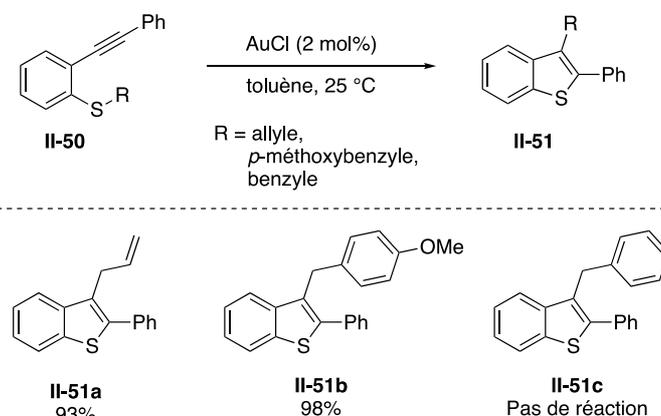


Schéma 64

Par la suite, le groupe de Nakamura et coll. a montré la possibilité de faire également migrer des groupements silylés.⁶⁷ Des expériences croisées ont été réalisées, dans lesquelles les substrats *S*-silylés **II-52a** et **II-52b** ont été introduits ensemble dans la catalyse à l'or. A l'issue de la réaction, les quatre produits de croisement **II-53a**, **II-53b**, **II-53c** et **II-53d** ont été obtenus dans des proportions identiques, mettant en évidence le caractère intermoléculaire de l'étape de migration des groupements silylés. Ces mêmes expériences ont été faites les thioacétals **II-52e**

⁶⁷ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9 (20), 4081–4083.

et **II-52f**. Dans les conditions de catalyse à l'or, deux produits **II-53e** et **II-53f** issus de leurs précurseurs respectifs ont été obtenus. Des traces uniquement de produits de croisement **II-53g** et **II-53h** ont été détectées lors de ces essais, permettant de montrer que la migration des groupements alcoyle est quant à elle intramoléculaire (Schéma 65).

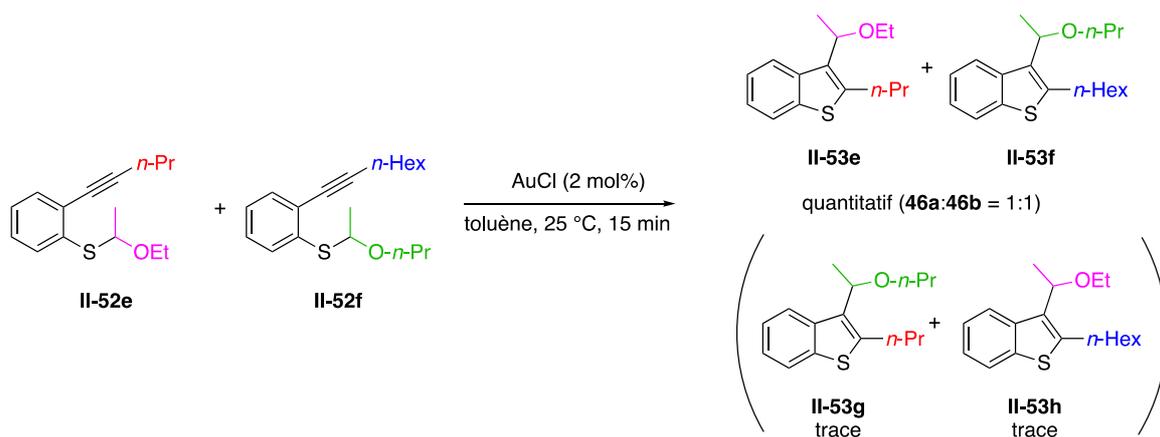
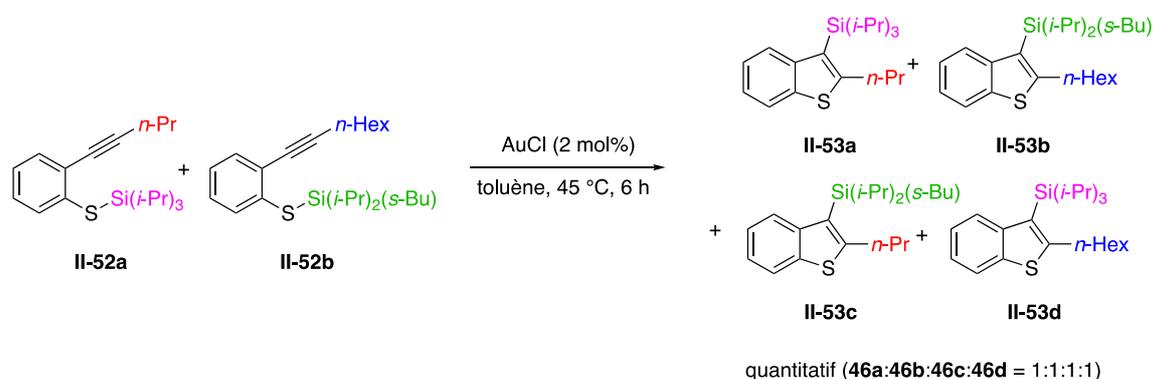


Schéma 65

Enfin, une étude du même groupe a porté sur la synthèse de benzothiophènes chiraux **II-57** par cette méthode en utilisant des substrats **II-54** portant un motif 1-phenyléthyl.⁶⁸ Ceci a permis de montrer que cette carbothiolation catalysée à l'or a lieu avec un transfert de chiralité. Les résultats présentés dans ces travaux leur ont permis de montrer que la migration [1,3] à partir de l'intermédiaire **II-55** se fait à travers la formation d'une paire d'ions de contact **II-56**, menant au produit **II-57**. L'hypothèse d'un réarrangement sigmatropique [1,3] à partir de l'intermédiaire **II-58** n'a pas été retenue, le composé **II-59** n'ayant pas été observé (Schéma 66).

⁶⁸ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2649–2651.

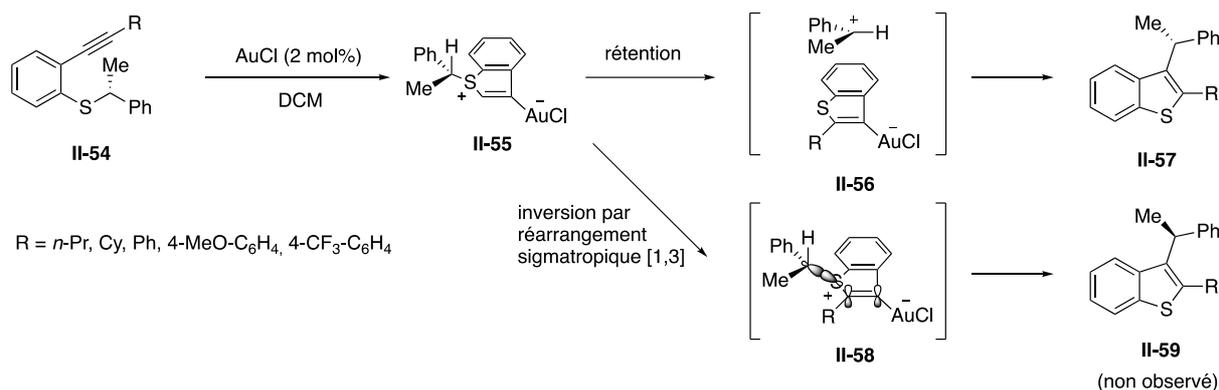


Schéma 66

Stevens et coll. ont publié en 2011 des travaux sur la carbothiolation de *N*-propargyl-dithiocarboimidates **II-60** catalysée à l'or (III), permettant d'obtenir une variété de dihydrothiazoles **II-61**. (Schéma 67).⁶⁹

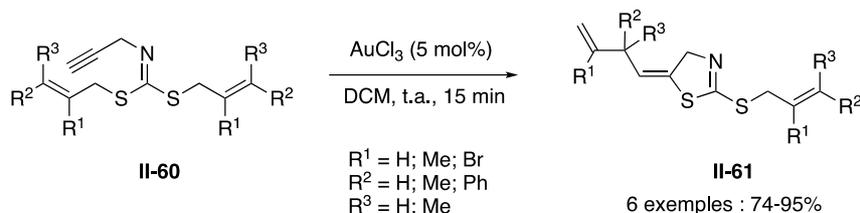
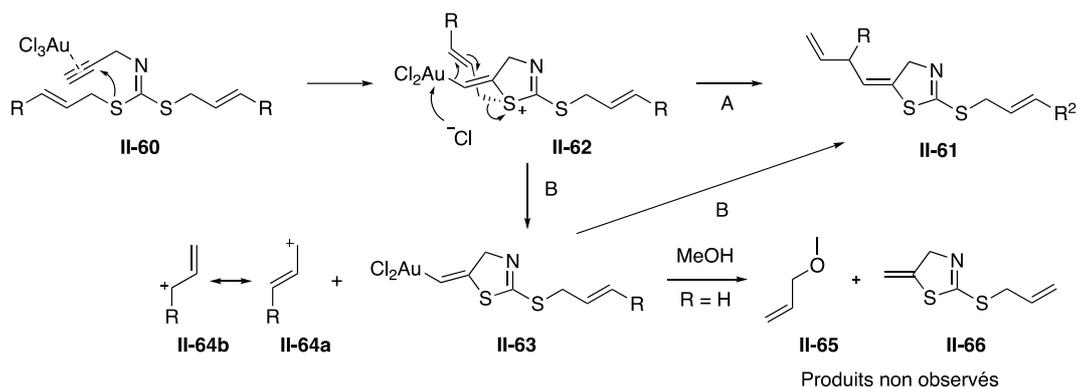


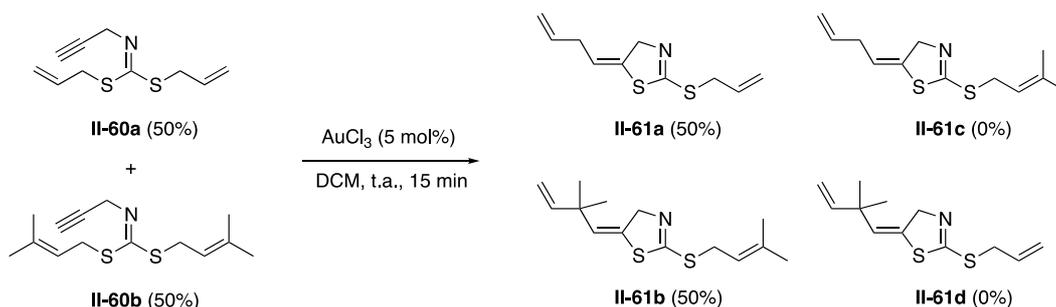
Schéma 67

Deux mécanismes ont été proposés par les auteurs. Dans le premier, l'étape initiale de cyclisation 5-*exo*-dig est suivie d'un réarrangement concerté [3,3] de type thio-Claisen (Schéma 68, voie A). Dans le deuxième mécanisme, l'intermédiaire **II-63** est obtenu à partir de **II-62** par l'élimination du cation allylique **II-64a** pouvant donner **II-64b** par mésomérie. La recombinaison de **II-63** et de **II-64** permet alors d'accéder à **II-61**. Afin de réfuter cette deuxième hypothèse, une réaction a été réalisée dans le méthanol en utilisant le substrat R = H. Dans ce solvant, le cation allylique hypothétiquement formé serait alors piégé pour former **II-65**, en libérant un proton capable d'engendrer la protodéauration de **II-63**, menant à **II-66**. (Schéma 68, voie B). Les auteurs n'ont cependant pas observé la formation de **II-65** et **II-66**, ce qui leur a permis d'exclure le passage par le mécanisme de la voie B.

⁶⁹ Heugebaert, T. S. A.; Vervaecke, L. P. D.; Stevens, C. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (13), 4791.



Les auteurs ont également effectué des expériences croisées mettant en évidence le processus intramoléculaire et du réarrangement (Schéma 69). A partir d'un mélange équimolaire de **II-60a** et **II-60b** mis dans les conditions réactionnelles, ils ont pu obtenir un mélange 1:1 des produits **II-61a** et **II-61b**. Les composés **II-61c** et **II-61d** n'ont pas été observés, ce qui a permis d'exclure un mécanisme intermoléculaire.



Dans une publication de 2015, Stevens et coll. ont étendu cette méthodologie à la synthèse de benzo[*c*]thiophènes **II-68**, à partir de thioacétals diallyliques **II-67**, et ont montré au cours de ces travaux que l'espèce catalytique active est le superacide HAuCl_4 généré par AuCl_3 en présence de traces d'eau (Schéma 70).⁷⁰

⁷⁰ Debrouwer, W.; Seigneur, R. A. J.; Heugebaert, T. S. A.; Stevens, C. V. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (4), 729–732.

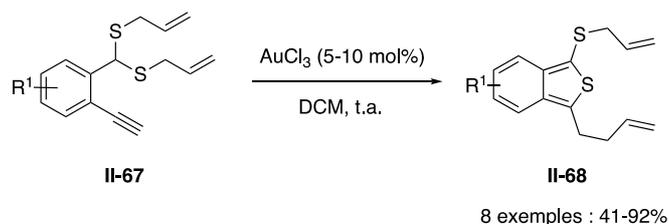


Schéma 70

Shi et coll. ont développé une méthode de synthèse de thiazines **II-70** à partir d'isothiocyanates homopropargyliques **II-69**.⁷¹ En présence d'une amine primaire et dans des conditions de catalyse à l'or, ce substrat génère une thiourée qui est engagée dans la réaction de cyclisation. L'utilisation du catalyseur $\text{Me}_4\text{t-BuXPhosAuNTf}_2$ a permis aux auteurs de réaliser sélectivement une cyclisation 6-*exo*-dig par attaque de l'atome de soufre, et d'accéder aux hétérocycles-*N,S* à 6 chaînons (Schéma 71). Dans cette étude, l'utilisation d'un catalyseur différent leur a permis de réaliser la cyclisation par attaque de l'atome d'azote, menant à des hétérocycles diazotés à 6 chaînons.

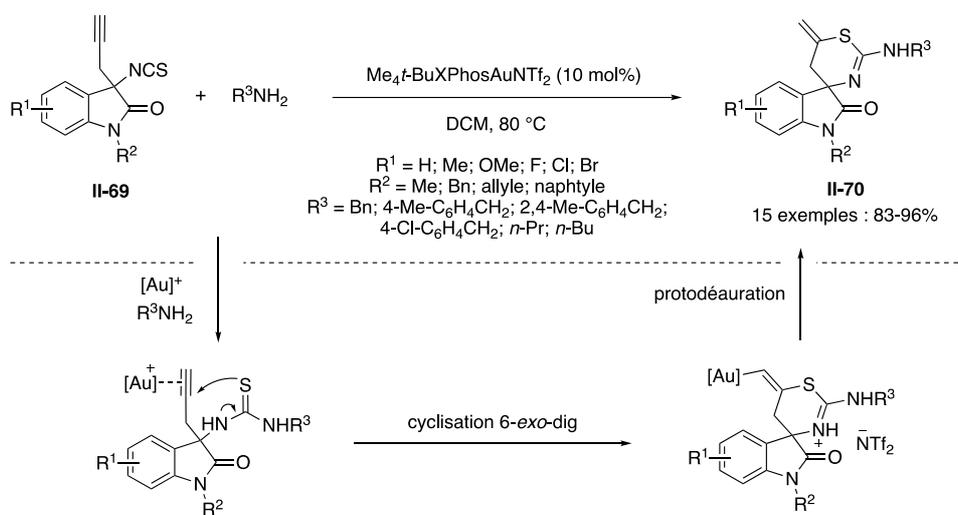


Schéma 71

1.2.2. Par des réactions impliquant des ylures de soufre

Les ylures de sulfonium sont des espèces réactives qui représentent un outil puissant pour la création d'une variété de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Le groupe

⁷¹ Jiang, Y.; Wei, Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (21), 7675–7681.

de recherche de Davies a développé plusieurs méthodes employant des complexes d'or permettant la synthèse d'hétérocycles soufrés à travers la formation de ces ylures.

En 2008, le groupe publie ses travaux sur des réactions intermoléculaires catalysées à l'or, à partir de carboxylates propargyliques et d'allyl propargyl thioéthers, permettant la génération *in-situ* d'ylures de sulfonium suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3].⁷² Dans cette étude, le pivaloate propargylique **II-72** et le thioéther **II-71** ont été mis en réaction en présence de chlorure d'or (I). Cette expérience a permis d'obtenir le dihydrothiophène **II-76** (Schéma 72). En présence du complexe d'or, le substrat **II-72** est transformé en intermédiaire carbénoïde d'or **II-73** pouvant réagir avec le thioéther **II-71** afin de générer l'ylure de sulfonium **II-74**. A cette étape, la migration [1,2] du groupement propargyle permet de donner l'intermédiaire **II-75**. Une nouvelle activation de l'or sur la triple liaison permet alors l'attaque intramoléculaire du soufre donnant ainsi accès au produit **II-76** après la migration [1,3] du groupement allyle et la protodéauration.

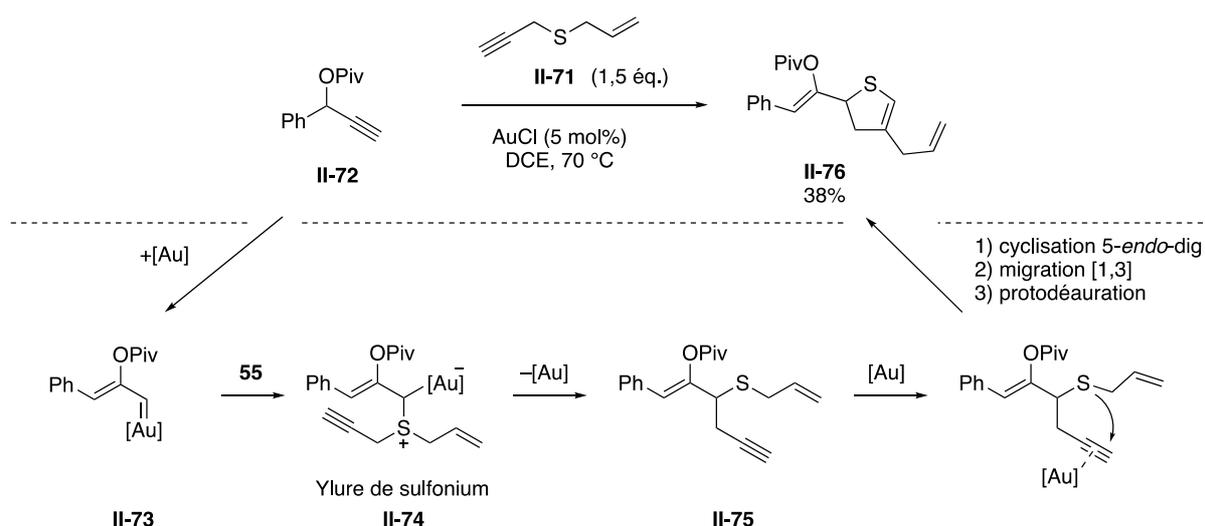


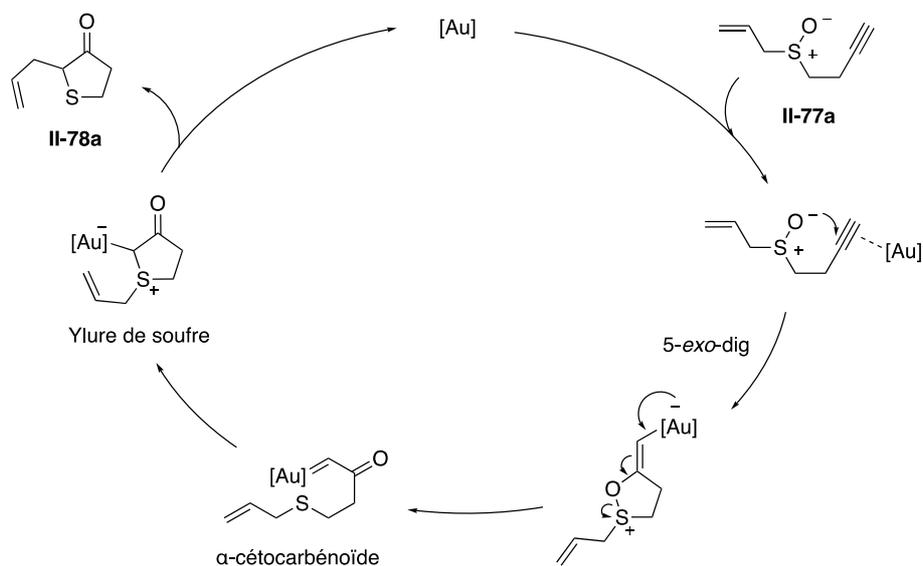
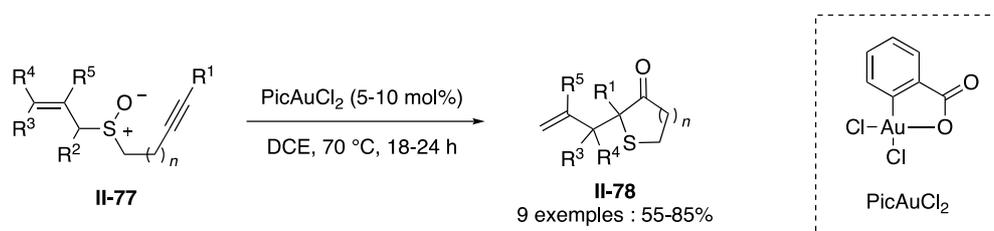
Schéma 72

Une autre stratégie a été employé par Davies et coll., utilisant la réactivité des sulfoxydes pour la synthèse d'hétérocycles soufrés à 5 et 6 chaînons.⁷³ Dans cette étude, les auteurs ont utilisé l'allyl sulfoxyde **II-77** portant une chaîne propargyle qui mis en présence du catalyseur d'or (III), le PicAuCl₂, a permis d'obtenir l'hétérocycle **II-78** (Schéma 73). Cette méthode permet de s'affranchir de l'utilisation de carboxylates alcyniques pour la formation de

⁷² Davies, P. W.; Albrecht, S. J.-C. *Chem. Commun.* **2008**, 238–240.

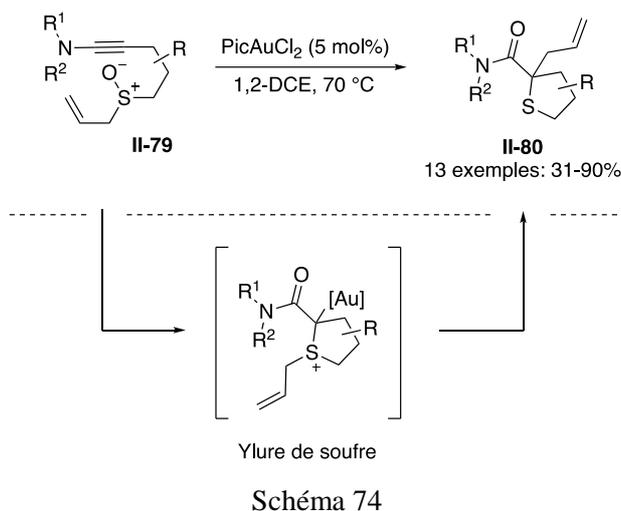
⁷³ Davies, P. W.; Albrecht, S. J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (44), 8372–8375.

α -cétocarbénoïde, grâce à la fonction sulfoxyde du substrat. Un mécanisme a été proposé, dans lequel le complexe d'or (III) active la triple liaison de **II-77a**. L'attaque de l'oxygène du sulfoxyde permet alors la cyclisation 5-*exo*-dig. L'or délocalise une paire d'électrons, permettant l'ouverture du cycle et la formation d'un α -cétocarbénoïde. L'ylure de soufre est alors généré, et le réarrangement sigmatropique [2,3] de l'allyle permet d'obtenir le tetrahydrothiophénone **II-78a**.



Cette méthodologie a également permis la synthèse de tetrahydrothiophènes **II-80** à partir de sulfoxydes reliés à des ynamides **II-79** (Schéma 74).⁷⁴

⁷⁴ Kaur, P. H.; Davies, P. W. *Synlett* **2021**, 32 (09), 897–900.



Par la suite, une stratégie similaire a été développée par le groupe de Davies en utilisant un oxydant dans les réactions catalysées à l'or, permettant la formation de l'intermédiaire α -cétocarbénoïdes menant aux ylures de soufre (Schéma 75).⁷⁵ Cette méthode a été appliquée sur des ynamides et en utilisant divers thioéthers allyliques et a permis d'obtenir notamment un hétérocycle soufré à 8 chaînons **II-83** à partir de l'ynamide **II-81** par l'utilisation du tétrahydrothiophène vinylique **II-82** et du *N*-oxyde picolinate de méthyle, dans des conditions employant le catalyseur **A1**. Dans ce processus, le *N*-oxyde picolinate de méthyle en léger excès peut attaquer la triple liaison activée par le catalyseur **A1**. La délocalisation des électrons de l'or permet de générer un α -cétocarbénoïde en libérant le picolinate de méthyle. L'attaque de **II-82** permet d'obtenir l'ylure de soufre, avant le réarrangement sigmatropique [2,3] conduisant au produit **II-83**.

⁷⁵ Santos, M. D.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (45), 6001–6004.

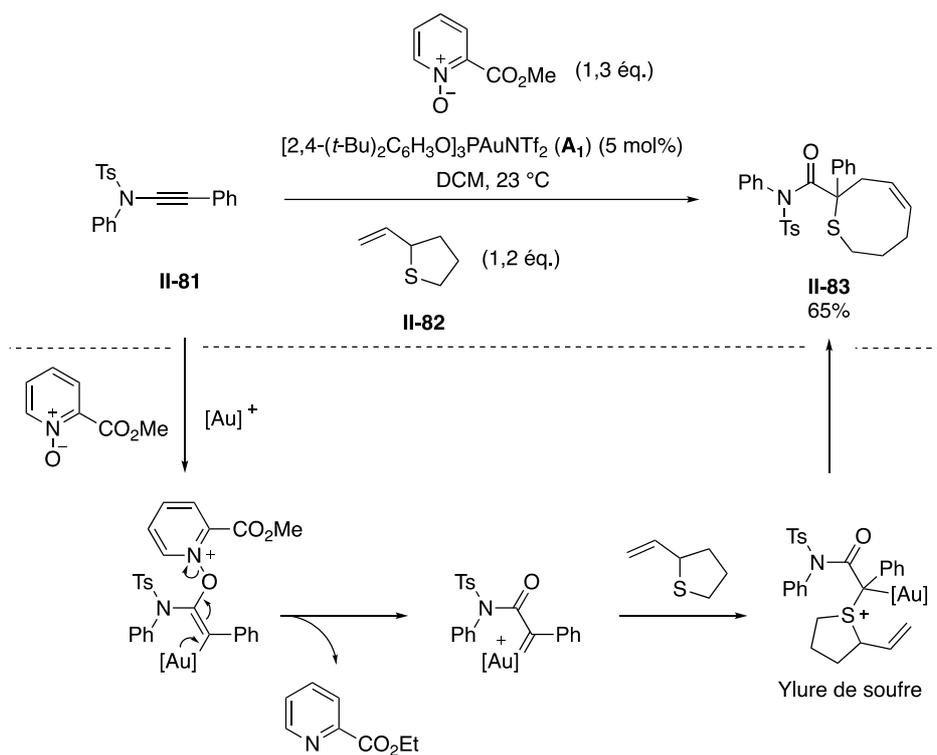


Schéma 75

Cette méthode a été également utilisée en version intramoléculaire quelques années plus tard, à partir d'ynamides **II-84**, permettant la synthèse d'une variété de thiomorpholin-3-ones **II-85** (Schéma 76).⁷⁶

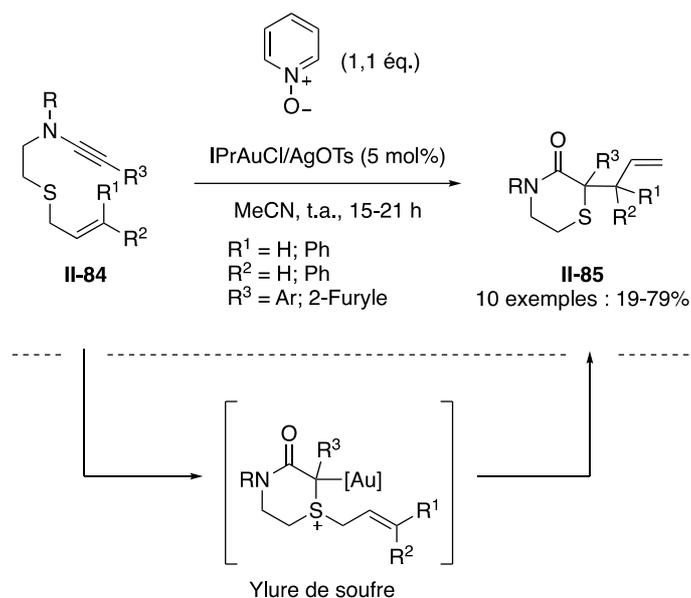


Schéma 76

⁷⁶ Baker, T.; Davies, P. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (31–32), 5201–5204.

Enfin, l'utilisation de sulfoxydes dans ces réactions de catalyse à l'or employant un oxydant de type 3,5-dichloropyridine *N*-oxyde a permis de développer des réactions de cyclopropanation oxydante à partir d'allyl alcynyl sulfoxydes **II-86**, pour la synthèse de tetrahydrothiophènes *S*-oxyde fusionnés à des cyclopropanes **II-87** (Schéma 77).⁷⁷

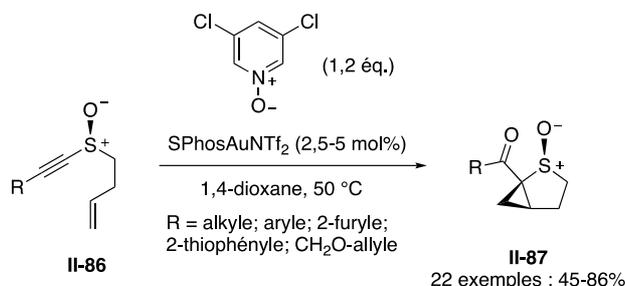
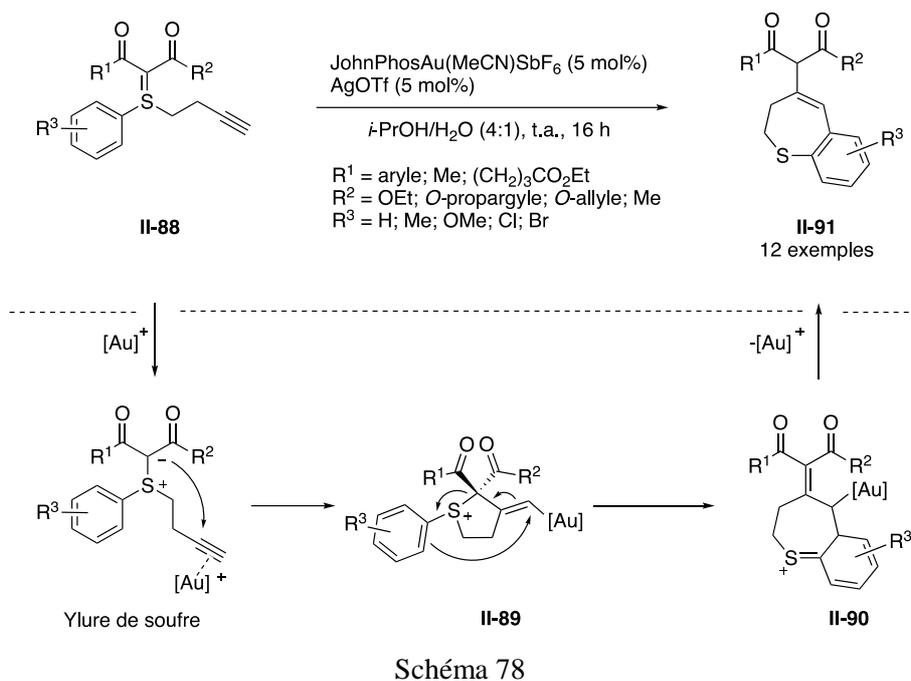


Schéma 77

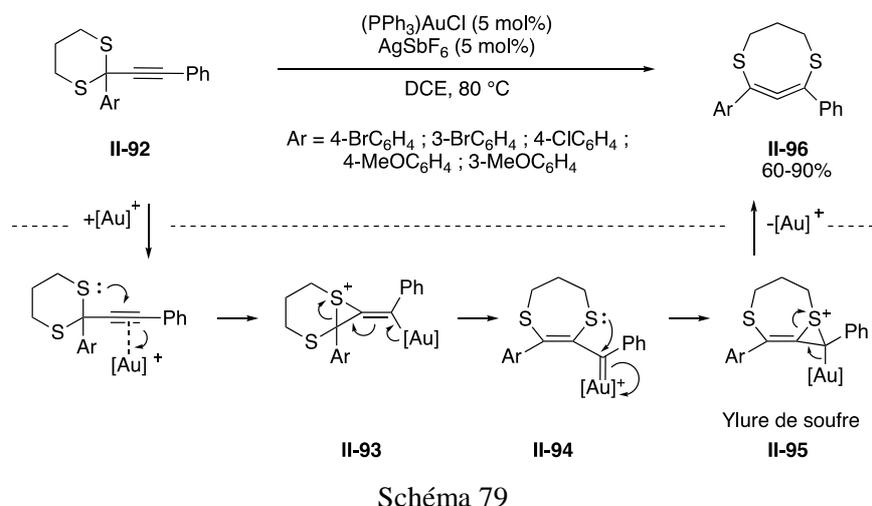
Maulide et coll. ont également utilisé les propriétés des ylures de soufre dans des réactions auro-catalysées, leur permettant la synthèse de divers composés cycliques. Ils ont notamment publié une méthode de synthèse de dihydrobenzothiazépines **II-91** à partir d'ylures de soufre **II-88** par des cycloisomérisations catalysées par le complexe d'Echavarren (JohnPhosAu(MeCN)SbF₆, Schéma 78).⁷⁸ Dans cette réaction, le carbanion de l'ylure attaque la triple liaison activée, menant à la cyclisation 5-*exo*-dig fournissant l'intermédiaire **II-89**. L'attaque intramoléculaire du groupement aryle porté par le soufre sur le carbone adjacent à l'or permet de générer l'intermédiaire *S*-hétérocyclique à 7 chaînons **II-90**, qui après protodéauration fournit le produit **II-91**.

⁷⁷ Barrett, M. J.; Khan, G. F.; Davies, P. W.; Grainger, R. S. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (42), 5733–5736.

⁷⁸ Knittl-Frank, C.; Saridakis, I.; Stephens, T.; Gomes, R.; Neuhaus, J.; Misale, A.; Oost, R.; Oppedisano, A.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26 (48), 10972–10975.



Wang et coll. ont décrit le premier exemple de synthèse d'allènes cycliques à 8 chaînons 1,3-bisthio-substitués **II-96** grâce à une réaction catalysée à l'or (I) permettant une extension de cycle, par un réarrangement de 1,3-dithiane propargyliques **II-92** (Schéma 79).⁷⁹ Dans cette réaction, l'un des atomes de soufre du dithiocétal attaque la triple liaison activée par le complexe d'or. La délocalisation d'un doublet électronique de l'or permet de réarranger l'intermédiaire thiirane **II-93** en formant l'espèce or-carbène **II-94**. Ce dernier est alors attaqué par l'atome de soufre le plus proche pour former l'ylure de sulfonium **II-95** et conduire après déauration et extension du cycle dithiépine au produit final dithiocine **II-96**.



⁷⁹ Zhao, X.; Zhong, Z.; Peng, L.; Zhang, W.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2009**, (18), 2535.

1.3. Conclusion

Comme nous avons pu voir dans ce rappel bibliographique, quelques méthodes de synthèse permettent d'accéder à des hétérocycles soufrés, la plupart à 5 ou 6 chaînons, par formation de liaison C-S catalysée à l'or. Les stratégies sont basées principalement soit sur la carbothiolation d'une triple liaison (via formation d'un intermédiaire sulfonium), soit sur des réactions impliquant un ylure de soufre intermédiaire. Seulement deux publications décrivent la synthèse d'hétérocycles soufrés à 7 et 8 chaînons (**II-91** et **II-96**), via une extension de cycle impliquant un ylure de sulfonium.

Suite à cette analyse de la littérature nous avons envisagé une stratégie pour la synthèse d'hétérocycles soufrés de taille moyenne (7 et/ou 8 chaînons) par carbothiolation intramoléculaire d'une triple liaison, catalysée à l'or.

2. Travaux réalisés sur la carbothiolation catalysées à l'or pour la synthèse d'hétérocycles N,S de taille moyenne

2.1. Objectif

Le Chapitre II est consacré au développement de réactions de carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or pour la synthèse d'hétérocycles soufrés et azotés de taille moyenne. Cette stratégie n'a jamais été employée pour des cyclisations menant à des hétérocycles de cette taille. Nous avons choisi d'utiliser comme précurseurs pour ces réactions des 1,3-aminothioéthers portant sur les atomes d'azote et soufre des substituants adaptés à la carbothiolation auro-catalysée. En fonction de la régiosélectivité de la cyclisation, 7-*exo-dig* ou 8-*endo-dig*, deux classes d'hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne pourraient être obtenues (Schéma 80).

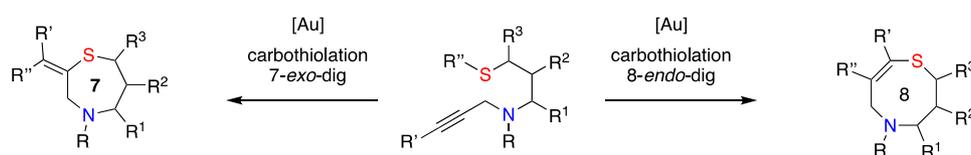


Schéma 80 : Carbothiolation auro-catalysée menant à des hétérocycles N,S à 7 et/ou 8 chaînons

2.2. Synthèse des 1,3-aminothioéthers S-allyl-N-propargylés

Pour synthétiser les précurseurs portant un ou deux substituants propargyle sur l'atome d'azote et un substituant de type allylique sur l'atome de soufre, nous avons utilisé une séquence réactionnelle similaire à celle décrite auparavant pour les précurseurs de N-arylation, c'est à dire à partir des thiazolin-2-ones. Les intermédiaires clés sont présentés dans le schéma 81 :

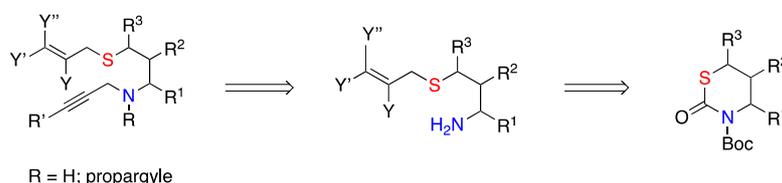
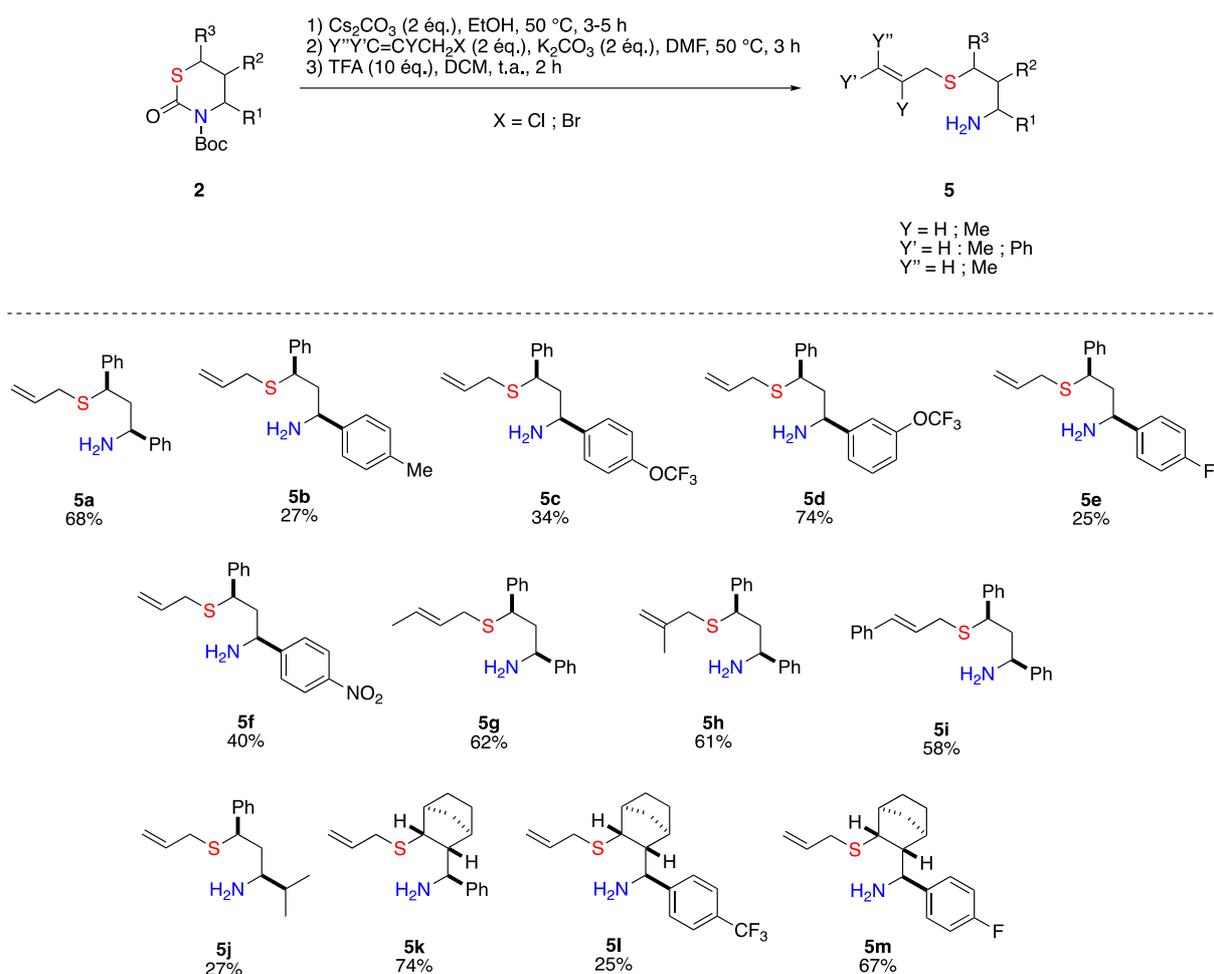


Schéma 81 : Stratégie de synthèse des précurseurs 1,3-aminothioéthers S-allyl-N,N-dipropargylés

Séquence ouverture/S-alkylation/déprotection de 1,3-thiazin-2-ones

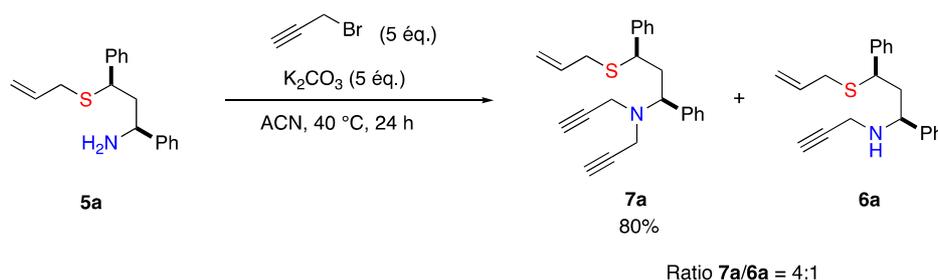
Une série de *N*-Boc-1,3-thiazin-2-ones **2** décrites précédemment a été utilisée afin de préparer les précurseurs utilisés dans cette deuxième partie. La séquence ouverture/S-alkylation/déprotection (I.2.2.2 p.38) a été appliquée sur ces composés, en utilisant différents halogénures d'allyle pour l'étape de *S*-alkylation. Les conditions réactionnelles utilisées pour cette séquence, ainsi que la variété de produits obtenus sont présentées dans le schéma 82 :

Schéma 82 : Synthèse des 1,3-aminothioéthers **5**

Les substrats diarylés **5a-i** préparés possèdent différents substituants sur les motifs aromatiques. Il a été également possible d'obtenir les dérivés *S*-crotyle, *S*-méthallyle et *S*-cinnamyle **5g-i**. Le composé **5j** préparé porte un groupement alkyle sur le carbone adjacent à l'atome d'azote. Enfin, trois structures comportant le motif norbornane (**5k-m**) ont été obtenues. Nous avons pu par la suite engager ces précurseurs dans l'étape suivante de dipropargylation.

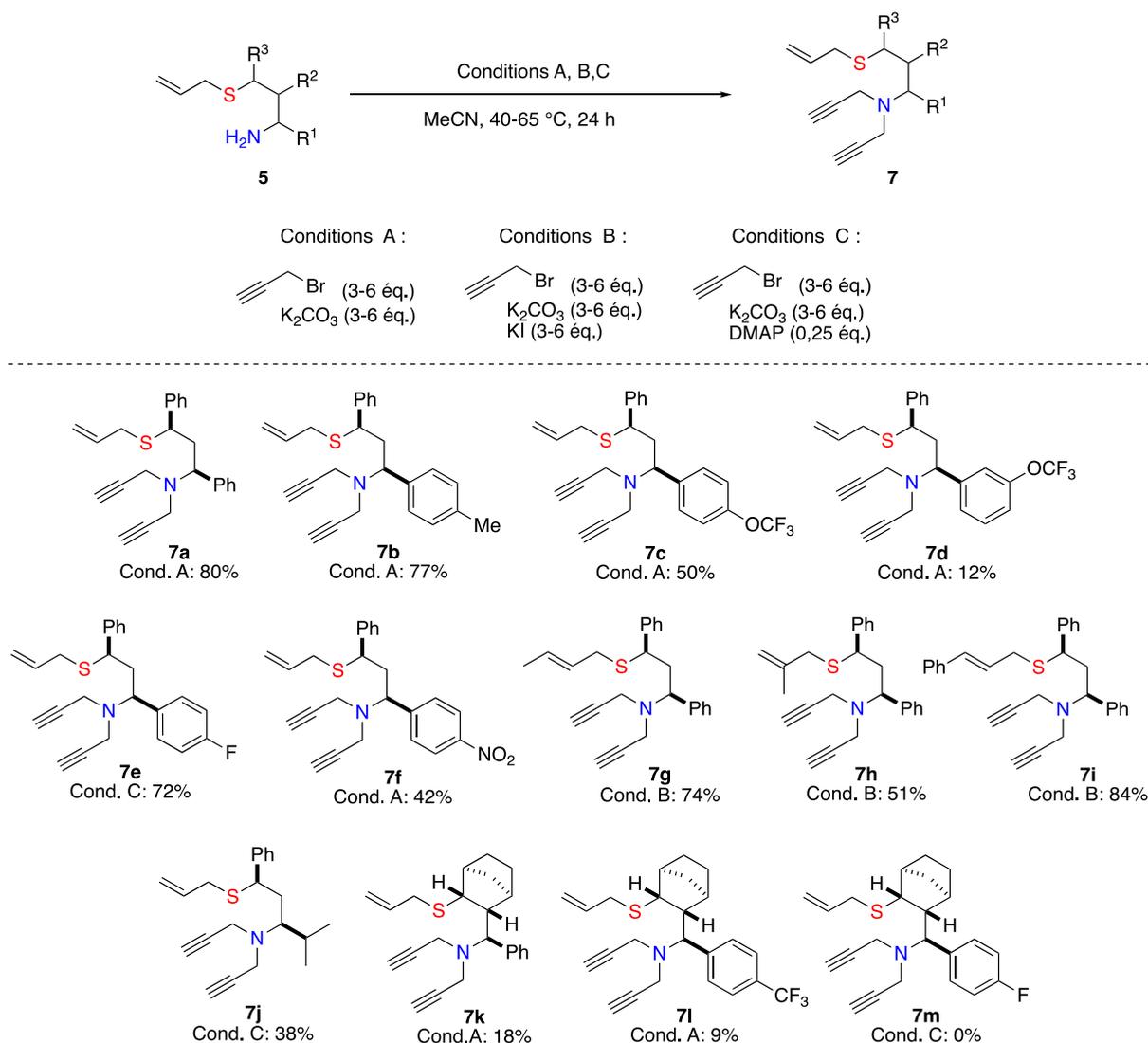
Propargylation des 1,3-aminothioéthers S-allylés

Par la suite, nous avons choisi de dialkyler la fonction amine primaire des composés **5** afin d'obtenir des 1,3-aminothioéthers *S*-allyl-*N,N*-dipropargylés **7**. Nous nous sommes appuyés sur des synthèses de composés *N,N*-dipropargylés décrites dans la littérature, et dont les conditions emploient 2 équivalents de bromure de propargyle et 3 équivalents de carbonate de potassium dans le DMF, à température ambiante pendant 3 heures.⁸⁰ Dans un premier temps, nous avons tenté de réaliser la dipropargylation sur le composé **5a** pour la synthèse de **7a**. Contrairement à nos attentes, cette réaction a été particulièrement difficile, et le produit de monoalkylation **6a** a également été obtenu dans des proportions non négligeables. D'autres conditions ont été testées, et le meilleur résultat a été obtenu en utilisant 5 équivalents de bromure d'allyle et de carbonate de potassium, dans l'acétonitrile, à 40 °C, pendant 24 heures. Dans ces conditions réactionnelles nous avons obtenu un mélange de produits **7a/6a** avec un ratio de 4:1 déterminé par RMN ¹H, cependant nous avons réussi à isoler le produit **7a** souhaité avec un rendement de 80% (Schéma 83).

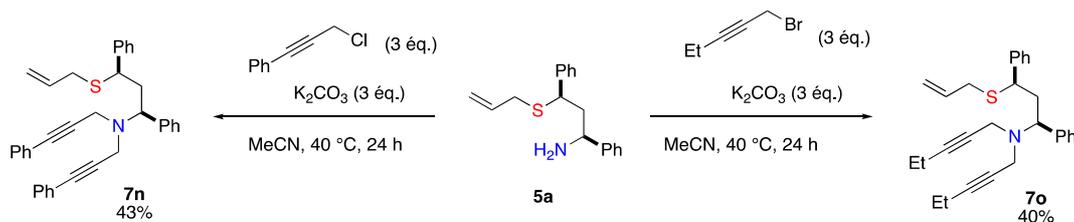
Schéma 83 : Dipropargylation de **5a** pour la formation de **7a**

Ensuite, nous avons voulu utiliser ces conditions pour la synthèse d'autres précurseurs dipropargylés **7**. Malheureusement, elles n'ont pas été optimales dans tous les cas. Nous avons donc dû modifier ces conditions afin d'obtenir de meilleurs rendements (conditions A-C, Schéma 84). Les structures des 1,3-aminothioéthers **7** ainsi que les rendements associés à leur synthèse sont présentés dans le schéma 84.

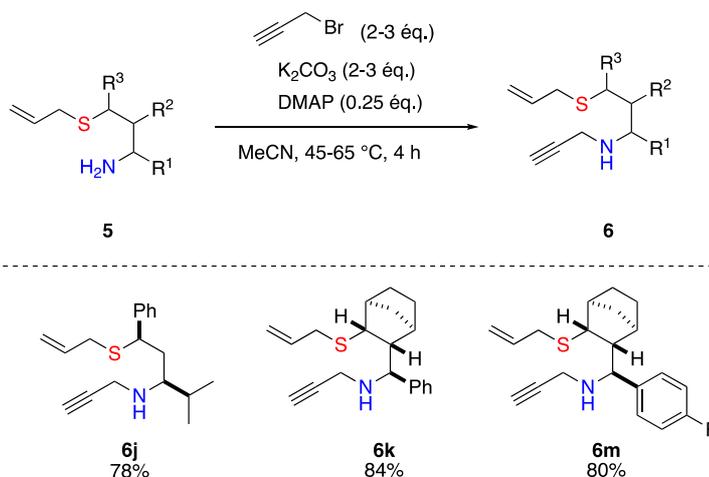
⁸⁰ Magné, V.; Marinetti, A.; Gandon, V.; Voituriez, A.; Guinchard, X. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359 (22), 4036–4042.


 Schéma 84 : 1,3-aminothioéthers **7** synthétisées à partir de **5**

Les composés diarylés **7a-i** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (42 à 84%), excepté le produit **7d** obtenu avec un rendement faible (12%), probablement à cause de l'encombrement du groupement *mé*ta-trifluorométhoxy proche de l'azote. Le composé **7j** comportant un groupement isopropyle, ainsi que les deux dérivés portant le motif norbornane **7k** et **7l** ont également été obtenus avec des rendements faibles. Le composé **7m** a été observé en RMN ¹H du brut mais nous n'avons pas pu l'isoler pur. A partir de **5a** nous avons aussi synthétisé deux composés **7n** (43%) et **7o** (40%), portant respectivement des substituants phényle ou éthyle sur les triples liaisons de l'amine dipropargylique (Schéma 85).


 Schéma 85 : Synthèse de **7n** et **7o** à partir de **5a**

Les limitations rencontrées lors de ces dipropargylations peuvent être expliquées par le fait que la seconde *N*-propargylation est difficile dans les cas où l'encombrement stérique dû au substituant en α de l'atome d'azote est important. Dans ces cas, le composé majoritairement formé est le produit de monoalkylation. Nous avons tiré avantage de ce problème de réactivité et isolé les produits de monoalkylation dans le but de les engager également dans les réactions de carbothiolation intramoléculaire catalysées à l'or. Pour ce faire, les conditions d'alkylation ont été modifiées et trois produits monopropargylés **6j**, **6k** et **6m** ont été obtenus avec de bons rendements (schéma 86).


 Schéma 86 : Synthèse des aminothioéthers monopropargylés **6j**, **6k** et **6m**

Avec l'ensemble de ces précurseurs en main, nous avons démarré l'étude de la carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or.

2.3. Carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or

2.3.1. Optimisation des conditions

Dans un premier temps, nous avons engagé le substrat **7a** dans des conditions de catalyse à l'or afin d'observer la nature du produit de cyclisation formé. Deux produits peuvent être formés en fonction de la régiosélectivité de la carbothiolation, le produit de cyclisation 7-*exo*-dig (thiazépine **8a**) et le produit de cyclisation 8-*endo*-dig (thiazocine **9a**) (Schéma 87). Les premiers essais ont été réalisés en présence du complexe d'or (I) cationique [JohnPhosAu(MeCN)SbF₆] à 60 °C pendant une nuit dans le 1,2-dichloroéthane. Dans ces conditions, le substrat a été partiellement converti en **8a** qui a été isolé avec un rendement de 14%. Nous n'avons pas observé la formation du produit **9a**, en revanche, nous avons détecté des traces d'un produit secondaire **10a**. Des analyses par RMN ont permis de déterminer la structure ainsi que la stéréochimie relative de ce composé, comportant un pont méthylène situé du même côté que les protons des centres stéréogènes.

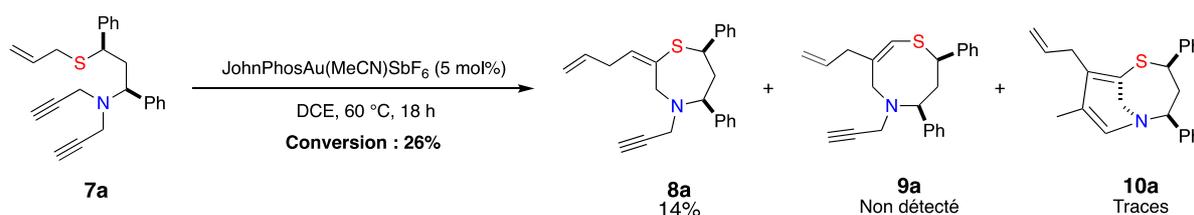
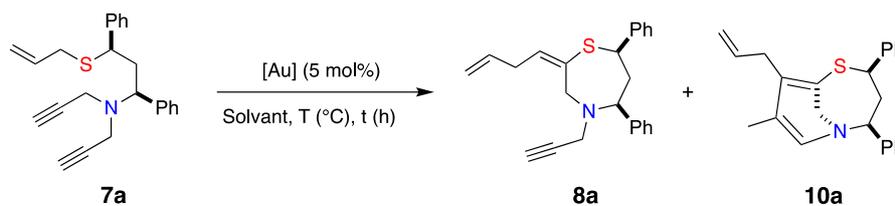


Schéma 87 : Essai préliminaire de carbothiolation intramoléculaire

A la suite de ce premier résultat, nous avons tenté d'établir les meilleures conditions possibles pour l'obtention de la thiazépine **8a**, en examinant si certaines d'entre elles conduisent à la formation de la thiazocine **9a**. Pour ce faire nous avons réalisé plusieurs expériences en faisant varier les différents paramètres de la réaction tels que le complexe d'or et le solvant, la température et le temps de réaction, et les éventuels additifs. Si le produit **9a** n'a été détecté dans aucune de ces expériences, des traces de **10a** ont été détectées dans certaines d'entre elles. Les résultats de ces expériences sont regroupés dans le tableau 3 et les différents catalyseurs d'or utilisés sont illustrés dans la figure 18.



Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Solvant	T (°C)	t (h)	Ratio 7a/8a/10a (rdt [%])
1	[JohnPhos]Au(MeCN)SbF ₆ (5 mol%)	DCE	60	18	1/0.35/traces
2	[JohnPhos]Au(MeCN)SbF ₆ (5 mol%)	DCE	90	18	1/0.35/traces
3	[JohnPhos]Au(MeCN)SbF ₆ (5 mol%)	DMF	90	18	1/0/0
4	[CyJohnPhos]Au(MeCN)SbF ₆ (5 mol%)	DCE	60	18	1/0.7/traces
5	PicAuCl ₂ (5 mol%)	DCE	60	18	1/0.8/0
6	PicAuCl ₂ (5 mol%)	Dioxane	60	18	1/0.4/0
7	PicAuCl ₂ (5 mol%)	Toluene	60	18	1/0.2/0
8	PicAuCl ₂ (5 mol%)	THF	60	18	1/0.4/0
9	PicAuCl ₂ (5 mol%)	iPrOH	60	18	1/0.1/0
10	IPrAuCl/AgSbF₆ (5/5 mol%)	DCE	60	4	0/1(87)/traces
11	MesAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DCE	60	4	1/0.7/0
12	(2,4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₃ O) ₃ PAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DCE	60	4	1/0.3/0
13	Gagosz catalyst: (PPh ₃)AuNTf ₂ (5 mol%)	DCE	60	4	1/0.4/0
14	IPrAuCl (5 mol%)	DCE	60	4	1/0/0
15	AgSbF ₆ (5 mol%)	DCE	60	4	1/0/0

Tableau 3 : Optimisation de la carbodithiation intramoléculaire catalysée à l'or

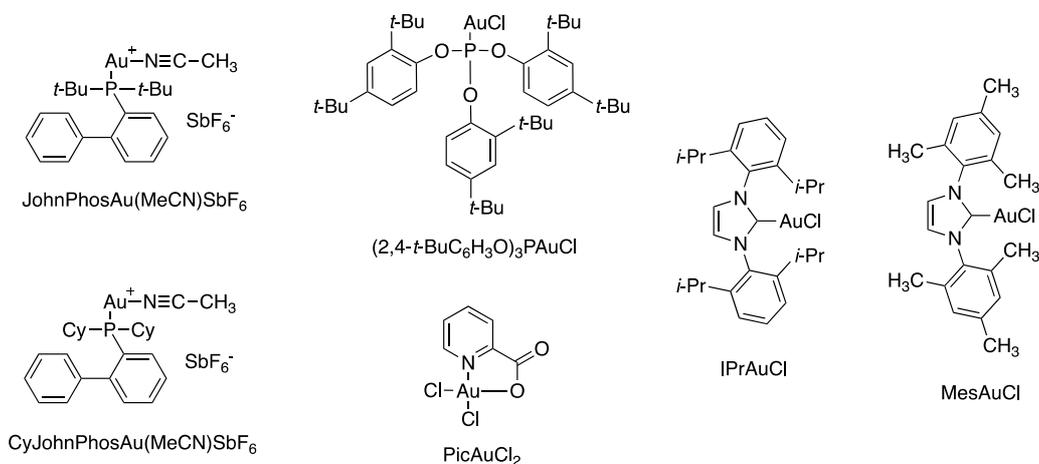


Figure 18 : Catalyseurs d'or utilisés pour l'optimisation de la carbodithiation intramoléculaire

Dans la plupart des cas, la conversion du substrat **7a** n'a pas été complète. Cependant, nous avons pu mesurer le ratio **7a/8a/10a** par RMN ^1H du brut réactionnel. Nous avons choisi comme point de départ les premières conditions menant à la formation du composé **8a** pour l'optimisation des conditions réactionnelles (Tableau 3, entrée 1). La température de réaction a été augmentée pour tenter de convertir complètement le substrat de départ (Tableau 3, entrée 1 vs entrée 2). Cependant, ce changement n'a pas eu l'effet escompté, puisque la conversion est restée inchangée. Le DMF, solvant très polaire, a ensuite été utilisé mais s'est avéré inefficace puisque le substrat n'est pas converti dans ces conditions (Tableau 3, entrée 2 vs entrée 3). Par la suite, nous avons donc voulu examiner l'effet d'un ligand phosphine différent. Nous avons alors utilisé le complexe [CyJohnPhos]Au(MeCN)SbF₆, portant des groupements cyclohexyle à la place des groupements *t*-butyle du complexe d'Echavarren (Tableau 3, entrée 1 vs entrée 4). La conversion a pu être augmentée, mais est restée inférieure à 50%. L'emploi du complexe d'or (III), PicAuCl₂, a permis d'obtenir une conversion sensiblement plus élevée (Tableau 3, entrée 4 vs entrée 5), mais toujours insuffisante. Nous avons constaté une chute de la conversion avec l'utilisation d'autres solvants, tels que le toluène, le 1,4-dioxane, et le THF (Tableau 3, entrée 5 vs entrées 6 à 8). Un solvant polaire protique a également été utilisé, mais a été totalement inefficace (Tableau 3, entrée 9). Par la suite, nous nous sommes tournés vers le complexe IPrAuCl/AgSbF₆, comportant un ligand de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC) encombré. Ce dernier a permis de convertir totalement le précurseur **7a** et d'obtenir le produit **8a** avec un très bon rendement isolé de 87%. Malgré ce résultat très satisfaisant, nous avons voulu tout de même tester d'autres complexes. Nous avons utilisé un autre complexe comportant un ligand NHC, moins encombré. Malheureusement, la conversion a de nouveau été incomplète (Tableau 3, entrée 10 vs entrée 11). L'emploi d'un complexe contenant un ligand phosphite a donné des résultats peu convaincants, semblables à celui du complexe d'Echavarren (Tableau 3, entrée 1 vs entrée 12). Enfin, le complexe de Gagosz (PPh₃AuNTf₂), contenant un contre-anion différent a été testé (Tableau 3, entrée 13), mais encore une fois la conversion n'a pas été très bonne. Pour finir, nous avons réalisé deux expériences de contrôle dans lesquelles nous avons employé respectivement le complexe IPrAuCl sans sel d'argent (Tableau 3, entrée 14) et le sel d'argent AgSbF₆ sans catalyseur d'or (Tableau 3, entrée 15). A l'issue de ces expériences, le substrat de départ a été complètement restitué, ce qui suggère qu'il est nécessaire de former le complexe cationique IPrAuSbF₆ pour la formation de **8a**. Il est à noter que dans toutes les expériences réalisées, la réaction a été totalement régiosélective, puisqu'aucune trace du produit **9a** n'a été détectée.

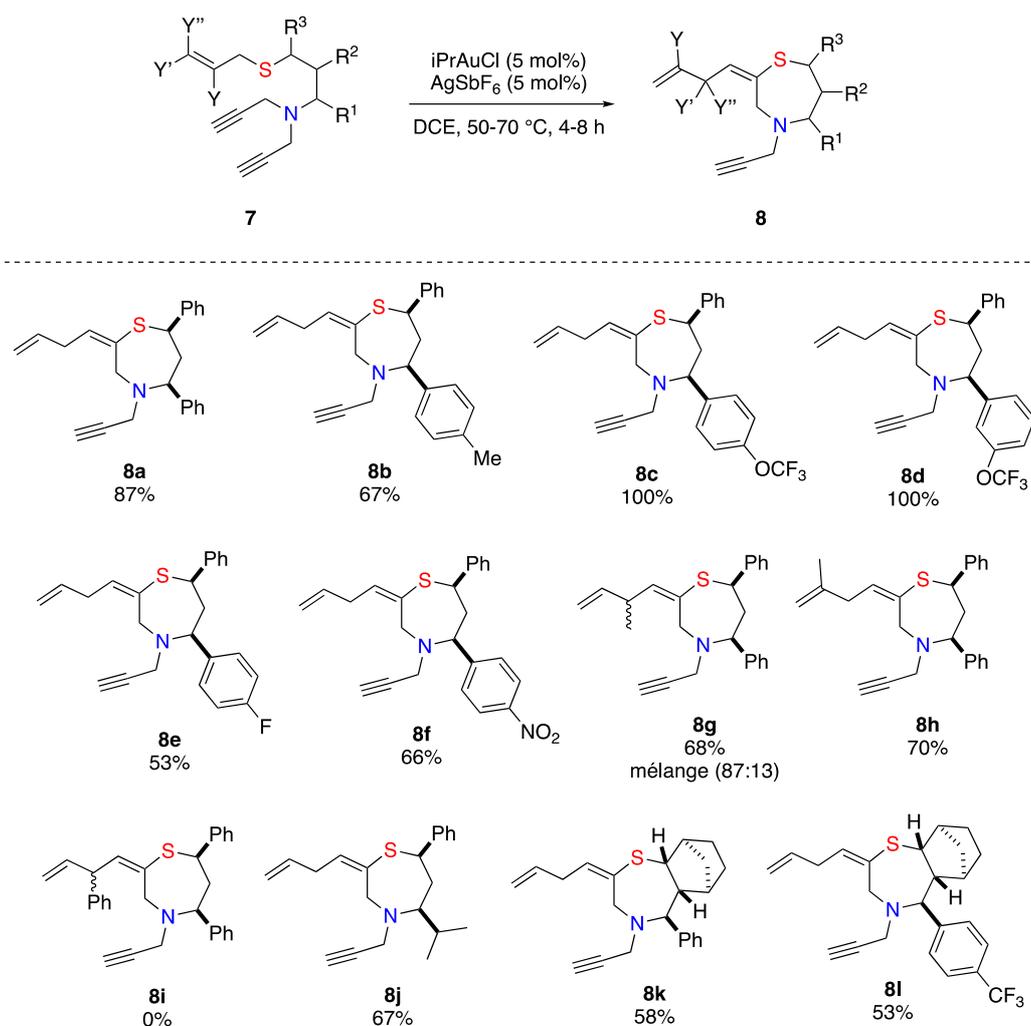
Le composé **8a** a pu être cristallisé, et sa structure a pu être observé par diffraction des rayons X (Figure 19). Cette analyse a ainsi permis de confirmer la structure déterminée par RMN.



Figure 19 : Structure cristallographique de **8a** analysée par diffraction des rayons X

2.3.2. *Étendue de la réaction*

Avec les conditions optimisées en main, nous avons pu étudier l'étendue de la réaction à partir des différents substrats **7** préparés. Les structures des thiazépines **8** obtenues et les rendements associés à leur synthèse sont présentées dans le schéma 88.

Schéma 88 : Étendue de la carbothiolation 7-*exo*-dig

Dans un premier temps, nous avons engagé dans la carbothiolation auro-catalysée les précurseurs diarylés portant des substituants divers sur le noyau aromatique proche de l'atome d'azote (**8b-8f**). La réaction a été efficace sur le substrat comportant le groupement électrodonneur *p*-méthyle, menant à **8b** avec un rendement de 67%. L'atome de fluor en position *para* a été également toléré, bien que le rendement ait été moins élevé pour la formation de **8e**, obtenu à hauteur de 53%. Les thiazépines portant un groupement trifluorométhoxy en

positions *para* (**8c**) et *mé*ta (**8d**) ont été obtenues avec des rendements quantitatifs. Ce résultat constitue un point positif compte tenu des propriétés reconnues de ce motif et son introduction de plus en plus fréquente dans les composés à potentiel thérapeutique.⁸¹ Enfin dans cette série, une thiazépine contenant un groupement *para*-nitrophényle **8f** a été obtenue avec un rendement de 66%, permettant de conclure que la réaction est efficace aussi sur les substrats diarylés comportant des groupements électroattracteurs. Nous avons également appliqué la carbothiolation sur les précurseurs comportant des groupements alkyles. Elle a permis d'obtenir la thiazépine **8j**, comportant un isopropyle sur le carbone adjacent à l'atome d'azote, avec un rendement de 67%. Les thiazépines comportant le motif norbornane et substituées par un phényle (**8k**) ou par un *para*-trifluorométhylphényle (**8l**) ont été obtenues avec des rendements similaires, respectivement de 58% et 53%. Nous avons voulu ensuite tester la réaction sur les substrats portant des allyles substitués. Le précurseur **7g** contenant le groupement crotyle a permis d'obtenir la thiazépine **8g** avec un rendement de 68% et sous la forme de deux diastéréoisomères de ratio 87/13. La structure obtenue a permis d'affirmer que dans ce cas, la migration [1,3] a lieu avec inversion de l'allyle, comme le démontre la position du groupement méthyle sur le produit final **8g**. Le produit **8h**, issu du précurseur comportant le groupement méthallyle, a été obtenu avec un rendement de 70%. La thiazépine **8i** portant le groupe *S*-cinnamyle n'a pas été obtenue malgré une conversion totale et aucun produit n'a pu être identifié dans le brut réactionnel.

Les précurseurs **7n** et **7o** portant un alcyne disubstitué et placés dans les conditions catalytiques ont, quant à eux, été retrouvés intacts. Ils constituent une limitation de la réaction (Schéma 89).



Schéma 89 : Tentatives de carbothiolation sur les précurseurs **7n** et **7o**

⁸¹ Li, Y.; Yang, Y.; Xin, J.; Tang, P. *Nat Commun* **2020**, *11* (1), 755.

Par la suite, nous avons testé les conditions de la réaction sur les précurseurs monopropargylés **6e**, **6j** et **6m** afin d'étudier la faisabilité de la carbothiolation sur des amines secondaires. Les résultats obtenus sont présentés dans le schéma 90.

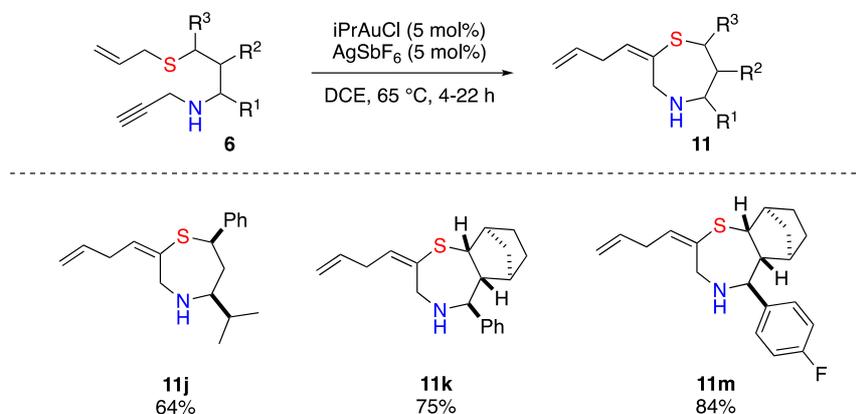
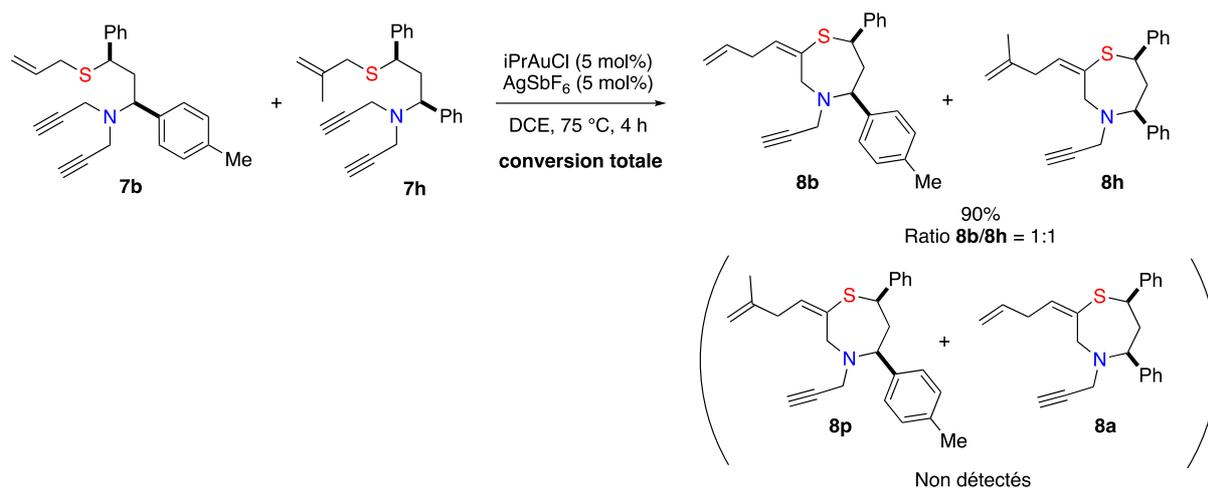


Schéma 90 : Synthèse des thiazépines **11** à partir des précurseurs monopropargylés **6**

Les trois thiazépines **11j**, **11k** et **11m** ont été obtenues avec de très bons rendements. Ces résultats ont montré que la réaction de carbothiolation intramoléculaire employée est compatible avec les amines secondaires utilisées.

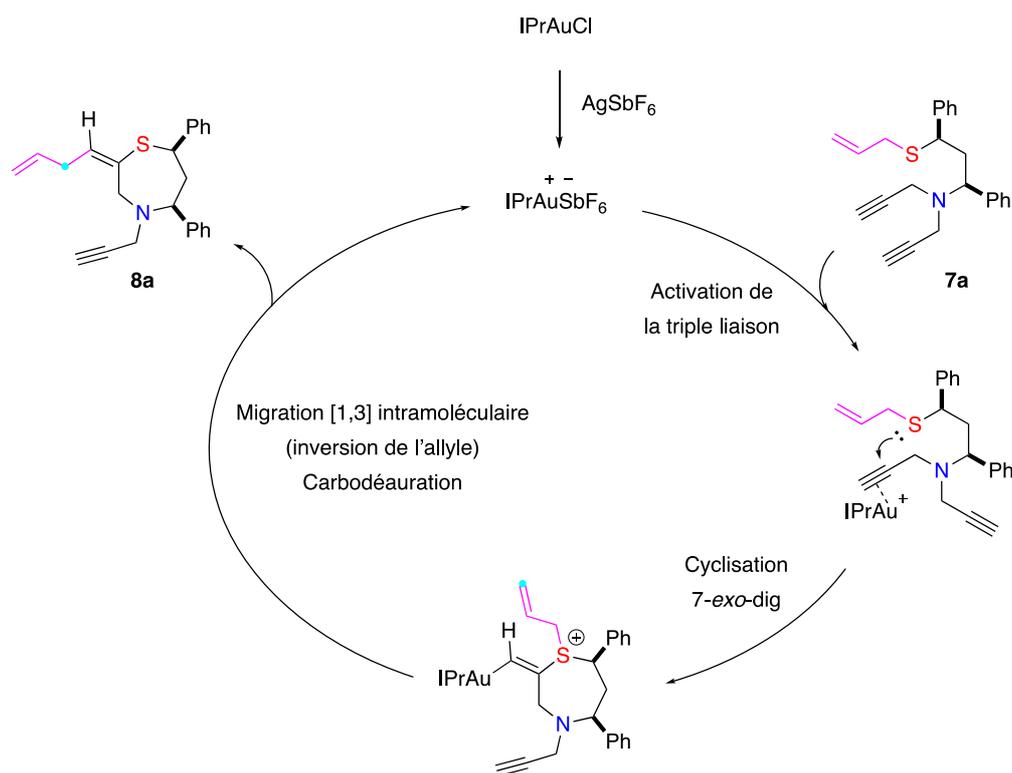
2.3.3. Mécanisme de la réaction

Finalement, nous avons réalisé une expérience croisée, dans le but de déterminer si l'étape de migration est réalisée de manière inter- ou intramoléculaire. Pour réaliser cette étude mécanistique, nous avons utilisé un mélange équimolaire des précurseurs **7b** et **7h**, et nous l'avons soumis aux conditions de carbothiolation auro-catalysée (Schéma 91).


 Schéma 91 : Expérience croisée à partir de **7b** et **7h**

A l'issue de l'expérience, l'analyse RMN 1H du brut réactionnel a révélé une conversion totale des deux précurseurs, et la présence de deux produits distincts et identifiés comme étant les thiazépines **8b** et **8h**, obtenues avec un ratio de 1:1. Aucun autre signal pouvant appartenir à des produits de croisement n'a été observé. L'analyse par spectrométrie de masse a confirmé ce résultat puisqu'une seule masse correspondante à celle des deux thiazépines **8b** et **8h** a été détectée. Aucune masse appartenant aux thiazépines **8p** et **8a** n'a été observé. Cette expérience de réactions croisées a ainsi montré que le processus de migration [1,3] est de nature exclusivement intramoléculaire. Ce résultat associé à celui conduisant à l'inversion de la chaîne crotyle (produit **8g**) montre aussi que la migration de l'allyle de l'atome de soufre vers l'atome de carbone a lieu *via* un réarrangement sigmatropique [3,3].

Nous pouvons ainsi proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction (Schéma 92).

Schéma 92 : Mécanisme réactionnel de la carbothiolation 7-*exo-dig* catalysée à l'or

Dans ce mécanisme réactionnel, l'espèce catalytique active IPrAuSbF₆ est formée à partir du complexe IPrAuCl et de AgSbF₆. Elle permet l'activation d'une des triples liaisons du précurseur **7**, l'attaque du soufre par une cyclisation 7-*exo-dig* peut ainsi avoir lieu formant la nouvelle liaison C-S. Une migration-1,3 intramoléculaire du groupement allylique porté par le soufre avec inversion a ensuite lieu, entraînant la carbodéauration et la formation de la thiazépine **8**.

Au cours des expériences effectuées, le produit secondaire (**10a**) a été obtenu et a pu être isolé et caractérisé (cf tableau 3). Sa structure originale nous a poussé d'examiner sa formation lors d'une étude plus approfondie qui sera décrite dans la partie suivante.

2.4. Cycloisomérisation de thiazépines *N*-propargyliques catalysée à l'or

Les substrats dipropargylés **7** choisis pour la réaction de carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or ont permis de synthétiser une variété de thiazépines *N*-propargyliques **8**. Au cours de l'optimisation des conditions réactionnelles, un produit secondaire **10a** obtenu à l'état de traces a été isolé et caractérisé par analyses RMN ¹H et ¹³C

(cf. Tableau 3). Le mécanisme que nous proposons pour la formation de ce composé, correspond à un mécanisme de type cycloisomérisation d'ényne-1,6 rencontré dans certaines réactions catalysées à l'or (Schéma 93).

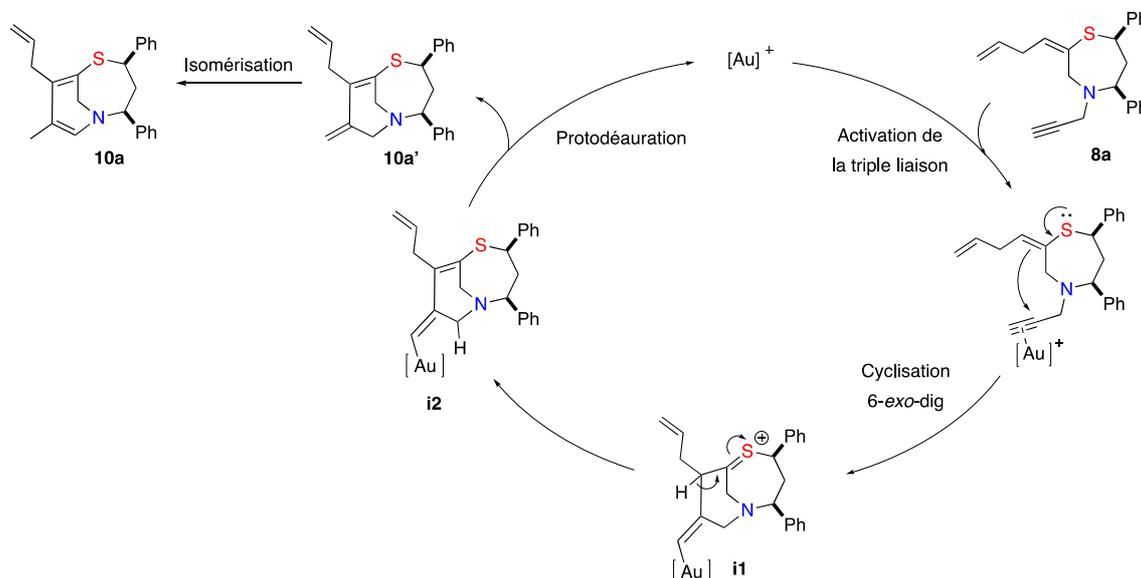


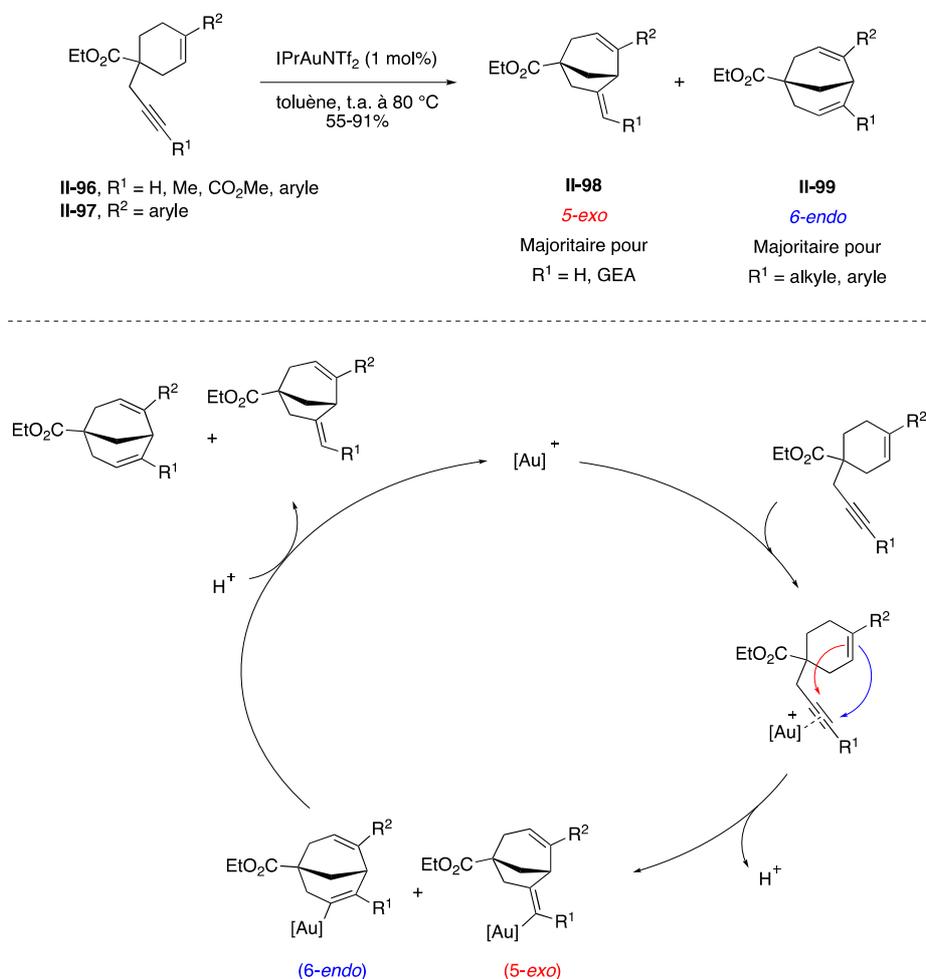
Schéma 93 : Mécanisme proposé pour la formation du composé **10a**

Dans ce mécanisme le catalyseur d'or permet dans un premier temps l'activation de la triple liaison du groupement *N*-propargyle. L'assistance d'un doublet électronique de l'atome de soufre permet alors à la double liaison exocyclique d'attaquer la triple liaison activée, via une cyclisation 6-*exo*-dig et former l'intermédiaire sulfénium **i1**. A partir de ce dernier, une β-élimination conduit à l'intermédiaire **i2**. La protodéauration subséquente permet alors de fermer le cycle catalytique, en libérant le produit **10a'** qui, après isomérisation de la double liaison exocyclique de l'hétérocycle azoté à 6 chaînons en endocyclique (plus stable), conduit au produit **10a**.

Les réactions de cycloisomérisation peuvent se définir de manière générale comme des réarrangements de substrats polyinsaturés par lesquels de nouvelles liaisons carbone-carbone sont formées. La perte d'un degré d'insaturation a lieu à l'issue du processus, ainsi que la formation d'un composé cyclique, sans ajout ou perte d'atome.⁸² De nombreuses revues concernent les cycloisomérisations d'énynes-1,6, permettant la formation de nombreuses

⁸² Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (14), 4884.

structures variées.⁸³ Le mécanisme de cycloisomérisation que nous avons proposé pour la formation du produit **10a** a été inspiré par des travaux réalisés par Michelet et coll. dans lesquelles une cycloisomérisation d'énynes-1,6 **II-96** et **II-97** a conduit à des structures bicycliques pontés **II-98** et **II-99**, par des processus 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig (Schéma 94).⁸⁴



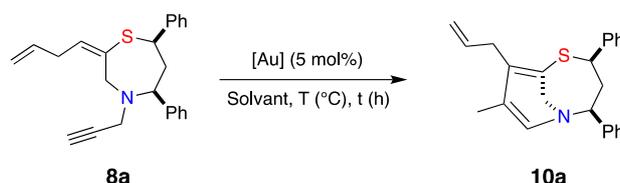
Dans cette réaction, le catalyseur d'or active la triple liaison, pouvant être attaquée par la double liaison nucléophile, par voie 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig. Une perte de proton peut alors mener aux intermédiaires d'or vinyliques, en fonction du processus *exo/endo* qui a lieu. L'étape finale de protodéauration permet alors d'obtenir **II-98** et/ou **II-99**. A partir de R = H, cette cycloisomérisation a permis d'obtenir majoritairement le produit **II-98**, issu de la cyclisation 5-

⁸³ (a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 3326–3350. (b) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (3), 902–912.

⁸⁴ Davenel, V.; Nisole, C.; Fontaine-Vive, F.; Fourquez, J.-M.; Chollet, A.-M.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (19), 12657–12669.

exo-dig et comportant une double liaison exocyclique, similaire à la structure que nous avons obtenue.

Le premier objectif a été de développer des conditions réactionnelles permettant la synthèse de **10a** à partir de **8a**, en se basant sur les conditions utilisées lors de l'optimisation de la carbothiolation (cf Tableau 3) et en s'inspirant de conditions décrites dans la littérature.⁸⁵ Les résultats des expériences réalisées sont présentés dans le tableau 4, et les catalyseurs d'or utilisés sont illustrés dans la figure 20.



Entrée	Catalyseur	Solvant	Additif	T (°C)	t (h)	Ratio 8a/10a (rdt 10a [%])
1	[JohnPhos]Au(MeCN)SbF ₆ (5 mol%)	DCE	-	90	18	1/1
2	IPrAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DCE	-	90	18	1/1
3	IprAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	Toluène	-	90	18	1/0
4	IprAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DMF	-	90	18	1/0
5	IprAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	<i>i</i> -PrOH	-	90	18	Conversion partielle, produit non identifié
6	IprAuCl/AgSbF₆ (5/5 mol%)	DCE	-	120	18	0/1 (12)
7	IprAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DCE	APTS (0,2 éq.)	90	18	dégradation
8	IprAuCl/AgSbF ₆ (5/5 mol%)	DCE	AcOH (3 éq.)	90	18	1/1.3
9	IprAuCl/AgNTf ₂ (5/5 mol%)	DCE	-	90	96	1/3
10	Me₄-<i>t</i>-BuXPhosAuCl/AgSbF₆ (5/5 mol%)	DCE	-	90	18	0/1 (64)
11	XphosAuNTf₂ (5 mol%)	DCE	-	90	18	0/1 (60)

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation de **10a**

⁸⁵ Zhang, L.; Wang, Y.; Yao, Z.-J.; Wang, S.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (41), 13290–13300.

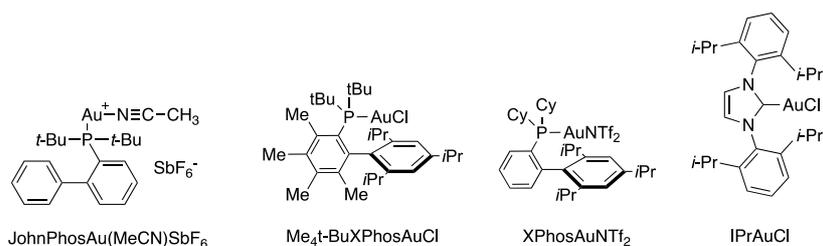
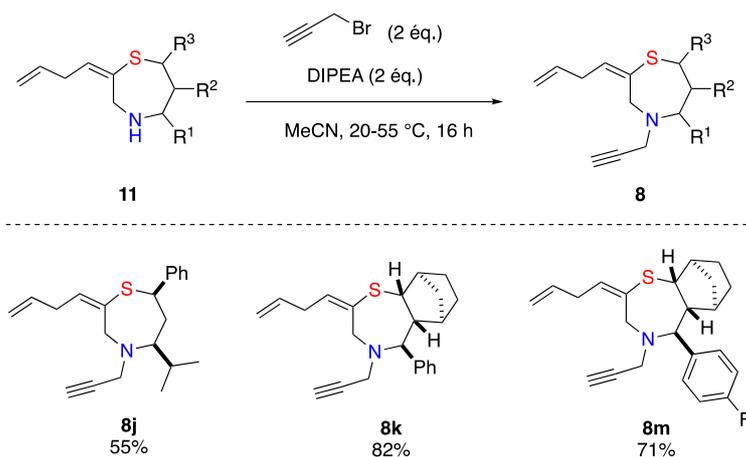


Figure 20 : Catalyseurs d'or utilisés pour l'optimisation de la cycloisomérisation

A l'issue de chaque expérience réalisée, nous avons analysé le brut réactionnel par RMN ^1H afin de déterminer le ratio **8a/10a** obtenu, sans isoler le produit souhaité dans les cas où la conversion du précurseur n'a pas été totale. Les premières conditions testées ont employé le complexe d'Echavarren dans le DCE (Tableau 4, entrée 1), puisque ce sont celles qui ont permis d'observer initialement la formation du composé **10a**. Nous avons réalisé cette expérience à 90 °C et pendant 18 h, car il nous est apparu que cette réaction de cycloisomérisation nécessite une température plus élevée et un temps plus long que la réaction de carbothiolation. Dans ces conditions, le substrat n'a cependant été converti que de moitié avec un ratio **8a/10a** de 1 :1. Malgré ce résultat encourageant, nous avons utilisé l'autre complexe d'or ayant permis la formation de **10a** (IPrAuCl/AgSbF₆), en conservant les conditions de solvant, de température et de temps de réaction (Tableau 4, entrée 2). Cette expérience n'a malheureusement pas permis d'obtenir un meilleur résultat puisque la conversion de **8a** en **10a** a également été limitée à 50%. Nous avons décidé de conserver le complexe utilisé, en faisant varier la nature du solvant. Le toluène et le DMF ont été utilisés, mais ces derniers se sont avérés totalement inefficaces puisque seul le substrat de départ a été observé dans le brut réactionnel au bout de 18 h (Tableau 4, entrée 3 et 4). L'isopropanol a également été utilisé, et dans ces conditions, le substrat a été partiellement converti (Tableau 4, entrée 5). Un produit semble avoir été formé, mais ce dernier n'a pas pu être identifié par RMN ^1H . Par la suite, nous avons décidé d'utiliser les conditions les plus satisfaisantes obtenues jusqu'alors, en augmentant la température de réaction à 120 °C pour tenter d'améliorer la conversion (Tableau 4, entrée 2 vs entrée 6). Cette expérience a permis de convertir totalement **8a**. En revanche, le produit **10a** n'a été isolé qu'à hauteur de 12%. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel a révélé de nombreux signaux laissant penser à une dégradation du précurseur ou du produit formé, dû à la forte température appliquée. Nous avons donc décidé de conserver une température de 90 °C afin d'éviter ce problème. Différents acides de Brønsted ont également été utilisés comme additifs. Dans un premier temps, l'acide *para*-toluène sulfonique a été utilisé en quantité catalytique (Tableau 4, entrée 7). La réaction n'a cependant pas permis d'obtenir le produit **10a**, ni de récupérer le substrat de départ **8a**. Un

mélange complexe a été obtenu, probablement dû à une dégradation dans ces conditions. Nous avons par la suite utilisé 3 équivalents d'acide acétique. L'utilisation de cet acide plus faible a permis de convertir le produit (ratio **8a/10a** = 1:1,3), mais sans grande amélioration (Tableau 4, entrée 8 vs entrée 2). Un changement de contre-anion de l'espèce d'or cationique employée a ensuite été étudié, grâce à l'utilisation du sel d'argent AgNTf₂ (Tableau 4, entrée 9). Dans ces conditions, le produit **10a** a été obtenu avec un ratio **8a/10a** de 1:3. Il est néanmoins difficile d'en déduire que l'amélioration de la conversion du substrat est due au changement de contre-anion puisque le temps de réaction a été prolongé. Enfin, nous avons tenté d'utiliser d'autres complexes d'or contenant des phosphines similaires au catalyseur d'Echavarren. Notre choix s'est porté sur le complexe contenant une phosphine très encombrée, le Me₄-*t*-BuXPhosAuCl, mis en présence de AgSbF₆ (Tableau 4, entrée 10). Le résultat obtenu a été très satisfaisant, puisque le précurseur a été complètement converti dans ces conditions, et **10a** a été isolé avec un rendement de 64%. Pour finir, le complexe XPhosAuNTf₂, a également permis une conversion totale du substrat en produit **10a**, isolé avec un rendement de 60% (Tableau 4, entrée 11). Finalement, les conditions de l'entrée 10 du tableau 4 ont été celles sélectionnées pour l'étude de l'étendue de cette cycloisomérisation.

Les faibles rendements obtenus lors de l'étape de dipropargylation de certains aminothioéthers **5** (e.g. **5j,k,m**, cf. schéma 84) ont empêché d'obtenir des quantités suffisantes de thiazépines correspondantes après la carbothiolation, ce qui a limité leur utilisation dans l'étape suivante de cycloisomérisation. Pour contourner ce problème, nous avons tenté de réaliser une réaction de *N*-propargylation sur les thiazépines **11j**, **11k** et **11m**, permettant ainsi d'accéder aux précurseurs **8j**, **8k** et **8m** nécessaires à la réaction de cycloisomérisation avec de meilleurs résultats. Les conditions de réaction et les produits obtenus par cette stratégie sont présentés dans le schéma 95.

Schéma 95 : Synthèse de thiazépines **8** par propargylation de thiazépines **11**

En utilisant 2 équivalents de bromure de propargyle et de *N,N*-diisopropyléthylamine, les thiazépines **8** ont été obtenues avec des rendements satisfaisants. Le produit **8j** a été obtenu à hauteur de 55% et les thiazépines **8k** et **8m**, fusionnées au motif norbornane, ont été quant à elles obtenues avec de meilleurs rendements, respectivement de 82% et 71%. Il est à noter que la thiazépine **8m** n'avait pas été synthétisée précédemment, car nous n'avions pas pu obtenir le précurseur **7m** par dipropargylation de **5m** (cf. schéma 84). Cette stratégie s'avère donc efficace pour la préparation de thiazépines *N*-propargyliques **8**, dans les cas où leur synthèse par dipropargylation/carbothiolation à partir des précurseur **5** s'avère difficile.

Les six thiazépines *N*-propargyliques **8** synthétisées ont ainsi été engagées dans la réaction de cycloisomérisation. En utilisant les conditions réactionnelles de cycloisomérisation développées pour **10a**, nous avons pu obtenir les thiazépines bicycliques **10** correspondantes avec des rendements moyens à très bons (Schéma 96). Les produits diarylés **10b**, **10d** et **10f** ont été obtenus avec des rendements compris entre 32 et 60%. Le composé **10j** comportant le groupement isopropyle sur le carbone stéréogène adjacent à l'atome d'azote a été obtenu avec un très bon rendement de 88%. Enfin, le produit **10m** de structure tricyclique, a été isolé avec un rendement de 33%, ce qui montre que la cycloisomérisation peut être réalisée aussi sur les dérivés du norbornène.

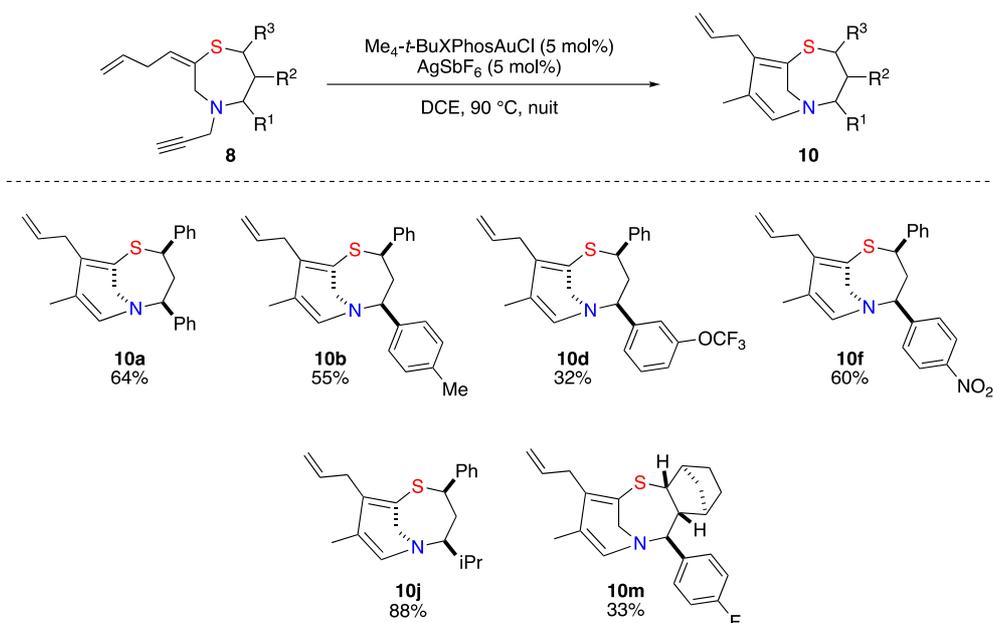


Schéma 96 : Étendue de la cycloisomérisation catalysée à l'or

Actuellement cette étude est en cours, d'autres expériences doivent encore être menées pour compléter cette série et caractériser tous les produits. Nous espérons également obtenir des cristaux afin de confirmer la structure et la stéréochimie particulière de ce type de composés.

2.5. Conclusion

Dans cette deuxième partie des travaux de thèse, nous avons l'étudié une réaction de carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or appliquée à la synthèse d'hétérocycles-*N,S* de taille moyenne. Ce type de réaction avait été décrite jusqu'à présent qu'en série d'hétérocycles à 5 ou 6 chaînons. Dans notre cas elle a été totalement régiosélective (7-*exo*-dig versus 8-*endo*-dig) et a permis la synthèse d'une famille de thiazépines portant deux ou trois centres stéréogènes sur le cycle à 7 chaînons. Le meilleur système catalytique a été le $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$. Des expériences menées ont mis en évidence le caractère intramoléculaire de la migration-1,3, qui est opéré avec inversion du groupement allyle. Les thiazépines *N*-propargyliques obtenues ont pu être engagées dans un second processus catalysé à l'or (en utilisant le système catalytique $\text{Me}_4\text{-}t\text{-BuXPhosAuCl}/\text{AgSbF}_6$) permettant *via* une cycloisomérisation d'accéder à des structures polycycliques pontées originales.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles méthodologies pour accéder à des hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne, par des réactions de cyclisation intramoléculaire métallo-catalysées à partir de précurseurs communs.

Une première étude a porté sur la synthèse d'hétérocycles (*N,S*) à 8 chaînons, par une réaction catalysée au cuivre (I). A partir de 1,3-aminothioéthers chiraux racémiques comportant un iodobenzène connecté à l'atome de soufre, une *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée a été développée, permettant la synthèse de 17 benzothiazocines comportant deux ou trois centres stéréogènes (Schéma 96). Deux séries de conditions réactionnelles ont été utilisées, et ont conduit aux produits souhaités. Dans la première, la base inorganique K_3PO_4 et le ligand *L*-proline ont été employés. Dans certains cas, la formation d'un produit de déiodation du substrat a été observée dans ces conditions. Nous avons ensuite employé le TBPM, une base organique ionique. Dans ces conditions, l'utilisation d'un ligand n'a pas été nécessaire, et la formation du produit de déiodation a pu être évitée, ce qui a eu pour conséquence l'obtention de meilleurs rendements. Une épimérisation partielle a été observée dans certains cas. Nous avons pu déterminer que le TBPM est responsable de cette épimérisation, ayant lieu sur le centre stéréogène adjacent à l'atome de soufre. Par la suite, la méthode a pu être réalisée en version asymétrique sur un exemple. Nous avons pu montrer que lors de la séquence de transformation de la thiazin-2-one non racémique en benzothiazocine, le ratio énantiomérique a été conservé.

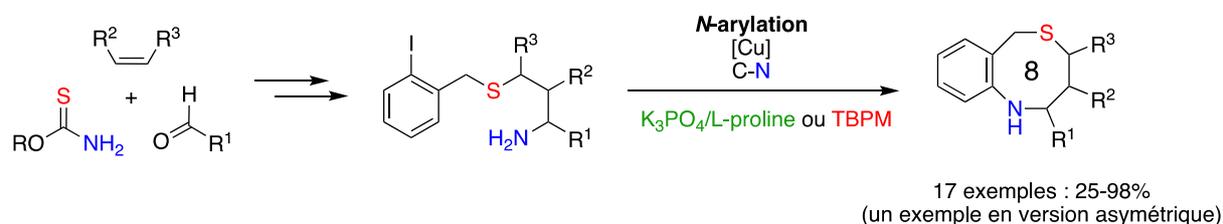


Schéma 96 : *N*-arylation intramoléculaire cupro-catalysée

Une seconde étude a porté sur une réaction de carbothiolation intramoléculaire catalysée à l'or, appliquée pour la première fois à la synthèse d'hétérocycles de taille moyenne. Les 1,3-aminothioéthers synthétisés pour cette réaction ont comporté un substituant allyle sur l'atome de soufre et un ou deux propargyle sur l'atome d'azote. A partir de ces substrats, une cyclisation 7-*exo*-dig, suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3], a permis d'accéder à une nouvelle famille de 14 thiazépines (Schéma 97).

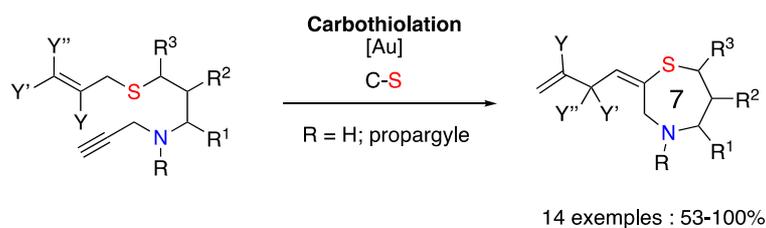


Schéma 97 : Carbothiolation intramoléculaire auro-catalysée

Par la suite, un second processus catalysé à l'or a été développé à partir des thiazépines *N*-propargyliques synthétisées. Il s'agit d'une cycloisomérisation d'énynes-1,6 totalement régiosélective qui a permis d'accéder à des structures polycycliques pontées originales (Schéma 98).

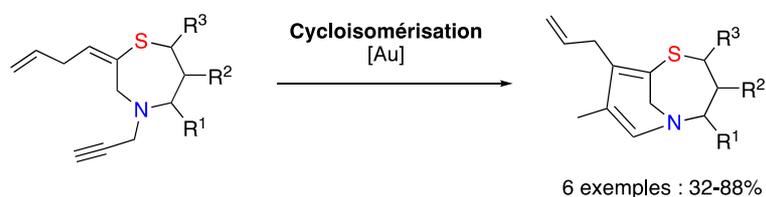


Schéma 98 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée à l'or

En perspective, il est envisagé dans un premier temps de compléter l'étendue de cette cycloisomérisation d'énynes-1,6. Il est également envisagé de développer des conditions permettant de réaliser les deux processus catalysés à l'or (carbothiolation et cycloisomérisation) en tandem, directement à partir des 1,3-aminothioéthers dipropargyliques. Les deux réactions pourront être effectuées en version asymétrique à partir d'aminothioéthers énantiométriques.

Les composés synthétisés seront introduits dans la chimiothèque du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, pour déterminer s'ils possèdent une activité biologique. En complément, des tests de solubilité et de stabilité chimique et enzymatique seront faits sur certains d'entre eux, afin d'obtenir des informations sur leur profil métabolique.

Experimental Section

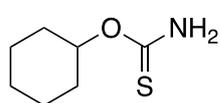
Generalities

Reagents and dry solvents were obtained from commercial sources and used without further purification. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F254 plates and was visualized under UV light and revealed with KMnO₄ stain. Crude products were purified by flash column chromatography on Merck silica gel Si 60 (40-63 μm) or by using a CombiFlash Rf (Teledyne Isco) system. NMR spectra were recorded at 400 or 500 MHz for ¹H, at 100 or 125 MHz for ¹³C, and at 376 MHz for ¹⁹F. Chemical shifts (δ) were reported in ppm relative to residual solvent. Coupling constants (J) were reported in hertz (Hz). Assignments of ¹H and ¹³C signal were made by DEPT, COSY, HSQC, HMBC, and NOESY-2D experiments. The following abbreviations were adopted in reporting NMR data: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), broad signal (bs), doublet of doublets (dd), doublet of doublet of doublets (ddd), doublet of triplets (dt), doublet of quartets (dq), triplet of doublets (td), triplet of triplets (tt), quartet of triplets (qt) or multiplet (m). HRMS were performed with a Q-TOF analyzer using electrospray ionization (ESI). Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. High-performance liquid chromatography (HPLC) separation of the enantioenriched **1b*** was achieved using a chromatograph constructed with the following components: a Waters 2795 pump, a Waters 996 photodiode array detector and Empower Software. The following column has been used: Chiralpak® IB, a 3,5-dimethylphenylcarbamate derivative of cellulose, immobilized on 5 μm silica gel.

Experimental section related to Chapter I

Synthesis of starting material and precursors

Synthesis of *O*-cyclohexyl carbamothioate



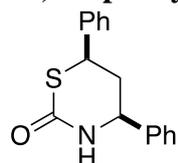
To a stirred suspension of sodium hydride (3.3 g, 130 mmol) in THF (150 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of cyclohexanol (10.0 g, 100 mmol) in THF (50 mL). After 1 hour at r.t., carbon disulfide (7.8 mL, 130 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 hour at r.t. then iodomethane (8.1 mL, 130 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight then concentrated in vacuum. In a sealed vial, the crude material was diluted in ethanol (12 mL) then aqueous ammonia solution (20 mL) was added. The reaction mixture was heated at 80 °C overnight, cooled to room temperature. Water (15 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by trituration in pentane to afford *O*-cyclohexyl carbamothioate (12.6 g, 125.6 mmol, 79%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (bs, 1H, NH₂), 6.06 (bs, 1H, NH₂), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.56 – 1.51 (m, 1H), 1.49 – 1.32 (m, 4H), 1.27 – 1.20 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.8, 80.3, 31.4, 25.3, 23.7.

Synthesis of 1,3-thiazin-2-ones **1**

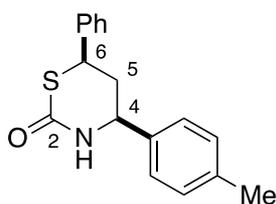
General Procedure (following a modified published procedure⁸⁶): In a heavy wall pressure vessel were added successively the *O*-cyclohexyl carbamothioate (1.2 equiv, 7.54 mmol), the aldehyde (1 equiv, 6.28 mmol), and the alkene (1.2 equiv, 7.54 mmol). After addition of 1,2-dichloroethane (2 mL), the mixture was stirred and BF₃.OEt₂ (2 equiv, 1.7 mL, 13.77 mmol) was added dropwise. The vessel was then sealed and heated in a 150°C oil bath for 10 min. The reaction mixture was cooled at room temperature and treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 80 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The crude product was obtained as a mixture of *cis/trans* stereoisomers **1** and **1'**. The major stereoisomer **1** could be isolated by trituration in pentane or by column chromatography.

4,6-diphenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1a**)

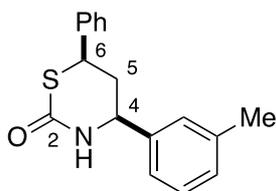


Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1200 mg, 7.54 mmol), benzaldehyde (667 mg, 6.28 mmol), and styrene (785 mg, 7.54 mmol). The product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1a** and **1a'** (1540 mg, 5.72 mmol, 91%, dr 87:13) as a white amorphous solid. NMR spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

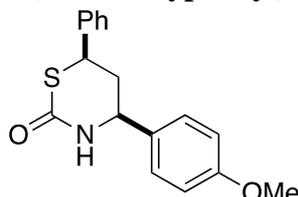
⁸⁶ Peudru, F.; Le Cavalier, F.; Lohier, J.-F.; M. Gulea, M.; Reboul, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5710–5713.

6-phenyl-4-(p-tolyl)-1,3-thiazinan-2-one (1b)

Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (800 mg, 5.02 mmol), p-tolualdehyde (503 mg, 4.19 mmol), and styrene (523 mg, 5.02 mmol). The crude containing **1b** and **1b'** (dr 85:15) was purified by trituration in pentane followed by precipitation in DCM/pentane to afford **1b** (560 mg, 1.98 mmol, 47%) as a white amorphous solid and a mixture of **1b** and **1b'** (330 mg, 1.17 mmol, 28%, dr 64:36) as a white amorphous solid. **1b (major)**: TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.22$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.23 (m, 7H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.89 (bs, 1H, NH), 4.73 (dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.66 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H, H-6), 2.46 (ddt, $J = 13.9, 3.2, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.39 – 2.28 (m, 4H, H-5, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.9 (C-2), 139.0, 138.7, 137.8, 129.9 (2C), 129.0 (2C), 128.4, 127.5 (2C), 126.2 (2C), 58.4 (C-4), 47.1 (C-6), 41.1 (C-5), 21.1 (CH_3).

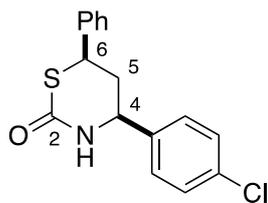
6-phenyl-4-(m-tolyl)-1,3-thiazinan-2-one (1c)

Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (800 mg, 5.02 mmol), m-tolualdehyde (503 mg, 4.19 mmol), and styrene (523 mg, 5.02 mmol). The crude containing **1c** and **1c'** (dr: 83/17) was purified by trituration in pentane followed by precipitation in DCM/pentane to afford **1c** (50 mg, 0.18 mmol, 4%) as a white amorphous solid and a mixture of **1c** and **1c'** (800 mg, 2.82 mmol, 68%, dr 80:20) as a white amorphous solid. **1c (major)**: TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.22$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.23 (m, 6H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 5.99 (bs, 1H, NH), 4.72 (dd, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 1H, H-4), 4.65 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H, H-6), 2.51 – 2.41 (ddt, $J = 13.9, 3.1, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 2.39 – 2.27 (m, 4H, H-5, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.0 (C-2), 140.8, 139.1, 139.0, 129.5, 129.1, 129.0 (2C), 128.4, 127.5 (2C), 126.9, 123.4, 58.6 (C-4), 47.1 (C-6), 41.2 (C-5), 21.4 (CH_3).

4-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (1d)

Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-anisaldehyde (713 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1d** and **1d'** (473 mg, 1.58 mmol, 30%, dr 63:37) as a brown amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.17$). NMR spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

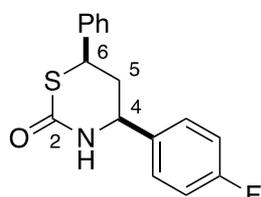
4-(4-chlorophenyl)-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (1e)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (736 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude containing **1e** and **1e'** (dr 85:15) was purified by trituration in pentane followed by precipitation in DCM/pentane to afford **1e** (740 mg, 2.44 mmol, 47%) as a white amorphous solid and a mixture of

1e and **1e'** (500 mg, 1.65 mmol, 31%, dr 63:37) as a yellow amorphous solid. **1e (major)**: TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.14). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.27 (m, 9H), 5.95 (bs, 1H, NH), 4.75 – 4.67 (m, 2H, H-4, H-6), 2.46 (ddt, J = 13.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H, H-5), 2.32 (ddd, J = 13.9, 12.2, 11.4 Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.9 (C-2), 139.3, 138.7, 134.7, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.5, 127.7 (2C), 127.5 (2C), 58.1 (C-4), 46.9 (C-6), 41.1 (C-5).

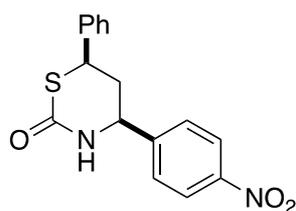
4-(4-fluorophenyl)-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1f**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-fluorobenzaldehyde (650 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1f** and **1f'** (1489 mg, 5.18 mmol, 99%, dr 85:15) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.25). **1f (major)**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.47 – 7.27 (m, 7H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.24 (bs, 1H, NH), 4.73 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.70 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.46 (dtd, J = 13.9, 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 2.32 (ddd, J = 13.9, 12.1, 11.4 Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (C-2), 162.7 (d, J = 248 Hz), 138.9, 136.6 (d, J = 3.2 Hz), 129.1 (2C), 128.5, 128.1 (d, J = 8.3 Hz, 2C), 127.5 (2C), 116.2 (d, J = 21.7 Hz, 2C), 58.0 (C-4), 46.9 (C-6), 41.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -112.6.

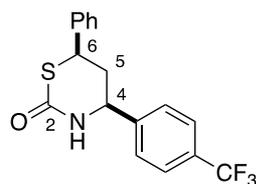
4-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1g**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (791 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1g** and **1g'** (1270 mg, 4.04 mmol, 75%, dr 90:10) as an orange amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, R_f = 0.07). NMR

spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazinan-2-one (**1h**)

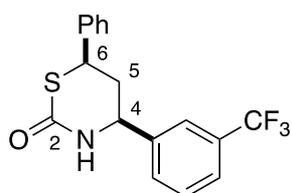


Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (911 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude product containing **1h** and **1h'** (dr 83:17) was purified by column chromatography (heptane/AcOEt 70/30) and

furnished **1h** (700 mg, 2.08 mmol, 40%) as a white amorphous solid and a mixture of **1h** and **1h'** (350 mg, 1.04 mmol, 20%, dr 49:51) as a white amorphous solid. **1h (major)**: TLC

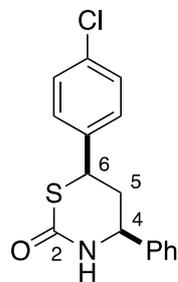
(heptane/AcOEt 60/40, $R_f = 0.39$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.28 (bs, 1H, NH), 4.80 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.75 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, H-6), 2.48 (ddt, $J = 13.9, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.33 (dt, $J = 13.9, 12.0$ Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (C-2), 144.7, 138.6, 131.1 (q, $J = 32.7$), 129.1 (2C), 128.6, 127.5 (2C), 126.8 (2C), 126.29 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 123.8 (q, $J = 272.3$ Hz), 58.3 (C-4), 46.8 (C-6), 41.1 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.7.

6-phenyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazinan-2-one (**1i**)



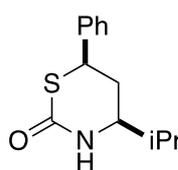
Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (911 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude containing **1i** and **1i'** (dr 84:16) was purified by trituration in pentane followed by precipitation in DCM/pentane to afford **1i** (650 mg, 1.93 mmol, 37%) as a white amorphous solid and a mixture of **1i** and **1i'** (462 mg, 1.37 mmol, 26%, dr 61:39) as a white amorphous solid. **1i (major)**: TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.17$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.39 (m, 4H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 6.49 (bs, 1H, NH), 4.68 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.63 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, H-6), 2.37 (dt, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.21 (dt, $J = 13.9, 12.0$ Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (C-2), 141.9, 138.6, 131.6 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.9, 129.8 (q, $J = 1.0$ Hz), 129.1 (2C), 128.5, 127.5 (2C), 125.6 (q, $J = 3.7$ Hz), 123.8 (q, $J = 272.5$ Hz), 123.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 58.3 (C-4), 46.8 (C-6), 41.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.6.

6-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1j**)



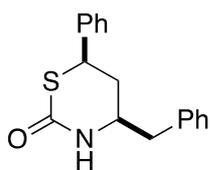
Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), benzaldehyde (555 mg, 5.23 mmol), and 4-chlorostyrene (870 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1j** and **1j'** (1555 mg, 5.13 mmol, 98%, dr 93:07) as a white amorphous solid. **1j (major)**: TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.20$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.29 (m, 9H), 6.00 (bs, 1H, NH), 4.74 – 4.67 (m, 2H, H-4, H-6), 2.46 (dt, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.31 (dt, $J = 13.9, 11.9$ Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.5 (C-2), 140.6, 137.5, 134.3, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 126.3 (2C), 58.6 (C-4), 46.4 (C-6), 41.1 (C-5).

4-isopropyl-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1k**)



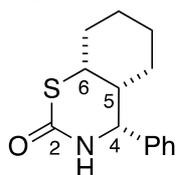
Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (700 mg, 4.40 mmol), isobutyraldehyde (264 mg, 3.66 mmol), and styrene (458 mg, 4.40 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1k** and **1k'** (680 mg, 2.89 mmol, 79%, dr 93:07) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.28$). NMR spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

4-benzyl-6-phenyl-1,3-thiazinan-2-one (**1l**)

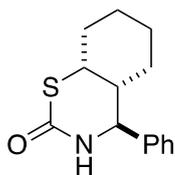


Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 2-phenylacetaldehyde (699 mg, 5.23 mmol), and styrene (654 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **11** and **11'** (390 mg, 1.38 mmol, 26%, dr 87:13) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.18$). NMR spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

4-phenyloctahydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]thiazin-2-one (**1m/1m'**)



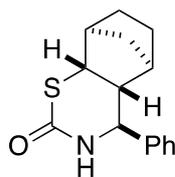
1m (cis)



1m' (trans)

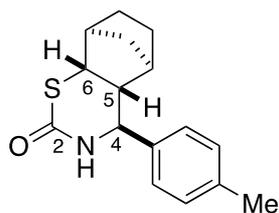
Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), benzaldehyde (555 mg, 5.23 mmol), and cyclohexene (516 mg, 6.28 mmol). The crude containing **1m** et **1m'** (dr 40:60) was purified by column chromatography (heptane/AcOEt 80/20) to afford **1m'** (210 mg, 0.85 mmol, 16%) as a white amorphous solid and a mixture of **1m** and **1m'** (599 mg, 2.42 mmol, 46%, dr 56:44) as a yellow amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 6H), 6.04 (bs, 1H, NH_{trans}), 5.77 (bs, 1H, NH_{cis}), 4.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4_{cis}), 4.54 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-4_{trans}), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_{trans}), 3.47 (q, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-6_{cis}), 2.16 – 2.09 (m, 1H, H-5_{trans}), 2.05 – 1.99 (m, 1H, H-5_{cis}), 1.94 – 1.73 (m, 7H, H_{cis/trans}), 1.73 – 1.60 (m, 4H, H_{cis/trans}), 1.54 – 1.45 (m, 2H, H_{cis/trans}), 1.43 – 1.31 (m, 1H, H_{trans}), 1.27 – 1.17 (m, 1H, H_{cis}), 1.15 – 1.03 (m, 1H, H_{cis}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C-2_{cis}), 168.3 (C-2_{trans}), 141.4, 139.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 126.5, 126.0, 62.0 (C-4_{cis}), 61.3 (C-4_{trans}), 44.4 (C-5_{cis}), 41.2 (C-6_{cis}), 40.6 (C-5_{trans}), 39.2 (C-6_{trans}), 30.1 (C_{trans}), 30.1 (C_{cis}), 26.3, 25.2, 24.8, 20.8, 19.3, 18.2.

4-phenyloctahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazin-2-one (**1n**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), benzaldehyde (555 mg, 5.23 mmol), and norbornene (591 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1n** and **1n'** (680 mg, 2.89 mmol, 79%, dr 93:07) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.28$). NMR spectra were in agreement with those of the product already described in the literature.¹

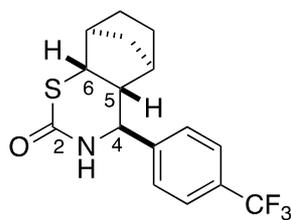
4-(*p*-tolyl)octahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazin-2-one (**1o**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), *p*-tolualdehyde (629 mg, 5.23 mmol), and norbornene (591 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1o** and **1o'** (1172 mg, 4.29 mmol, 82%, dr 92:08) as a white amorphous solid. **1o (major)**: TLC (heptane/AcOEt 80/20, $R_f = 0.13$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.22 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H, NH), 4.14 (dd, $J = 11.1, 1.4$ Hz, 1H, H-4), 3.55 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.32 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.23 (ddd,

$J = 11.1, 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 2.15 (dp, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 1.71 (tt, $J = 12.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5 (C-2), 138.6, 136.7, 129.8 (2C), 127.6 (2C), 61.1 (C-4), 54.5 (C-5), 49.3 (C-6), 43.3, 39.5, 33.6, 29.3, 28.6, 21.2.

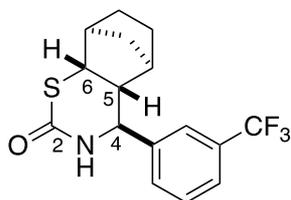
4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)octahydro-2H-5,8-methanobenzo[e][1,3]thiazin-2-one (**1p**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (911 mg, 5.23 mmol), and norbornene (591 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1p** and **1p'** (1267 mg, 3.87 mmol, 74%, dr 87:13) as a white amorphous solid. **1p (major):**

TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.28$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.55 (bs, 1H, NH), 4.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-4), 3.54 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, H-6), 2.33 – 2.30 (m, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 1H, H-5), 2.11 (dt, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.69 (tt, $J = 12.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 1.14 (ddt, $J = 12.4, 6.3, 3.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.8 (C-2), 143.4 (q, $J = 1.3$ Hz), 131.0 (q, $J = 32.8$ Hz), 128.2 (2C), 126.2 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 123.8 (q, $J = 272$ Hz), 61.0 (C-4), 54.5 (C-5), 49.2 (C-6), 43.4, 39.4, 33.7, 29.3, 28.5. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.7.

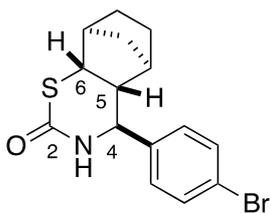
4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)octahydro-2H-5,8-methanobenzo[e][1,3]thiazin-2-one (**1q**)



Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (700 mg, 4.40 mmol), 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (638 mg, 3.66 mmol), and norbornene (414 mg, 4.40 mmol). The crude containing **1q** and **1q'** (dr 91:09) was purified by trituration in pentane followed by precipitation in DCM/pentane to afford **1q** (890 mg, 2.72 mmol,

67%) as a white amorphous solid and a mixture of **1q** and **1q'** (180 mg, 0.55 mmol, 14%, dr 50:50) as a white amorphous solid. **1q (major):** TLC (heptane/AcOEt 80/20, $R_f = 0.13$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 5.64 (bs, 1H, NH), 4.21 (dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, 1H, H-4), 3.53 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.20 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 1.69 (tt, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.52 (tt, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 140.7, 131.6 (q, $J = 32.5$ Hz), 131.1, 129.8, 125.8 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.7 (q, $J = 273$ Hz), 61.1 (C-4), 54.5 (C-5), 49.2 (C-6), 43.3, 39.4, 33.7, 29.3, 28.5. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.7.

4-(4-bromophenyl)octahydro-2H-5,8-methanobenzo[e][1,3]thiazin-2-one (**1r**)

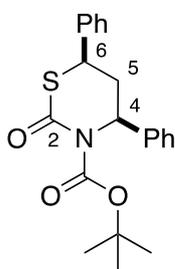


Was obtained according to the general procedure from *O*-cyclohexyl carbamothioate (1000 mg, 6.28 mmol), 4-bromobenzaldehyde (968 mg, 5.23 mmol), and norbornene (591 mg, 6.28 mmol). The crude product was purified by trituration in pentane to afford a mixture of **1r** and **1r'** (1716 mg, 5.07 mmol, 97%, dr 89:11) as a white amorphous solid. **1r (major)**: TLC (heptane/AcOEt 70/30, R_f = 0.28). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 5.67 (bs, 1H, NH), 4.12 (dd, J = 11.0, 1.3 Hz, 1H, H-4), 3.53 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-6), 2.31 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 11.2, 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-5), 2.11 (dp, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 1.70 (tt, J = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.6 (C-2), 138.6, 132.3 (2C), 129.4 (2C), 122.8, 60.8 (C-4), 54.5 (C-5), 49.2 (C-6), 43.3, 39.4, 33.7, 29.3, 28.5.

Synthesis of *N*-Boc 1,3-thiazin-2-ones **2**

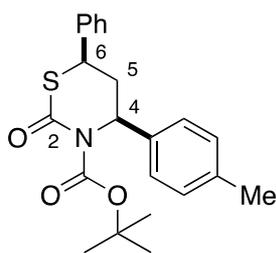
General Procedure: In a flask containing 1,3-thiazin-2-one **1** (1 equiv, 1.56 mmol) was added DMAP (0.5 equiv, 0.78 mmol). THF was then added (13 mL), followed by (Boc)₂O (1.2 equiv, 1.87 mmol), and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum, H₂O (10 mL) was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). Organic phases were washed with H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 85/15) furnished product **2**.

tert-butyl 2-oxo-4,6-diphenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (**2a**)



Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1a** and **1a'** (420 mg, 1.56 mmol, dr 87:13). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 85/15) furnished **2a** (95 mg, 0.26 mmol, 17 %) as a colorless oil and a mixture of **2a** and **2a'** (430 mg, 1.16 mmol, 74%, dr 84:16) as a white solid. **2a (major)**: TLC (heptane/AcOEt 80/20, R_f = 0.29). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.28 (m, 10H), 5.23 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.62 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H, H-6), 2.75 (ddd, J = 14.3, 5.9, 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.55 (ddd, J = 14.3, 12.1, 11.2 Hz, 1H, H-5), 1.27 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (C-2), 150.7, 142.5, 137.6, 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 127.8, 127.5 (2C), 125.8 (2C), 83.8, 61.5 (C-4), 45.7 (C-6), 43.1 (C-5), 27.6 (3C).

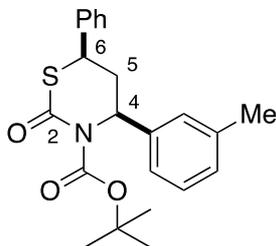
tert-butyl 2-oxo-6-phenyl-4-(*p*-tolyl)-1,3-thiazinane-3-carboxylate (**2b**)



Was obtained according to the general procedure from **1b** (520 mg, 1.84 mmol). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 85/15) furnished **2b** (570 mg, 1.49 mmol, 81%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 80/20, R_f = 0.36). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H, H-6), 2.72 (ddd, J = 14.3, 5.9, 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.54 (ddd, J = 14.3, 12.0, 11.0 Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C-2),

150.8, 139.5, 137.6, 137.5, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.5, 127.6 (2C), 125.7 (2C), 83.7, 61.2 (C-4), 45.7 (C-6), 43.1 (C-5), 27.6 (3C), 21.1.

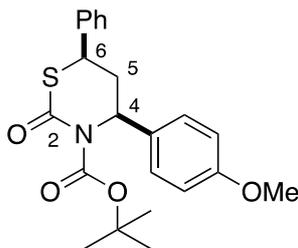
***tert*-butyl 2-oxo-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2c)**



Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1c** and **1c'** (800 mg, 2.82 mmol, dr 80:20). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 85/15) furnished **2c** (600 mg, 1.56 mmol, 55%) as a colorless oil and a mixture of **2c** and **2c'** (295 mg, 0.77 mmol, 27%, dr 40:60) as a white amorphous solid. **2c (major):** TLC (heptane/AcOEt 80/20, $R_f = 0.36$). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.29 – 7.21 (m, 5H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 1H, H-4), 4.53 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.65 (ddd, $J = 14.3, 5.7, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 2.47 (ddd, $J = 14.3, 12.0, 11.2$ Hz, 1H, H-5), 2.28 – 2.25 (m, 3H, CH_3), 1.20 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (C-2), 150.7, 142.4, 138.6, 137.6, 129.1 (2C), 128.8, 128.5 (2C), 127.5 (2C), 126.3, 122.9, 83.7, 61.6 (C-4), 45.7 (C-6), 43.1 (C-5), 27.6 (3C), 21.4.

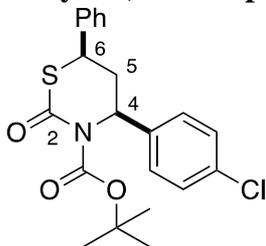
***tert*-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2d)**



Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1d** and **1d'** (464 mg, 1.55 mmol). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 85/15) furnished a mixture of **2d** and **2d'** (108 mg, 0.27 mmol, 17%, dr 90:10) as a brown oil and a mixture of **2d** and **2d'** (510 mg, 1.28 mmol, 82%, dr 60:40) as a brown oil. **2d (major):** **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.28

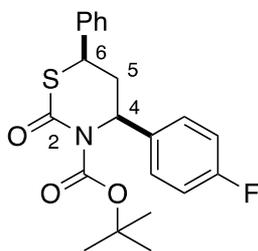
(m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 5.18 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, $J = 12.1, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 2.71 (ddd, $J = 14.3, 12.1, 11.1$ Hz, 1H, H-5), 1.29 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (C-2), 159.2, 150.9, 137.7, 134.4, 129.1 (2C), 128.5, 127.5 (2C), 127.2 (2C), 114.2 (2C), 83.7, 60.9 (C-4), 55.4 (OCH_3), 45.7 (C-6), 43.1 (C-5), 27.6 (3C).

***tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2e)**

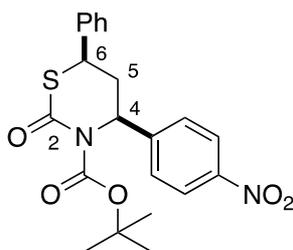


Was obtained according to the general procedure from **1e** (700 mg, 2.30 mmol). Purification by filtration on silica gel (DCM) furnished **2e** (928 mg, 2.30 mmol, 100%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 80/20, $R_f = 0.20$). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.14 (m, 9H), 5.17 (dd, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H, H-4), 4.52 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (ddd, $J = 14.3, 6.3, 2.3$ Hz, 1H, H-5),

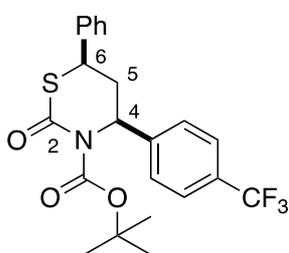
2.44 (ddd, $J = 14.3, 12.1, 11.1$ Hz, 1H, H-5), 1.25 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.6 (C-2), 150.8, 141.2, 137.2, 133.5, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 127.5 (2C), 127.1 (2C), 84.1, 60.5 (C-4), 45.6 (C-6), 43.0 (C-5), 27.7 (3C).

tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2f)

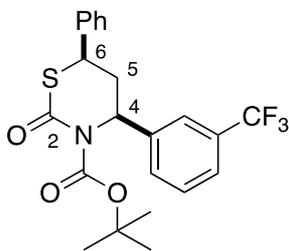
Was obtained according to the general procedure from a mixture containing **1f** and **1f'** (1318 mg, 4.60 mmol, dr 85:15). Purification by flash chromatography (heptane/AcOEt 90/10) furnished **2f** (790 mg, 2.04 mmol, 44%) as a yellowish oil and a mixture of **2f** and **2f'** (793 mg, 2.5 mmol, 45%, dr: 70/30) as a yellowish oil. **2f (major)**: TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.14). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.28 (m, 7H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 5.24 (dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 1H, H-6), 2.75 (ddd, *J* = 14.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.53 (ddd, *J* = 14.3, 12.1, 11.1 Hz, 1H, H-5), 1.32 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (C-2), 162.2 (d, *J* = 247 Hz), 150.8, 138.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 137.4, 129.1 (2C), 128.6, 127.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 127.5 (2C), 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz, 2C), 84.0, 60.6 (C-4), 45.6 (C-6), 43.1 (C-5), 27.6 (2C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.3.

tert-butyl 4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate 2g

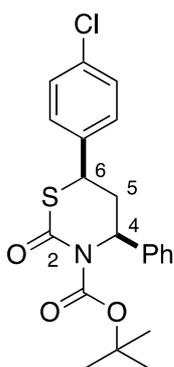
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1g** and **1g'** (1045 mg, 3.32 mmol, dr 90:10). Purification by flash chromatography (heptane/AcOEt 90/10) furnished a mixture of **2g** and **2g'** (1100 mg, 2.65 mmol, 80%, dr: 90/10) as a yellowish oil. **2g (major)**: TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.14) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.41 (dd, *J* = 11.0, 6.9 Hz, 1H, H-4), 4.62 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 1H, H-6), 2.86 (ddd, *J* = 14.3, 6.9, 2.2 Hz, 1H, H-5), 2.51 (ddd, *J* = 14.3, 12.0, 11.0 Hz, 1H, H-5), 1.37 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (C-2), 151.0, 150.2, 147.4, 136.7, 129.2 (2C), 128.8, 127.5 (2C), 126.3 (2C), 124.3 (2C), 84.5, 60.2 (C-4), 45.5 (C-6), 42.8 (C-5), 27.8 (3C).

tert-butyl 2-oxo-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazinane-3-carboxylate 2h

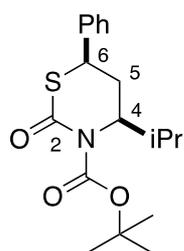
Was obtained according to the general procedure from **1h** (670 mg, 1.99 mmol). Purification by filtration on silica gel (DCM) furnished **2h** (816 mg, 1.87 mmol, 94%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 85/15, R_f = 0.23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.34 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 1H, H-6), 2.81 (ddd, *J* = 14.3, 6.5, 2.2 Hz, 1H, H-5), 2.52 (ddd, *J* = 14.3, 12.0, 11.0 Hz, 1H, H-5), 1.33 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C-2), 150.8, 146.9, 137.1, 130.0 (q, *J* = 33 Hz), 129.2 (2C), 128.7, 127.5 (2C), 126.0 (2C), 125.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 124.0 (q, *J* = 272 Hz), 84.2, 60.6 (C-4), 45.6 (C-6), 42.9 (C-5), 27.6 (3C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.5.

tert-butyl 2-oxo-6-phenyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2i)

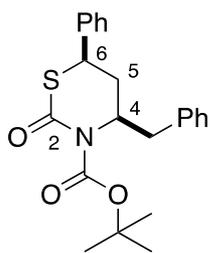
Was obtained according to the general procedure from **1i** (500 mg, 1.48 mmol). Purification by filtration on silica gel (DCM) furnished **2i** (602 mg, 1.38 mmol, 93%) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.42$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.45 (m, 4H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 5.31 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 4.63 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 2.79 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 2.54 (ddd, $J = 14.3, 12.0, 10.8$ Hz, 1H, H-5), 1.30 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.3 (C-2), 150.7, 143.7, 137.2, 131.2 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.6, 129.2 (2C), 128.9, 128.7, 127.5 (2C), 124.7 (q, $J = 3.7$ Hz), 123.9 (q, $J = 272$ Hz), 122.8 (q, $J = 3.8$ Hz), 84.2, 60.9 (C-4), 45.6 (C-6), 42.9 (C-5), 27.6 (3C). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.6.

tert-butyl 6-(4-chlorophenyl)-2-oxo-4-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2j)

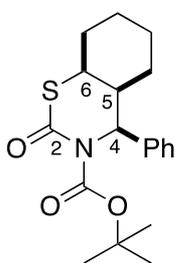
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1j** and **1j'** (1300 mg, 4.28 mmol, dr 93:07). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 90/10) furnished **2j** (708 mg, 1.75 mmol, 41%) as a colorless oil and a mixture of **2j** and **2j'** (933 mg, 2.31 mmol, 54%, dr 82:18) as a yellowish oil. **2j (major)**: TLC (heptane/AcOEt 85/15, $R_f = 0.20$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.25 (m, 9H), 5.22 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.71 (ddd, $J = 14.3, 5.7, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 2.51 (ddd, $J = 14.3, 12.0, 11.2$ Hz, 1H, H-5), 1.26 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.9 (C-2), 150.6, 142.2, 136.1, 134.4, 129.3 (2C), 128.9 (4C), 127.9, 125.8 (2C), 83.9, 61.4 (C-4), 45.0 (C-6), 42.9 (C-5), 27.5 (3C).

tert-butyl (4S,6R)-4-isopropyl-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2k)

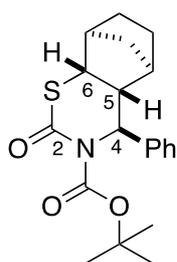
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1k** and **1k'** (680 mg, 2.89 mmol, dr 93:07). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 90/10) furnished **2k** (500 mg, 1.49 mmol, 52%) as a white amorphous solid and a mixture of **2k** and **2k'** (298 mg, 0.89 mmol, 31%, dr 81:19) was obtained as a white oil. **2k (major)**: TLC (heptane/AcOEt 85/15, $R_f = 0.20$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.26 (m, 5H), 4.39 (dt, $J = 9.3, 7.2$ Hz, 1H, H-4), 4.32 (dd, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.62 (ddd, $J = 13.6, 9.4, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 2.26 (ddd, $J = 13.7, 12.5, 7.3$ Hz, 1H, H-5), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.9 (C-2), 152.3, 137.4, 129.1 (2C), 128.4, 127.7 (2C), 83.1, 58.9 (C-4), 46.7 (C-6), 35.8 (C-5), 34.2, 28.1 (3C), 19.0, 17.3.

tert-butyl 4-benzyl-2-oxo-6-phenyl-1,3-thiazinane-3-carboxylate (2l)

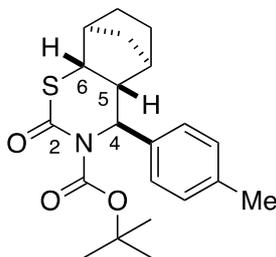
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1l** and **1l'** (380 mg, 1.34 mmol, dr 87:13). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2l** (450 mg, 1.17 mmol, 88%) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.28$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.14 (m, 10H), 4.70 (tdd, $J = 8.9, 7.1, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 4.32 (dd, $J = 12.3, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 3.23 (dd, $J = 13.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.2, 8.9$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 2.19 (ddd, $J = 13.9, 12.3, 7.1$ Hz, 1H, H-5), 1.46 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.9 (C-2), 151.9, 137.2, 137.0, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 126.8, 83.5, 55.7 (C-4), 46.4 (C-6), 43.9 (C-5), 38.7, 28.0.

tert-butyl 2-oxo-4-phenylhexahydro-2H-benzo[e][1,3]thiazine-3(4H)-carboxylate (2m)

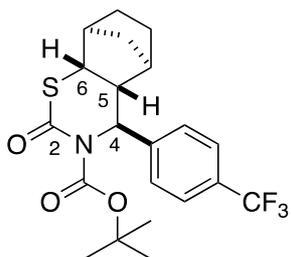
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1m** and **1m'** (800 mg, 3.23 mmol, dr 40:60). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2m** (100 mg, 0.40 mmol, 13%) as a white amorphous solid and a mixture of **2m** and **2m'** (700 mg, 2.01 mmol, 31%, dr 65:35) was obtained as a white amorphous solid. **2m (major)**: TLC (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.30$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-4), 4.10 – 4.07 (m, 1H, H-6), 2.20 – 2.13 (m, 1H, H-5), 1.86 – 1.71 (m, 5H), 1.46 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.11 – 1.01 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.2 (C-2), 151.8, 139.9, 128.8, 127.6, 125.4, 83.9, 64.9 (C-4), 41.0 (C-6), 40.4 (C-5), 29.3, 27.8, 25.4, 25.2, 19.6.

tert-butyl 2-oxo-4-phenylhexahydro-2H-5,8-methanobenzo[e][1,3]thiazine-3(4H)-carboxylate (2n)

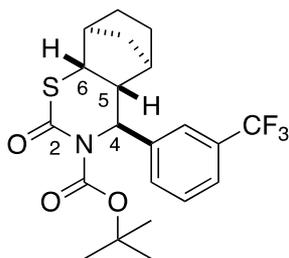
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1n** and **1n'** (825 mg, 3.18 mmol, dr 93:07). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2n** (880 mg, 2.45 mmol, 77%) as a white amorphous solid (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.35$) and a mixture of **2n** and **2n'** (217 mg, 0.89 mmol, 31%, dr 65:35) was obtained as a white amorphous solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4), 3.32 (dd, $J = 9.1, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 2.81 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 2.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.92 (dp, $J = 10.9, 2.1$ Hz, 1H), 1.73 (tdd, $J = 12.2, 4.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C-2), 152.7, 139.8, 128.6, 127.3, 126.4, 83.8, 61.1 (C-4), 50.8 (C-5), 46.8 (C-6), 45.2, 41.7, 33.9, 31.0, 28.0, 27.6.

***tert*-butyl-2-oxo-4-(*p*-tolyl)hexahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazine-3(4*H*)-carboxylate (2o)**

Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1o** and **1o'** (1100 mg, 4.02 mmol, dr 92:08). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2o** (1240 mg, 3.32 mmol, 83%) as a white amorphous solid (heptane/AcOEt 90:10, $R_f = 0.22$) and a mixture of **2o** and **2o'** (262 mg, 0.70 mmol, 17%, dr 50:50) was obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.80 – 5.77 (m, 1H, H-4), 3.33 – 3.28 (m, 1H, H-6), 2.78 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 2.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.28 (m, 1H), 1.91 (dp, $J = 10.8, 2.1$ Hz, 1H), 1.73 (tdd, $J = 12.3, 4.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 10H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C-2), 152.7, 137.0, 136.9, 129.3, 126.3, 83.7, 61.0 (C-4), 50.8 (C-5), 46.8 (C-6), 45.2, 41.7, 33.9, 31.0, 28.0, 27.6, 21.0.

***tert*-butyl-2-oxo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazine-3(4*H*)-carboxylate (2p)**

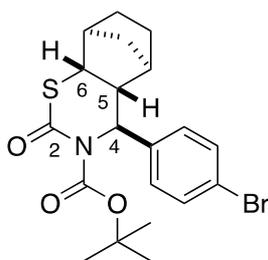
Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1p** and **1p'** (1270 mg, 4.02 mmol, dr 87:13). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2p** (930 mg, 2.18 mmol, 56%) as a white amorphous solid and a mixture of **2p** and **2p'** (465 mg, 1.09 mmol, 28%, dr 60:40) was obtained as a colorless oil. (heptane/AcOEt 85:15, $R_f = 0.34$). **2p (major)**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 5.88 (bs, 1H, H-4), 3.32 – 3.28 (m, 1H, H-6), 2.82 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.75 (tdd, $J = 12.4, 4.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 10H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.24 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (C-2), 152.7, 143.9, 129.6 (q, $J = 32.4$ Hz), 126.7 (2C), 125.6 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.0 (q, $J = 271$ Hz), 84.3, 60.7 (C-4), 50.7 (C-5), 46.9 (C-6), 45.2, 41.8, 33.9, 31.0, 28.0 (3C), 27.6. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62,5.

***tert*-butyl-2-oxo-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)hexahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazine-3(4*H*)-carboxylate (2q)**

Was obtained according to the general procedure from product **1q** (890 mg, 2.72 mmol). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) furnished **2q** (1010 mg, 2.36 mmol, 87%) as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 85:15, $R_f = 0.31$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 3.35 – 3.30 (m, 1H, H-6), 2.79 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 2.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.90 (dp, $J = 11.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H),

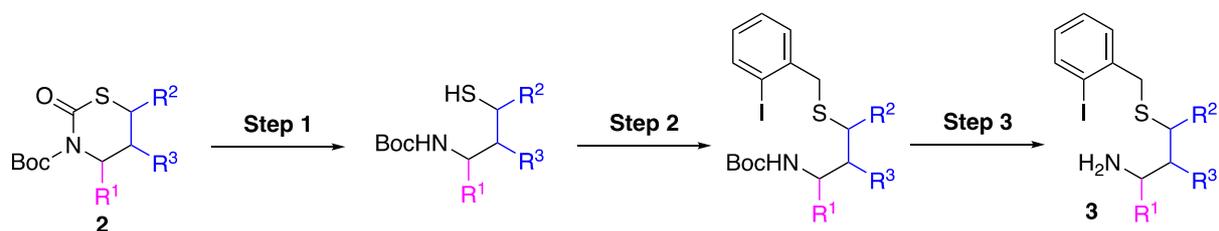
1.66 – 1.52 (m, 10H), 1.45 (ddt, $J = 11.9, 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.38 – 1.24 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C-2), 152.7, 141.0, 130.9 (q, $J = 32.2$ Hz), 129.9, 129.2, 124.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.0 (q, $J = 272$ Hz), 123.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 84.3, 60.7 (C-4), 50.6 (C-5), 46.9 (C-6), 41.8, 33.9, 30.9, 27.9 (3C), 27.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62,5.

***tert*-butyl 4-(4-bromophenyl)-2-oxohexahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazine-3(4*H*)-carboxylate (**2r**)**



Was obtained according to the general procedure from a mixture of **1r** and **1r'** (1510 mg, 4.46 mmol, dr 89:11). Purification by column chromatography (heptane/AcOEt 95/05) a mixture of **2r** and **2r'** (1600 mg, 3.65 mmol, 82%, dr 89:11) was obtained as a colorless oil. (heptane/AcOEt 90:10, $R_f = 0.27$). **2r (major)**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4), 3.29 (dd, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.74 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 10H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.3 (C-2), 152.7, 139.0, 131.7 (2C), 128.2 (2C), 121.3, 84.1, 60.6 (C-4), 50.7 (C-5), 46.8 (C-6), 45.0, 41.8, 33.9, 31.0, 28.0, 27.6 (3C).

Synthesis of 1,3-aminothioethers **3.**



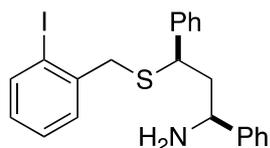
General Procedure:

Step 1. Under argon, Cs_2CO_3 (2 equiv) was added in a round-bottom flask to the substrate (1 equiv). EtOH was then added (0.1 M of substrate) and three vacuum-argon cycles were performed. The mixture was then heated at 50°C in an oil bath under inert atmosphere for 5 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. HCl (0.1 N) was added until reaching pH 7, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). The organic layer was then washed with 10 mL of water and 10 mL of brine.

Step 2. Under argon, K_2CO_3 (2 equiv) was added to the crude product obtained in step 1, DMF was added (0.1 M of substrate) and three vacuum-argon cycles were performed. The mixture was stirred for 10 minutes and a 2-iodobenzyl bromide (1 equiv), solubilized in DMF was added dropwise. The solution was heated in a 50°C bath oil for 3 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. 10 mL of water was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). The organic layer is then washed with 10 mL of water and 10 mL of brine.

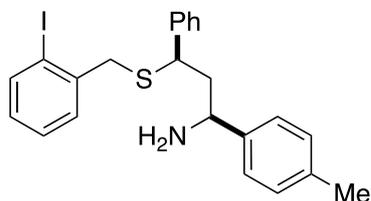
Step 3. The crude product was solubilized into DCM. TFA was then added dropwise at 0°C under stirring. The mixture was then allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. 20 mL of saturated NaHCO₃ solution was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (30 mL). The organic layer is then washed with 20 mL of water and 20 mL of brine. The product is then purified by flash chromatography on treated silica gel (2 % NEt₃ in DCM) with heptane/AcOEt (60/40).

3-((2-iodobenzyl)thio)-1,3-diphenylpropan-1-amine (3a)



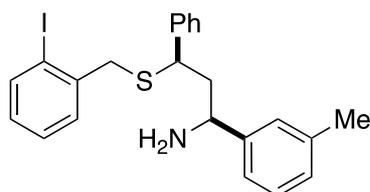
According to the general procedure, starting from **2a** (403 mg, 1.09 mmol), product **3a** (275 mg, 0.60 mmol, 55%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.16 (m, 7H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, NCH), 3.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, SCH), 3.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 2.28 – 2.07 (m, 2H, CH₂), 1.56 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.8, 142.2, 140.6, 139.8, 130.0, 128.7 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.3, 127.1, 126.2 (2C), 100.7, 53.9 (NCH), 47.1 (SCH), 46.0 (CH₂), 40.7 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₂H₂₃INS [M+H]⁺: 460.0590, found: 460.0592.

3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)propan-1-amine (3b)



According to the general procedure, starting from **2b** (520 mg, 1.36 mmol), product **3b** (400 mg, 0.84 mmol, 62%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.23). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 6.89 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, NCH), 3.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, SCH), 3.53 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.23 – 2.16 (m, 1H, CH₂), 2.13 – 2.06 (m, 1H, CH₂), 1.66 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 142.2, 140.6, 139.8, 136.7, 130.0, 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.5, 128.1, 128.1 (2C), 127.2, 126.1 (2C), 100.7, 53.6 (NCH), 47.1 (SCH), 45.8 (CH₂), 40.6 (SCH₂), 21.1 (CH₃). HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₅INS [M+H]⁺: 474.0747, found: 474.0771.

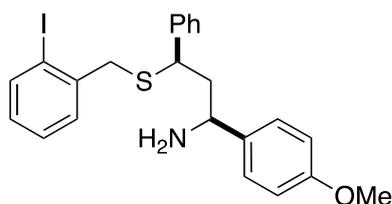
3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenyl-1-(*m*-tolyl)propan-1-amine (3c)



According to the general procedure 2.2., starting from **2c** (560 mg, 1.46 mmol), product **3c** (400 mg, 0.84 mmol, 58%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.22). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 3H), 6.88 (td,

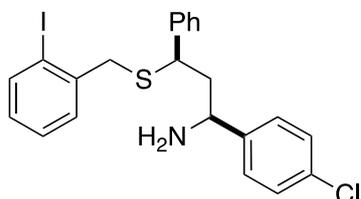
$J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1H, NCH), 3.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, SCH), 3.54 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, SCH₂), 3.52 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, SCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.20 (dt, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.12 (ddd, $J = 13.8, 7.9, 6.4$ Hz, 1H, CH₂), 1.62 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 142.2, 140.6, 139.7, 138.1, 130.0, 128.7 (2C), 128.6, 128.4, 128.2, 128.1 (2C), 127.9, 127.3, 126.9, 123.3, 100.7, 53.9 (NCH), 47.2 (SCH), 45.8 (CH₂), 40.7 (SCH₂), 21.5 (CH₃). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₃H₂₅INS [M+H]⁺: 474.0747, found: 474.0722.

3-((2-iodobenzyl)thio)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-amine (3d)



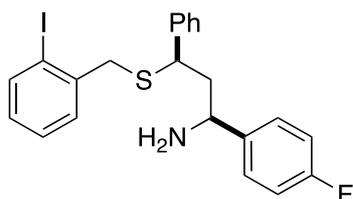
According to the general procedure 2.2., starting from **2d** (180 mg, 0.45 mmol), product **3d** (30 mg, 0.06 mmol, 14%) was obtained as a brown oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.05). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 4H), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, NCH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, SCH), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 3.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 2.20 – 2.11 (m, 1H, CH₂), 2.07 – 1.99 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 142.3, 140.6, 139.8, 130.0, 128.7 (2C), 128.5, 128.1, 128.0 (2C), 127.7, 127.4, 127.3 (2C), 113.9 (2C), 100.8, 55.3 (OCH₃), 53.3 (NCH), 47.1 (SCH), 45.7 (CH₂), 40.6 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₃H₂₅INOS [M+H]⁺: 490.0696, found: 490.0708.

1-(4-chlorophenyl)-3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenylpropan-1-amine (3e)



According to the general procedure 2.2., starting from **2e** (460 mg, 1.14 mmol), product **3e** (300 mg, 0.61 mmol, 53%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, NCH), 3.58 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H, SCH), 3.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, SCH₂), 3.46 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.20 – 2.12 (m, 1H, CH₂), 2.03 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H, CH₂), 1.47 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 142.2, 140.5, 139.8, 132.6, 129.9, 128.7 (2C), 128.6 (3C), 128.1, 128.0 (2C), 127.7 (2C), 127.4, 100.8, 53.4 (NCH), 46.9 (SCH), 46.2 (CH₂), 40.5 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₂H₂₂ClINS [M+H]⁺: 494.0201, found: 494.0183.

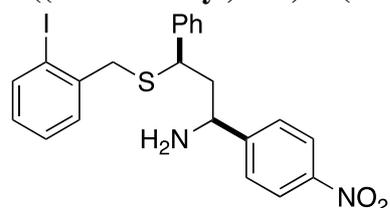
1-(4-fluorophenyl)-3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenylpropan-1-amine (3f)



According to the general procedure 2.2., starting from **2f** (300 mg, 0.77 mmol), product **3f** (85 mg, 0.18 mmol, 23%) has been obtained as a colorless oil. TLC (treated silica, heptane/AcOEt 70/30, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 7.19 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 3H), 3.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, NCH), 3.60 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H, SCH), 3.53 (d, $J =$

13.4 Hz, 1H, SCH₂), 3.47 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.22 – 2.13 (m, 1H, CH₂), 2.09– 2.00 (m, 1H, CH₂), 1.61 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (d, $J = 245$ Hz), 142.2, 141.2 (d, $J = 3.1$ Hz), 140.6, 139.8, 130.0, 128.7 (2C), 128.6, 128.1, 128.0 (2C), 127.8 (d, $J = 7.9$ Hz, 2C), 127.3, 115.3 (d, $J = 21.2$ Hz, 2C), 100.8, 53.3 (NCH), 46.9 (SCH), 46.2 (CH₂), 40.6 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.8. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₂H₂₂FINS [M+H]⁺: 478.0496, found: 478.0483.

3-((2-iodobenzyl)thio)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylpropan-1-amine (3g)

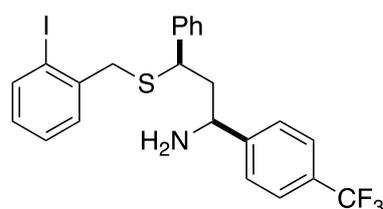


Modified procedure Under argon, Cs₂CO₃ (2 equiv) was added in a round-bottom flask to the mixture of **2g** and **2g'** (793 mg, 1.31 mmol, dr 90:10). EtOH (8mL) and THF (2mL) were then added and three vacuum-argon cycles were performed. The mixture was stirred under inert atmosphere for

18 h. After complete conversion of the substrate, the mixture was heated at 50°C in an oil bath for 3 h. Volatiles were then removed under vacuum. HCl (0.1 N) was added until reaching pH 7, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). The organic layer was then washed with 10 mL of water and 10 mL of brine. The crude product was solubilized into DCM. TFA was then added dropwise at 0°C under stirring. The mixture was then allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. 20 mL of saturated NaHCO₃ solution was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (30 mL). The organic layer is then washed with 20 mL of water and 20 mL of brine. The product is then purified by flash chromatography on treated silica gel (2 % NEt₃ in DCM) with heptane/AcOEt (60/40) to afford a mixture of **3g** and **3g'** (260 mg, 0.52 mmol, 40%, dr 90:10) as an orange oil.

3g (major): TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.05). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 7H), 7.16 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, NCH), 3.57 – 3.41 (m, 3H, SCH, SCH₂), 2.23 – 2.15 (m, 1H, CH₂), 2.04 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H, CH₂), 1.64 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.9, 147.0, 141.8, 140.4, 140.0, 129.9, 128.8 (2C), 128.7, 128.0, 127.9 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 123.7 (2C), 100.8, 53.6 (NCH), 46.6 (SCH), 46.2 (CH₂), 40.5 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₂H₂₂IN₂O₂S [M+H]⁺: 505.0441, found: 505.0425.

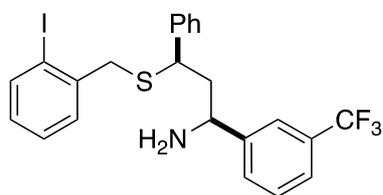
3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-amine (3h)



According to the general procedure 2.2., starting from **2h** (369 mg, 0.84 mmol), product **3h** (243 mg, 0.46 mmol, 55%) was obtained as a colorless oil. TLC (treated silica, heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.22). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 7H), 7.17 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, NCH), 3.59 – 3.44 (m, 3H, SCH, SCH₂), 2.24 – 2.15 (m, 1H, CH₂), 2.11 – 2.03 (m, 1H, CH₂), 1.56 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 149.5, 142.0, 140.4, 139.9, 129.9, 129.3 (q, $J = 32.3$ Hz), 128.8, 128.7 (2C), 128.1, 128.0, 127.4 (2C), 126.7 (2C), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.2 (q, $J = 273$ Hz), 100.8, 53.7

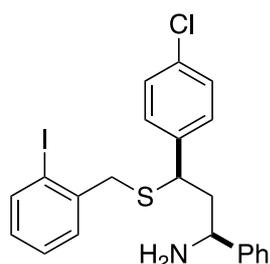
(NCH), 46.8 (SCH), 46.1 (CH₂), 40.5 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.4. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂F₃INS [M+H]⁺: 528.0464, found: 528.0469.

3-((2-iodobenzyl)thio)-3-phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-amine (3i)



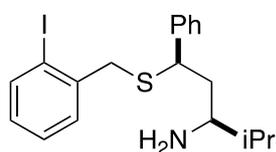
According to the general procedure 2.2., starting from **2i** (480 mg, 1.10 mmol), product **3i** (220 mg, 0.42 mmol, 38%) was obtained as a colorless oil. TLC (treated silica, heptane/AcOEt 70/30, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 7H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, NCH), 3.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, SCH), 3.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 2.23 – 2.06 (m, 2H, CH₂), 1.53 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 141.8, 140.5, 139.8, 130.8 (q, *J* = 31.9 Hz), 129.9 (2C), 129.0, 128.8 (2C), 128.7, 128.2, 128.0 (2C), 127.5, 124.2 (q, *J* = 273 Hz), 124.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 100.7, 53.7 (NCH), 47.0 (SCH), 46.0 (CH₂), 40.7 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.5. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂F₃INS [M+H]⁺: 528.0464, found: 528.0456.

3-(4-chlorophenyl)-3-((2-iodobenzyl)thio)-1-phenylpropan-1-amine (3j)

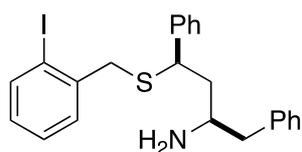


According to the general procedure 2.2., starting from **2j** (600 mg, 1.49 mmol), product **3j** (433 mg, 0.88 mmol, 59%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 11H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, NCH), 3.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, SCH), 3.55 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCH₂), 2.21 – 2.13 (m, 1H, CH₂), 2.09 – 2.00 (m, 1H, CH₂), 1.56 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 140.9, 140.3, 139.8, 132.8, 129.9, 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.2, 127.2, 126.1 (2C), 100.7, 53.9 (NCH), 46.5 (SCH), 46.0 (CH₂), 40.7 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂ClINS [M+H]⁺: 494.0201, found: 494.0187.

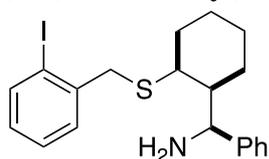
1-((2-iodobenzyl)thio)-4-methyl-1-phenylpentan-3-amine (3k)



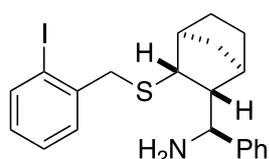
According to the general procedure 2.2., starting from **2k** (322 mg, 0.96 mmol), product **3k** (120 mg, 0.28 mmol, 30%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 70/30, R_f = 0.13). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 6.89 (ddd, *J* = 7.9, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H, SCH), 3.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, SCH₂), 3.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, SCH₂), 2.30 – 2.22 (m, 1H, NCH), 1.95 (ddd, *J* = 13.8, 10.7, 3.1 Hz, 1H, CH₂), 1.73 (ddd, *J* = 13.8, 10.1, 5.0 Hz, 1H, CH₂), 1.52 – 1.42 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 140.8, 139.7, 130.0, 128.6 (2C), 128.6, 128.2 (2C), 128.2, 127.2, 100.7, 54.1 (NCH), 47.4 (SCH), 41.0 (2C, CH₂, SCH₂), 33.9 (CH), 18.7 (CH₃), 17.1 (CH₃). HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₂₅IINS [M+H]⁺: 426.0747, found: 426.0763.

4-((2-iodobenzyl)thio)-1,4-diphenylbutan-2-amine (3l)

According to the general procedure 2.2., starting from **2l** (420 mg, 1.10 mmol), product **3l** (130 mg, 0.27 mmol, 25%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 70/30, $R_f = 0.11$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 10H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 6.83 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H, SCH), 3.54 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 3.49 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 2.79 (tt, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H, NCH), 2.63 (dd, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H, PhCH₂), 2.38 (dd, $J = 13.4, 8.5$ Hz, 1H, PhCH₂), 1.95 (ddd, $J = 13.9, 9.7, 4.7$ Hz, 1H, CH₂), 1.86 – 1.77 (m, 1H, CH₂), 1.43 (s, 2H, NH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 140.7, 139.8, 138.8, 130.0, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.3, 126.4, 100.8, 50.6 (NCH), 47.1 (SCH), 44.8 (CH₂), 43.7 (PhCH₂), 40.9 (SCH₂). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474.0747, found: 474.0753.

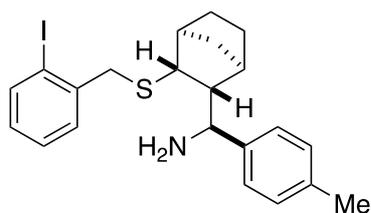
(2-((2-iodobenzyl)thio)cyclohexyl)(phenyl)methanamine (3m)

According to the general procedure 2.2., starting from **2m** (100 mg, 0.29 mmol), product **3m** (16 mg, 0.04 mmol, 13%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, $R_f = 0.18$) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NCH), 3.48 (bs, 2H, SCH₂), 2.50 – 2.47 (m, 1H, SCH), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.51 – 1.35 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 140.9, 139.7, 130.0, 128.5, 128.5, 128.7, 127.3, 127.0, 100.4, 58.6 (NCH), 49.7 (CH), 46.2 (SCH), 41.3 (SCH₂), 31.6, 26.2, 25.1, 20.6. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.0747, found: 438.0743.

(3-((2-iodobenzyl)thio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(phenyl)methanamine (3n)

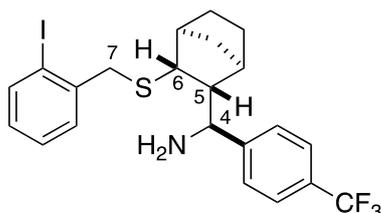
According to the general procedure 2.2., starting from **2n** (575 mg, 1.60 mmol), product **3n** was obtained (216 mg, 0.48 mmol, 30%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, $R_f = 0.19$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 6H), 6.95 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH₂), 3.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH₂), 3.70 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 2.94 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 10.3, 8.3, 1.8$ Hz, 1H, NCH_{CH}), 1.81 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.09 – 1.00 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 140.7, 139.9, 130.2, 128.9, 128.4, 128.4 (2C), 127.5 (2C), 127.1, 100.7, 57.1 (NCH), 56.0 (NCH_{CH}), 53.0 (SCH), 45.1, 42.7 (SCH₂), 39.6, 34.2, 30.7, 27.5. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.0747, found: 450.0727.

(3-((2-iodobenzyl)thio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(p-tolyl)methanamine (3o)



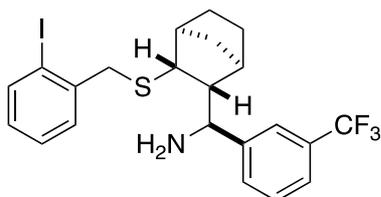
According to the general procedure 2.2., starting from **2o** (1240 mg, 3.32 mmol), product **3o** (720 mg, 1.56 mmol, 47%) was obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, $R_f = 0.21$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.04 – 6.89 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 2.94 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.97 (ddd, $J = 10.3, 8.2, 1.7$ Hz, 1H, NCHCH), 1.88 (bs, 2H, NH_2), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.29 (tt, $J = 11.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.09 – 0.99 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.6, 140.8, 139.9, 136.6, 130.2, 129.1 (2C), 128.9, 128.4, 127.3 (2C), 100.7, 56.8 (NCH), 56.0 (NCHCH), 53.0 (SCH), 45.1, 42.7 (SCH_2), 39.7, 34.2, 30.8, 27.6, 21.1. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.0903, found: 464.0902.

(3-((2-iodobenzyl)thio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (**3p**)



According to the general procedure 2.2., starting from **2p** (455 mg, 1.06 mmol), product **3p** was obtained (181 mg, 0.35 mmol, 33%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40, $R_f = 0.14$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.91 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.77 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 2.94 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J = 10.3, 8.2, 1.8$ Hz, 1H, NCHCH), 1.87 (bs, 2H, NH_2), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.47 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.15 (m, 2H), 1.08 – 0.99 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 140.6, 140.0, 130.2, 129.4 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.0, 128.4, 127.9 (2C), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.2 (q, $J = 272$ Hz), 100.6, 56.9 (NCH), 55.9 (NCHCH), 52.8 (SCH), 45.1, 42.7 (SCH_2), 39.5, 34.2, 30.7, 27.5. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.4. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.0621, found: 518.0632.

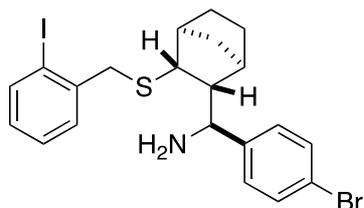
(3-((2-iodobenzyl)thio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (**3q**)



According to the general procedure 2.2., starting from **2q** (925 mg, 2.16 mmol), product **3q** was obtained (577 mg, 1.12 mmol, 52%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40), $R_f = 0.12$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH_2), 3.80 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, SCH_2), 3.67 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 2.84 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 1.94 (s, 2H, NH_2), 1.87 (ddd, $J = 10.3, 8.2, 1.6$ Hz, 1H, NCHCH), 1.66 – 1.61 (m, 1H),

1.48 (tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.37 – 1.33 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 140.6, 140.0, 131.0, 130.7 (q, $J = 32.0$ Hz), 130.2, 129.0, 128.9, 128.4, 124.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.19 (q, $J = 272$ Hz), 124.07 (q, $J = 3.8$ Hz), 100.7, 56.9 (NCH), 55.8 (NCHCH), 52.8 (SCH), 45.1, 42.7 (SCH₂), 39.5, 34.3, 30.7, 27.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.5. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.0621, found: 518.0609.

(4-bromophenyl)(3-((2-iodobenzyl)thio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methanamine (3r)



According to the general procedure 2.2., starting from **2r** (1400 mg, 3.19 mmol), product **3r** was obtained (855 mg, 1.62 mmol, 51%) as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 60/40), $R_f = 0.18$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH₂), 3.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, SCH₂), 3.67 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 2.92 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J = 10.3, 8.2, 1.6$ Hz, 1H, NCHCH), 1.84 (bs, 2H, NH₂), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.51 – 1.46 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 140.6, 140.0, 131.5, 130.2, 129.2, 128.9, 128.4, 120.8, 100.6, 56.6 (NCH), 56.0 (NCHCH), 52.8 (SCH), 45.1, 42.7 (SCH₂), 39.6, 34.2, 30.7, 27.5. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrINS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 527.9852, found: 527.9870.

General Procedures for the synthesis of benzothiazocines 4

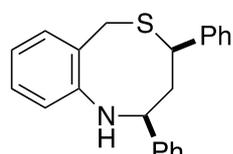
General Procedure A. Under argon, substrate **3** (1 equiv) was placed in a microwave tube. K_3PO_4 (2 equiv), L-proline (40 mol%), and CuI (20 mol%) were added. DMF (0.04 M of substrate) was added, the tube was sealed, and three freeze-thaw cycles are performed under stirring to degas the solvent. Under argon, the tube is heated in a 110 °C oil bath for 18 to 40 h. After reaching room temperature, volatiles were removed by vacuum, the crude was diluted with AcOEt, filtered through basic alumina, then the solvent was removed. The crude was purified by flash chromatography with heptane/AcOEt (95/5).

General Procedure B. Under argon, substrate **3** (1 equiv) was placed in a microwave tube. TBPM (2 equiv) and CuI (10 mol%) were added. DMF (0.04 M of substrate) was added, the tube was sealed, and three freeze-thaw cycles are performed under stirring to degas the solvent. Under argon, the tube is heated in a 110 °C oil bath for 18 to 40 h. After reaching room temperature, volatiles were removed by vacuum, the crude was diluted with AcOEt, filtered through basic alumina, then the solvent was removed. The crude was purified by flash chromatography with heptane/AcOEt (95/5).

2,4-diphenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[*c*][1,5]thiazocine (4a)

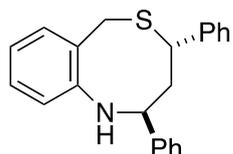
Following the general procedure A, starting from substrate **3a** (50 mg, 0.11 mmol), product **4a** (16 mg, 0.05 mmol, 44%) has been obtained as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 95/05, $R_f = 0.20$).

Following the general procedure B, starting from substrate **3a** (60 mg, 0.13 mmol), a mixture of products **4a** and **4a'** (26 mg, 0.08 mol, 61%, ratio 1:0.25) have been obtained as a white amorphous solid.



4a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.10 (m, 13H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 4.10 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H, NCH), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 3.63 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.85 (ddd, $J = 15.3, 11.2, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.58 (dt, $J = 15.3, 2.1$ Hz, 1H, CH_2).

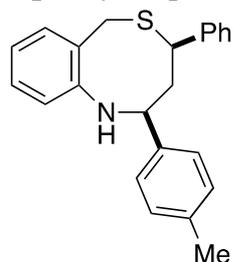
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 145.0, 142.3, 134.2, 132.8, 130.2, 129.0, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 127.7, 126.5 (2C), 125.6, 125.5, 66.1 (NCH), 49.4 (CH_2), 46.1 (SCH), 32.7 (SCH_2). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.1467, found: 332.1468.



4a': $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 5H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.99 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NCH), 4.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, SCH), 4.23 (s, 2H, SCH_2), 2.75 – 2.29 (m, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 143.3, 143.2, 131.4, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 127.6, 127.3 (2C), 127.0, 126.9 (2C), 122.7, 122.3, 61.9 (NCH), 47.4 (CH_2), 47.0 (SCH), 36.9 (SCH_2).

4-phenyl-2-(*p*-tolyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[*c*][1,5]thiazocine (**4b**)

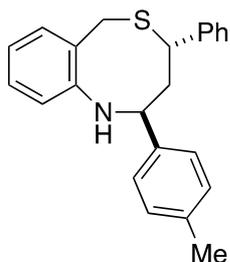


Following the general procedure A, starting from substrate **3b** (64 mg, 0.14 mmol), product **4b** (22 mg, 0.06 mmol, 47%) has been obtained as a white amorphous solid. Recrystallization in CDCl_3 gave colorless crystals ($M_p = 141$ °C). TLC (heptane/AcOEt 95/05, $R_f = 0.22$).

Following the general procedure B, starting from substrate **3b** (65 mg, 0.14 mmol), a mixture of products **4b** and **4b'** (35 mg, 0.10 mmol, 74%, ratio 1:0.25) have been obtained as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 9H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 4.07 (dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, 1H, NCH), 3.75 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 3.62 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.84 (ddd, $J = 15.3, 11.2, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.56 (dt, $J = 15.3, 2.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 143.8, 142.3, 137.2, 134.2, 130.2, 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 127.6 (2C), 127.1, 126.4 (2C), 125.5, 125.3, 65.8 (NCH), 49.5 (CH_2), 46.8 (SCH), 32.8 (SCH_2), 21.1 (CH_3).

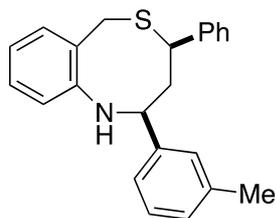
HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1624, found: 346.1634.



4b': $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.08 (m, 8H), 6.96 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 7.5, 4.6$ Hz, 1H, NCH), 4.38 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H, SCH), 4.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, SCH₂), 4.17 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, SCH₂), 3.37 (bs, 1H, NH), 2.54 – 2.48 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 143.0, 140.4, 137.3, 131.5, 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 127.4 (2C), 127.0, 126.8 (2C), 122.3, 121.8, 61.4 (NCH), 47.6 (CH₂), 47.1 (SCH),

37.1 (SCH₂), 21.1 (CH₃). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1624, found: 346.1633.

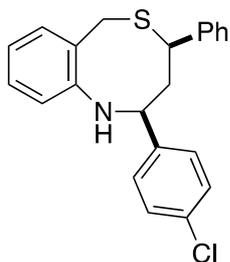
4-phenyl-2-(*m*-tolyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[c][1,5]thiazocine (**4c**)



Following the general procedure A, starting from substrate **3c** (64 mg, 0.14 mmol), product **4c** (20 mg, 0.06 mmol, 43%) has been obtained as an colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 95/05, $R_f = 0.22$).

Following the general procedure E, starting from substrate **3c** (100 mg, 0.21 mmol), a mixture of products **4c** and **4c'** (49 mg, 0.14 mmol, 67%, ratio 1:0.25) have been obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 11H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂), 4.10 (dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, 1H, NCH), 3.79 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂), 3.65 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 3.37 (bs, 1H, NH), 2.90 (ddd, $J = 15.3, 11.2, 7.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.62 (dt, $J = 15.3, 2.1$ Hz, 1H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 145.2, 143.8, 138.5, 134.2, 130.2, 128.7, 128.5 (2C), 128.3, 128.2, 127.6 (2C), 127.2, 127.1, 125.4, 125.3, 123.5, 66.2 (NCH), 49.6 (CH₂), 46.8 (SCH), 32.7 (SCH₂), 21.5 (CH₃). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1624, found: 346.1642.

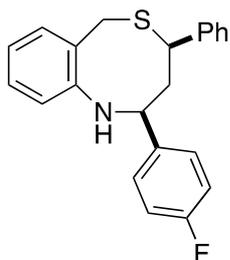
2-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[c][1,5]thiazocine (**4e**)



Following the general procedure A, starting from substrate **3e** (60 mg, 0.12 mmol), product **4e** (16 mg, 0.04 mmol, 35%) has been obtained as a yellow oil. Recrystallization in CDCl_3 gave colorless crystals ($\text{Mp} = 170$ °C). TLC (heptane/AcOEt 95/05, $R_f = 0.16$).

Following the general procedure B, starting from substrate **3e** (60 mg, 0.12 mmol), a mixture of products **4e** and **4e'** (30 mg, 0.08 mmol, 67%, ratio 1:0.25) have been obtained as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.25 – 7.14 (m, 7H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 4.08 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, NCH), 3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 3.62 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H, SCH), 2.80 (ddd, $J = 15.2, 11.4, 6.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.53 (dt, $J = 15.3, 2.2$ Hz, 1H, CH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 143.7, 143.5, 134.5, 133.2, 130.2, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 127.9 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 125.7, 125.6, 65.3 (NCH), 49.2 (CH₂), 46.7 (SCH), 32.8 (SCH₂).

2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[c][1,5]thiazocine (**4f**)

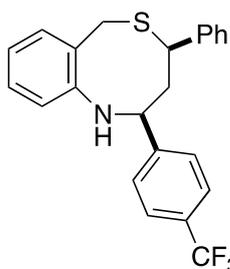


Following the general procedure A, starting from substrate **3f** (50 mg, 0.11 mmol), product **4f** (12 mg, 0.03 mmol, 33%) has been obtained as a white amorphous solid. Recrystallization in CDCl_3 gave colorless crystals (Mp = 142 °C). TLC (heptane/AcOEt 95/05, Rf = 0.22).

Following the general procedure B, starting from substrate **3f** (24 mg, 0.05 mmol), a mixture of products **4f** and **4f'** (14 mg, 0.04 mmol, 80%, ratio 1:0.25) have been obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.35 (ddd, $J = 8.9, 4.6, 2.0$ Hz, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 7H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 4.09 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, NCH), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 3.62 (dd, $J = 6.9, 2.2$ Hz, 1H, SCH), 2.81 (ddd, $J = 15.3, 11.4, 6.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.54 (dt, $J = 15.3, 2.2$ Hz, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.1 (d, $J = 245.8$ Hz), 146.0, 143.8, 140.9 (d, $J = 3.3$ Hz), 134.5, 130.2, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 128.1, 127.6 (2C), 127.2, 125.7, 125.5, 115.5 (d, $J = 21.3$ Hz, 2C), 65.3 (NCH), 49.4 (CH_2), 46.7 (SCH), 32.7 (SCH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -114.9.

4-phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[c][1,5]thiazocine (4h)



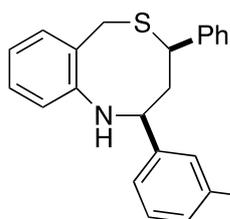
Following the general procedure A, starting from substrate **3h** (100 mg, 0.19 mmol), product **4h** (14 mg, 0.03 mmol, 18%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 95/05, Rf = 0.18).

Following the general procedure B, starting from substrate **3h** (88 mg, 0.17 mmol), a mixture of products **4h** and **4h'** (16 mg, 0.04 mmol, 24%, ratio 1:0.6) have been obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 7H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH_2), 4.17 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, NCH), 3.78 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH_2), 3.63 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H, SCH), 2.82 (ddd, $J = 15.3, 11.4, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.56 (dt, $J = 15.3, 2.2$ Hz, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 145.9, 143.6, 134.4, 130.3, 129.8 (q, $J = 32.7$ Hz), 128.6 (2C), 128.3, 127.5 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 125.8 (q, $J = 3.6$ Hz, 2C), 125.7, 125.6, 124.1 (q, $J = 272.0$ Hz), 65.6 (NCH), 49.3 (CH_2), 46.6 (SCH), 32.7 (SCH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.5.

HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1341, found: 400.1358.

4-phenyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[c][1,5]thiazocine (4i)



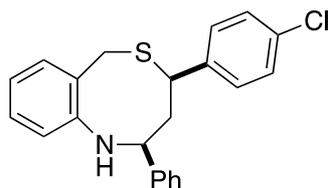
Following the general procedure A, starting from substrate **3i** (63 mg, 0.12 mmol), product **4i** (16 mg, 0.04 mmol, 34%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 95/05, Rf = 0.18).

Following the general procedure B, starting from substrate **3i** (60 mg, 0.11 mmol), a mixture of products **4i** and **4i'** (27 mg, 0.07 mmol, 59%, ratio 1:0.25) have been obtained as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 7H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 4.17 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, NCH), 3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH_2), 3.62 (dd, $J = 6.9, 2.2$ Hz, 1H, SCH), 2.84

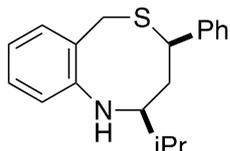
(ddd, $J = 15.3, 11.4, 6.9$ Hz, 1H, H-5), 2.57 (dt, $J = 15.3, 2.2$ Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 145.8, 143.6, 134.5, 131.1 (q, $J = 32.2$ Hz), 130.2, 130.0, 129.2, 128.6 (2C), 128.3, 127.6 (2C), 127.2, 125.8, 125.7, 124.4 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.0 (q, $J = 273$ Hz), 123.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 65.7 (NCH), 49.4 (CH₂), 46.5 (SCH), 32.6 (SCH₂). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -62.5. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₃H₂₁F₃NS [M+H]⁺: 400.1341, found: 400.1356.

4-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[*c*][1,5]thiazocine (4j)



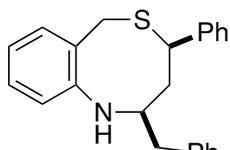
Following the general procedure A, starting from substrate **3j** (74 mg, 0.15 mmol), product **4j** (14 mg, 0.04 mmol, 25%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 95/05, R_f = 0.16). Following the general procedure B, starting from substrate **3j** (60 mg, 0.12 mmol), a mixture of products **4j** and **4j'** (12 mg, 0.03 mmol, 27%, ratio 0.5:1) have been obtained as a yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.41 (m, 5H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 6H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 4.16 (dd, $J = 11.2, 2.2$ Hz, 1H, NCH), 3.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 3.66 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.90 (ddd, $J = 15.3, 11.2, 7.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.58 (dt, $J = 15.3, 2.1$ Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 146.3, 145.0, 142.3, 134.2, 132.8, 130.2, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 127.7, 126.5 (2C), 125.6, 125.5, 66.1 (NCH), 49.4 (CH₂), 46.0 (SCH), 32.7 (SCH₂). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₂H₂₁ClNS [M+H]⁺: 366.1078, found: 366.1084.

2-isopropyl-4-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[*c*][1,5]thiazocine (4k)



Following the general procedure B, starting from substrate **3j** (60 mg, 0.14 mmol), product **4j** (22 mg, 0.07 mmol, 52%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.38). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.08 (m, 7H), 6.89 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH₂), 3.75 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH₂), 3.50 (dd, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H, SCH), 2.90 – 2.86 (m, 1H, NCH), 2.37 – 2.25 (m, 2H, CH₂), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 143.7, 130.4, 129.3, 128.6 (2C), 128.4, 127.4 (2C), 127.1, 122.5, 122.4, 65.2 (NCH), 48.5 (CH₂), 46.2 (SCH), 34.8, 34.7, 19.6 (CH₃), 18.0 (CH₃). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₁₉H₂₄NS [M+H]⁺: 298.1624, found: 298.1640.

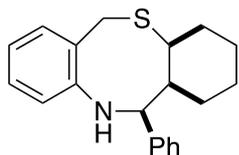
2-benzyl-4-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzo[*c*][1,5]thiazocine (4l)



Following the general procedure B, starting from substrate **3l** (55 mg, 0.12 mmol), product **4l** (10 mg, 0.03 mmol, 25%) has been obtained as a brown amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.33). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 9H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.52 – 6.48 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, SCH₂),

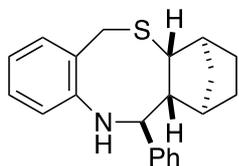
3.55 – 3.47 (m, 1H, SCH), 3.30 – 3.22 (m, 1H, NCH), 2.89 – 2.73 (m, 2H, CH₂), 2.54 – 2.48 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.7, 143.9, 138.7, 133.7, 130.1, 129.3 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 127.6 (2C), 127.1, 126.8, 124.8, 124.7, 62.6, 48.4, 46.9, 43.9, 32.8. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₄NS [M+H]⁺: 346.1624 found: 346.1627.

12-phenyl-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-dibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (4m)



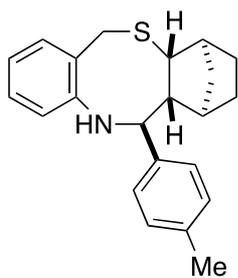
Following the general procedure B, starting from substrate **3m** (13 mg, 0.03 mmol), product **4m** (3 mg, 0.01 mmol, 33%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 90/10, R_f = 0.30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.23 (m, 5H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.42 (bs, 1H, NCH), 4.24 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, SCH₂), 4.08 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, SCH₂), 3.77 (bs, 1H, SCH), 3.34 (bs, 1H, CH₂), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.10 (qd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 1.94 (tt, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 0.92 – 0.81 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 144.9, 131.6, 128.7 (2C), 128.1, 127.0, 126.2 (2C), 124.8, 120.6, 119.5, 61.4 (NCH), 54.2 (SCH), 46.5, 40.5, 34.7 (SCH₂), 26.0, 22.4, 21.0. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄NS [M+H]⁺: 310.1624, found: 310.1636.

12-phenyl-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-1,4-methanodibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (4n)



Following the general procedure B, starting from substrate **3n** (60 mg, 0.13 mmol), product **4n** (42 mg, 0.13 mmol, 98%) has been obtained as a colorless oil. Recrystallization in CDCl₃ gave colorless crystals (M_p = 155 °C). TLC (heptane/AcOEt 95/05, R_f = 0.23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.75 – 6.21 (m, 1H), 4.44 – 4.22 (bs, 1H, NCH), 3.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, SCH₂), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, SCH₂), 3.58 (bs, 1H, SCH), 2.47 – 2.32 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 145.1, 137.0, 129.4, 129.0 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 127.1 (2C), 124.6, 123.8, 68.7 (NCH), 59.2 (SCH), 56.6 (CH₂), 45.0, 40.2, 35.7 (SCH₂), 34.9, 30.4, 28.3.

12-(*p*-tolyl)-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-1,4-methanodibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (4o)

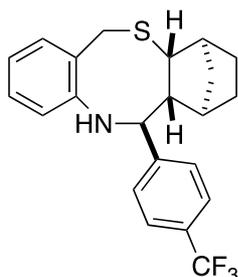


Following the general procedure B, starting from substrate **3o** (100 mg, 0.22 mmol), product **4o** (50 mg, 0.15 mmol, 69%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.36$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, NCH), 3.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH_2), 3.82 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH_2), 3.56 (bs, 1H, SCH), 2.44 – 2.30

(m, 5H), 1.64 – 1.51 (m, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.9, 142.0, 136.8, 136.7, 129.6 (2C), 129.4, 127.7 (2C), 127.2, 124.5, 123.8, 68.5 (NCH), 58.9 (SCH), 56.6 (CH_2), 45.0, 40.3, 35.7 (SCH_2), 34.9, 30.4, 28.3, 21.2. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1780, found: 336.1805.

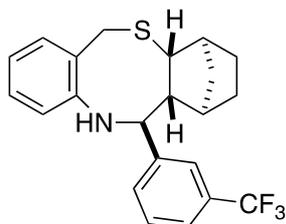
12-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-1,4-methanodibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (**4p**)



Following the general procedure B, starting from substrate **3p** (53 mg, 0.10 mmol), product **4p** (21 mg, 0.05 mmol, 53%, no epimerization) has been obtained as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 95/05, $R_f = 0.28$). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, NCH), 3.86 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, SCH_2), 3.73 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, SCH_2), 3.53 (bs, 1H, SCH), 2.37 – 2.27

(m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 3H), 1.31 – 1.15 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 0.88 – 0.84 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 147.5, 137.5, 129.4, 129.4 (q, $J = 32.2$ Hz), 127.9 (2C), 127.7, 125.9 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.8, 124.3, 124.2 (q, $J = 272$ Hz), 68.3 (NCH), 59.4 (SCH), 56.8 (CH_2), 45.1, 39.9, 36.0 (SCH_2), 34.8, 30.3, 28.3. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ 62.4. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.1498, found: 390.1499.

12-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-1,4-methanodibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (**4q**)

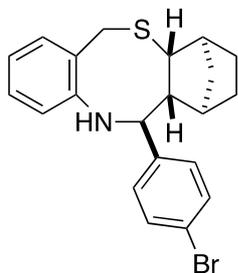


Following the general procedure B, starting from substrate **3q** (100 mg, 0.19 mmol), product **4q** (40 mg, 0.10 mmol, 53%) has been obtained as a white amorphous solid. TLC (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.46$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.46 (m, 4H), 7.13 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 2H), 6.48 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, NCH), 3.93 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, SCH_2), 3.82 (d,

$J = 14.3$ Hz, 1H, SCH_2), 3.59 (bs, 1H, SCH), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 2H), 1.23 – 1.13 (m, 1H), 1.00 – 0.91 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 146.1, 137.3, 131.2 (q, $J = 32.3$ Hz), 130.8, 129.3 (2C), 127.9, 124.8, 124.3 (2C), 124.2 (q, $J = 272$ Hz), 124.0 (q, $J = 3.8$ Hz), 68.2 (NCH), 56.9 (SCH), 45.1, 39.9, 36.1 (SCH_2), 34.9, 30.2,

28.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ 62.4. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.1498 found: 390.1506.

12-(4-bromophenyl)-2,3,4,4a,6,11,12,12a-octahydro-1H-1,4-methanodibenzo[*b,f*][1,5]thiazocine (4r)



Following the general procedure B, starting from substrate **3r** (80 mg, 0.15 mmol), product **4r** (31 mg, 0.08 mmol, 51%) has been obtained as a colorless oil. TLC (heptane/AcOEt 90/10, $R_f = 0.35$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, NCH), 3.92 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH_2), 3.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, SCH_2), 3.58 (bs, 1H, SCH), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.70 – 1.47 (m, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 144.1, 137.1, 132.0 (2C), 129.4, 129.1, 127.8 (2C), 124.7, 124.1, 120.9, 68.1 (NCH), 59.3 (SCH), 56.8 (CH_2), 45.1, 40.0, 36.0 (SCH_2), 34.8, 30.3, 28.3. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398.0573, found: 398.0582.

X-ray structures of benzothiazocines 4b, 4e, 4f, and 4n

CCDC 2042275, 2056458, 2042276, and 2042277 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the Cambridge Crystallographic Data Centre.

4b: Summary of Data CCDC 2042277

Formula: C₂₃ H₂₃ N S

Unit Cell Parameters: a 9.8762(6) b 18.0938(12) c 10.1880(7) P21/n

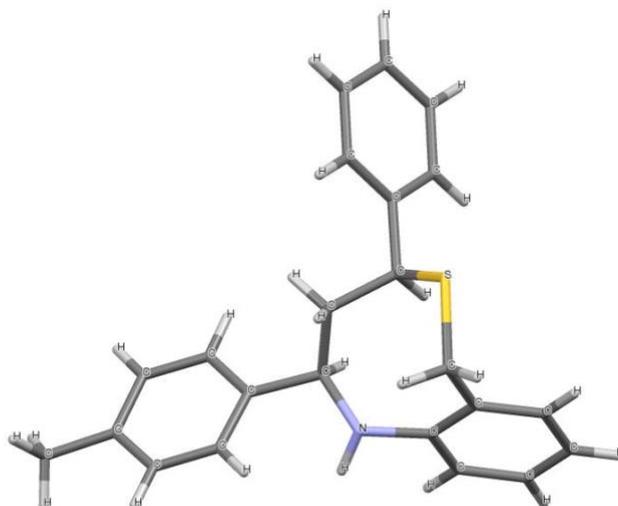


Figure S1. X ray structure of **4b** (R1 = 4.5%)

4e: Summary of Data CCDC 2056458

Formula: C₂₂ H₂₀ Cl N S

Unit Cell Parameters: a 9.8557(3) b 18.0088(7) c 10.1181(4) P21/n

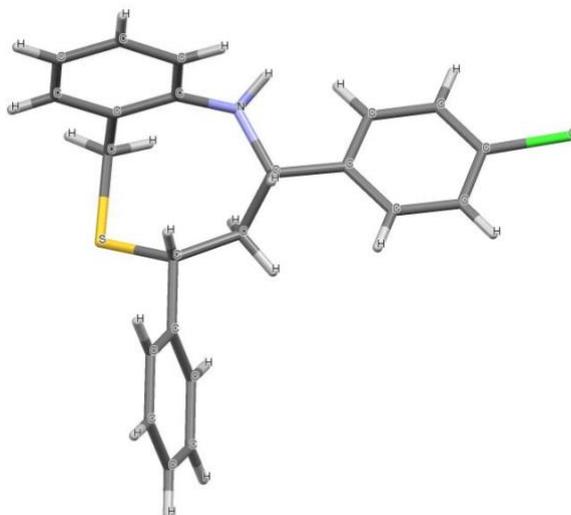
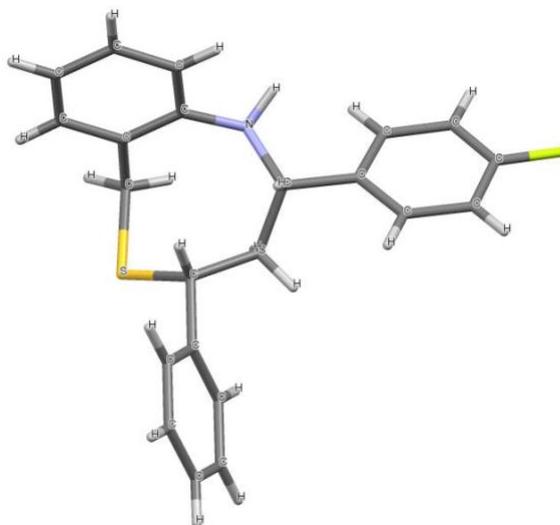


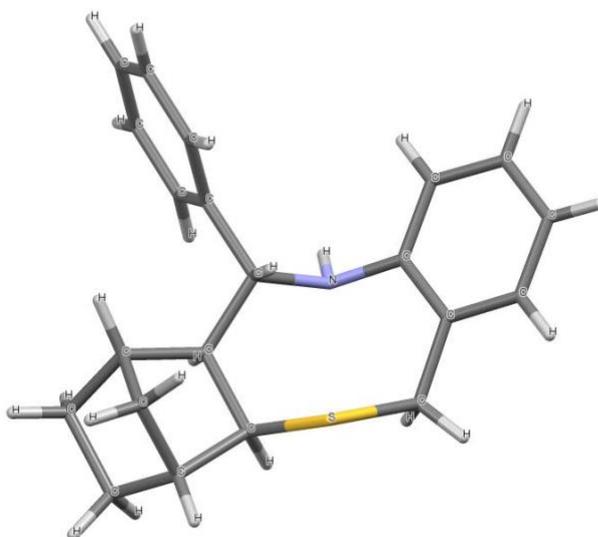
Figure S2. X ray structure of **4e** (R1 = 2.8%)

4f: Summary of Data CCDC 2042276Formula: C₂₂ H₂₀ F₁ N₁ S₁

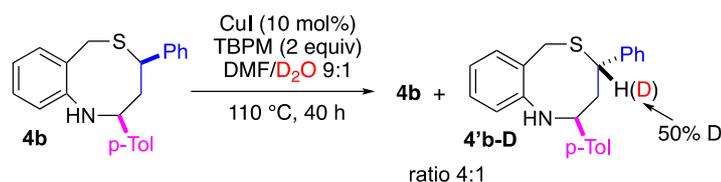
Unit Cell Parameters: a 9.7855(3) b 17.9383(5) c 10.1825(3) P21/n

**Figure S3.** X ray structure of **4f** (R1 = 3.2%)**4n: Summary of Data CCDC 2042275**Formula: C₂₁ H₂₃ N₁ S₁

Unit Cell Parameters: a 10.6416(4) b 10.1906(4) c 15.3732(5) P21/n

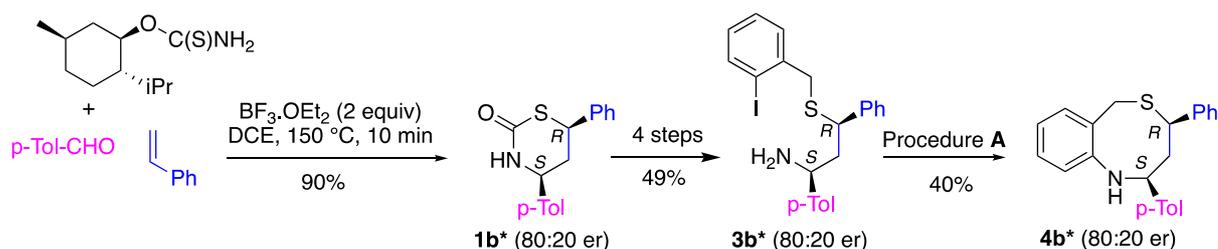
**Figure S4.** X ray structure of **4n** (R1 = 3.6%)

Deuteration experiment



Under argon, substrate **4b** (7 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) was placed in a microwave tube. TBPM (29 mg, 0.04 mmol, 2 equiv), CuI (0.4 mg, 0.002 mmol, 10 mol%), then DMF/D₂O 9:1 (0.6 mL) were added. The tube was sealed and heated in a 110 °C oil bath for 40 h. After reaching room temperature, volatiles were removed by vacuum, the crude was diluted with AcOEt, filtered through basic alumina, then the solvent was removed. The crude was purified by flash chromatography with heptane/AcOEt (95/5) to afford a mixture of starting product **4b** and its epimer **4'b/4'b-D** (ratio 4:1). The ¹H NMR spectra shows 50% of deuteration at SCH position (see ¹H NMR spectra in SI §5, page 195).

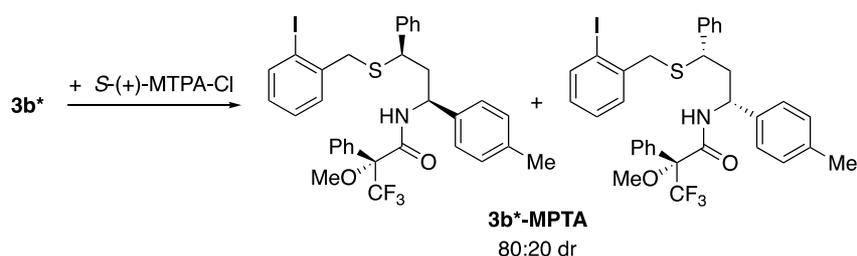
Asymmetric version and determination of enantiomeric ratios



Thiazinone **1b*** was obtained according to the general procedure (2.1.2.) from *O*-(*L*-menthyl) carbamothioate¹ (1320 mg, 6.12 mmol), *p*-tolualdehyde (614 mg, 5.10 mmol), and styrene (638 mg, 6.12 mmol). The product was purified by trituration in pentane to afford **1b*** (1300 mg, 4.59 mmol, 90%) as a white amorphous solid. NMR spectra were in agreement with the racemic product **1b**.

According to the general procedure 2.2. starting from **1b***, aminothioether **3b*** was obtained as a colorless oil (667 mg, 1.40 mmol, overall yield: 49%) NMR spectra were in agreement with the racemic product **3b**.

Determination of the (er) by derivatization with (*S*)-(+)- α -methoxy(trifluoromethyl) phenylacetyl chloride (MTPA-Cl) into **3b*-MPTA** (Mosher's method):

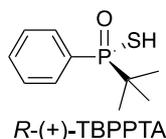


Product **3b*** (46 mg, 0.10 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in DCM (0.5 mL) and (+)-MTPA-Cl (15 μ L, 0.08 mmol, 1 equiv) was then added, followed by DIPEA (16 μ L, 0.10 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h. 10 mL of DCM was added and the organic solution was extracted with 3x15 mL of 5% HCl. The DCM solution was washed with 2x15 mL of de-ionized water and dried over MgSO₄. Volatiles were removed under vacuum, and purification of the crude by column chromatography (heptane/AcOEt 80/20) gave **3b*-MPTA** as a mixture of two diastereomers (36 mg, 0.076 mmol, 95%). The ¹H NMR spectrum allowed to measure by integration of split signals, a diastereomeric ratio (dr) of 80:20 (see ¹H NMR spectra in SI §5, page 196).

Following the general procedure A (2.3.), starting from substrate **3b*** (80 mg, 0.22 mmol), benzothiazocine **4b*** (30 mg, 0.09 mmol, 40%) has been obtained as a white amorphous solid. NMR spectra were in agreement with the racemic product **4b**.

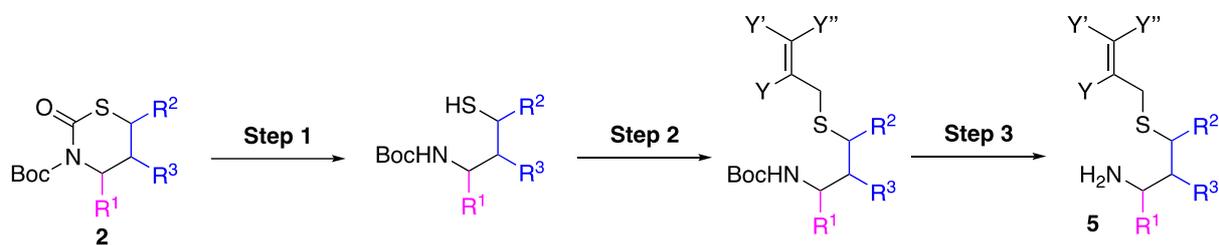
Determination of the (er) by using a chiral solvating agent (CSA), the *R*-(+)-tert-butylphenylphosphinothioic acid (TBPPTA): Product **4b*** (7 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) was dissolved in CDCl₃ and (9 mg, 0.04 mmol, 2 equiv) of (+)-TBPPTA was added. After 5 min stirring, the mixture was put into an NMR tube. An NMR sample with the corresponding racemic compound **4b** was prepared in the same way.

The ¹H NMR spectra allowed to measure by the integration of split signals a (dr) of 50:50 for the racemic product **4b** and a (dr) of 80:20 for the enantioenriched product **4b*** (see ¹H NMR spectra in SI §5, pages 197-198).



Experimental section related to Chapter II

Synthesis of 1,3-aminothioethers **5**.



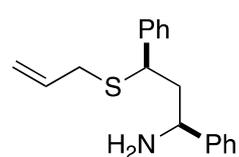
General Procedure :

Step 1. Under argon, Cs₂CO₃ (2 equiv) was added in a round-bottom flask to the substrate (1 equiv). EtOH was then added (0.1 M of substrate) and three vacuum-argon cycles were performed. The mixture was then heated at 50°C in an oil bath under inert atmosphere for 5 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. HCl (0.1 N) was added until reaching pH 7, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). The organic layer was then washed with 10 mL of water and 10 mL of brine.

Step 2. Under argon, K₂CO₃ (2 equiv) was added to the crude product obtained in step 1, DMF was added (0.1 M of substrate) and three vacuum-argon cycles were performed. The mixture was stirred for 10 minutes and allyl bromide (2 equiv) was added dropwise. The solution was heated in a 50°C bath oil for 3 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. 10 mL of water was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (20 mL). The organic layer is then washed with 10 mL of water and 10 mL of brine.

Step 3. The crude product was solubilized into DCM. TFA was then added dropwise at 0°C under stirring. The mixture was then allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. 20 mL of saturated NaHCO₃ solution was added, and the product was extracted 3 times with AcOEt (30 mL). The organic layer is then washed with 20 mL of water and 20 mL of brine. The product is then purified by flash chromatography on treated silica gel (2 % NEt₃ in DCM) with heptane/AcOEt (60/40).

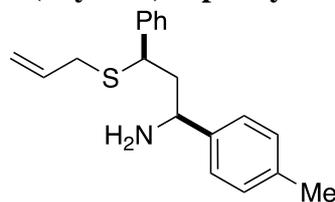
3-(allylthio)-1,3-diphenylpropan-1-amine (**5a**)



Following general procedure, starting from **2a** (2680 mg, 7.25 mmol), product **5a** (1397 mg, 4.93 mmol, 68%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, R_f = 0.13). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 10H), 5.71 (dddd, *J* = 17.0, 10.0, 8.2, 5.9 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.03 – 4.94 (m, 2H, H₂C=CH), 3.86 – 3.83 (m, 1H, NCH), 3.82 – 3.79 (m, 1H, SCH), 2.94 (ddt, *J* = 13.9, 6.0, 1.4 Hz, 1H, SCH₂), 2.82 (ddt, *J* = 13.9, 8.2, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.24 – 2.09 (m, 2H),

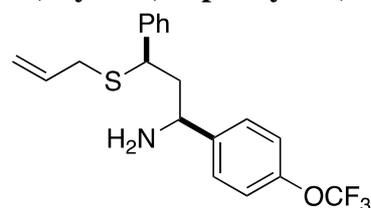
1.52 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 142.3, 134.4, 128.6, 128.5, 128.0, 127.2, 127.1, 126.2, 116.9, 53.9 (NCH), 46.0, 45.9 (SCH), 33.9 (SCH₂).

3-(allylthio)-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)propan-1-amine (**5b**)



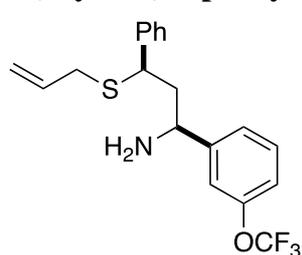
Following general procedure, starting from **2b** (1750 mg, 4.56 mmol), product **5b** (370 mg, 1.24 mmol, 27%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.17 (m, 5H), 7.17 – 7.07 (m, 4H), 5.71 (dddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.2, 6.0 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.04 – 4.92 (m, 2H, H₂C=CH), 3.85 – 3.75 (m, 2H, NCH, SCH), 2.93 (ddt, *J* = 13.8, 6.0, 1.4 Hz, 1H, SCH₂), 2.87 (ddt, *J* = 13.8, 8.2, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 142.3, 136.6, 134.4 (CH=CH₂), 129.1, 128.5, 128.0, 127.1, 126.0, 116.9 (CH=CH₂), 53.5 (NCH), 45.9 (SCH), 45.8, 33.9 (SCH₂), 21.0 (CH₃).

3-(allylthio)-3-phenyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-amine (**5c**)

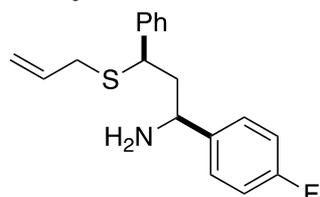


Following general procedure, starting from 6-phenyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3-thiazinan-2-one (900 mg, 1.99 mmol), product **5c** (250 mg, 0.68 mmol, 34%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, R_f = 0.09). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.20 (m, 7H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 5.68 (dddd, *J* = 17.0, 10.0, 8.4, 5.8 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.99 (ddt, *J* = 10.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.93 (dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, H₂C=CH), 3.86 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H, NCH), 3.73 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H, SCH), 2.92 (ddt, *J* = 13.8, 5.8, 1.5 Hz, 1H, SCH₂), 2.78 (ddt, *J* = 13.8, 8.4, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.20 – 2.02 (m, 2H, CH₂), 1.44 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 144.7, 142.1, 134.3, 128.6, 128.0, 127.6, 127.3, 121.2, 120.5 (q, *J* = 257 Hz), 117.1, 53.4 (NCH), 46.2 (CH₂), 45.7 (SCH), 33.9 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -57.9.

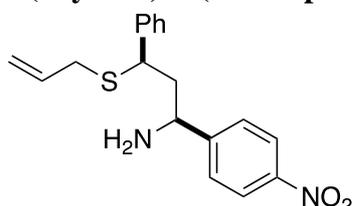
3-(allylthio)-3-phenyl-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-amine (**5c**)



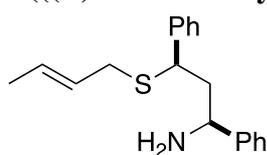
Following general procedure, starting from 6-phenyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3-thiazinan-2-one (1400 mg, 3.09 mmol), product **5c** (840 mg, 2.29 mmol, 74%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, R_f = 0.08). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.04 (m, 9H), 5.69 (dddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.3, 5.8 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.00 (ddt, *J* = 10.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.95 (dq, *J* = 16.8, 1.5 Hz, 1H, H₂C=CH), 3.89 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H, NCH), 3.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, SCH), 2.94 (ddt, *J* = 13.8, 5.8, 1.4 Hz, 1H, SCH₂), 2.80 (ddt, *J* = 13.8, 8.3, 0.9 Hz, 1H, SCH₂), 2.22 – 2.04 (m, 2H), 1.55 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.6, 148.6, 142.1, 134.3 (CH=CH₂), 129.8, 128.6, 128.0, 127.3, 124.7, 120.5 (q, *J* = 257 Hz), 119.5, 118.9, 117.0 (CH=CH₂), 53.6 (NCH), 46.0 (SCH), 45.7, 33.9 (SCH₂).

3-(allylthio)-1-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropan-1-amine (5e)

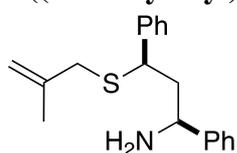
Following general procedure, starting from **2f** (1640 mg, 4.23 mmol), product **5e** (314 mg, 1.04 mmol, 25%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, $R_f = 0.24$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.10 (m, 7H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 5.69 (dddd, $J = 16.9, 10.0, 8.3, 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.00 (ddt, $J = 10.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.95 (dq, $J = 16.9, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.86 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H, NCH), 3.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, SCH), 2.92 (ddt, $J = 13.9, 5.8, 1.5$ Hz, 1H, SCH_2), 2.79 (ddt, $J = 13.9, 8.3, 1.0$ Hz, 1H, SCH_2), 2.21 – 2.02 (m, 2H), 1.62 (bs, 2H, NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (d, $J = 245$ Hz), 142.2, 141.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 134.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 128.6, 128.0, 128.0, 127.8 (d, $J = 8.0$ Hz), 117.0 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 115.3 (d, $J = 21.1$ Hz), 53.3 (NCH), 46.1 (SCH), 45.8, 33.9 (SCH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.7.

3-(allylthio)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylpropan-1-amine (5f)

Following procedure, starting from **2g** (1515 mg, 3.66 mmol), product **5f** (481 mg, 1.46 mmol, 40%) was obtained as an orange oil. (Heptane/AcOEt 60:40, $R_f = 0.05$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 – 8.13 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 5.70 (dddd, $J = 16.9, 10.0, 8.4, 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.02 (ddt, $J = 9.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.99 – 4.93 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.98 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H, NCH), 3.76 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H, SCH), 2.94 (ddt, $J = 13.9, 5.9, 1.4$ Hz, 1H, SCH_2), 2.80 (ddt, $J = 13.9, 8.4, 1.0$ Hz, 1H, SCH_2), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 1.53 (bs, 2H, NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 147.1, 141.7, 134.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 128.7, 128.0, 127.5, 127.2, 123.8, 117.2 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 53.6 (NCH), 46.0 (SCH), 45.6, 33.9 (SCH_2).

3-(((E)-but-2-en-1-yl)thio)-1,3-diphenylpropan-1-amine (5g)

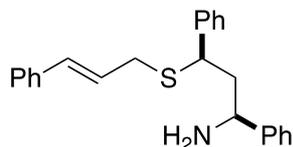
Following general procedure, starting from **2a** (465 mg, 1.26 mmol) and (*E*)-1-bromobut-2-ene, product **5g** (231 mg, 0.78 mmol, 62%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, $R_f = 0.20$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.18 (m, 10H), 5.45 – 5.28 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.87 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H, NCH), 3.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, SCH), 2.91 – 2.83 (m, 1H, SCH_2), 2.83 – 2.75 (m, 1H, SCH_2), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.55 (bs, 2H, NH_2).

3-((2-methylallyl)thio)-1,3-diphenylpropan-1-amine (5h)

Following general procedure, starting from **2a** (500 mg, 1.35 mmol) and 3-bromo-2-methylprop-1-ene, product **5h** (246 mg, 0.83 mmol, 61%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, $R_f = 0.21$). $^1\text{H NMR}$

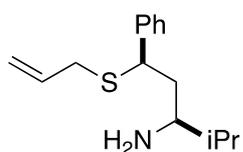
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.20 (m, 10H), 4.77 – 4.75 (m, 1H, H₂C=C), 4.67 – 4.65 (m, 1H, H₂C=C), 3.86 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H, NCH), 3.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, SCH), 2.85 (s, 2H, SCH₂), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.91 (bs, 2H, NH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.9, 142.5, 141.4, 128.7, 128.6, 128.1, 127.3, 127.2, 126.4, 113.5 (C=CH₂), 54.1 (NCH), 46.1 (SCH), 46.0, 38.5 (SCH₂), 21.2 (CH₃).

3-(cinnamylthio)-1,3-diphenylpropan-1-amine (5i)



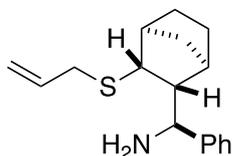
Following general procedure, starting from **2a** (431 mg, 1.17 mmol) and (*E*)-(3-bromoprop-1-en-1-yl)benzene, product **5i** (244 mg, 0.68 mmol, 58%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 50:50, R_f = 0.28). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.12 (m, 15H), 6.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH=CHCH₂), 6.06 (ddd, $J = 15.7, 8.4, 6.1$ Hz, 1H, CH=CHCH₂), 3.88 (dd, $J = 7.8, 6.3$ Hz, 1H, NCH), 3.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, SCH), 3.11 (ddd, $J = 13.8, 6.1, 1.5$ Hz, 1H, SCH₂), 3.00 (ddt, $J = 13.8, 8.4, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 2.29 – 2.06 (m, 2H), 1.63 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 136.8, 132.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 127.2, 127.1, 126.3, 126.2, 126.1, 53.9 (NCH), 46.1 (SCH), 46.0, 33.6 (SCH₂).

1-(allylthio)-4-methyl-1-phenylpentan-3-amine (5j)

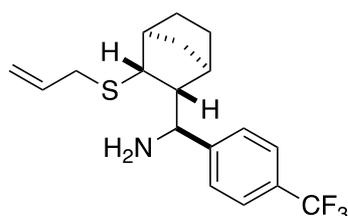


Following general procedure, starting from **2k** (1000 mg, 2.98 mmol), product **5j** (200 mg, 0.80 mmol, 27%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H), 5.76 (dddd, $J = 17.0, 10.0, 8.1, 6.0$ Hz, 1H, H₂C=CH), 5.10 – 4.99 (m, 2H, H₂C=CH), 4.02 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H, SCH), 2.96 (ddt, $J = 13.8, 6.0, 1.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.86 (ddt, $J = 13.8, 8.1, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 2.27 (ddd, $J = 10.0, 4.6, 2.9$ Hz, 1H, NCH), 1.96 (ddt, $J = 13.8, 10.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.73 (ddt, $J = 13.8, 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.00 – 0.90 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃).

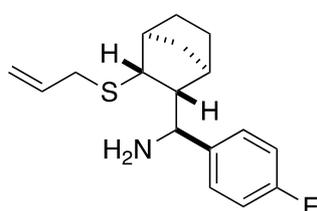
3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(phenyl)methanamine (5k)



Following general procedure, starting from **2n** (1000 mg, 2.78 mmol), product **5k** (566 mg, 2.07 mmol, 74%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 50:50, R_f = 0.26). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.22 (m, 5H), 5.86 (dddd, $J = 16.9, 9.9, 8.1, 6.3$ Hz, 1H, H₂C=CH), 5.19 – 5.10 (m, 2H, H₂C=CH), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCH), 3.28 (ddt, $J = 13.6, 6.3, 1.3$ Hz, 1H, SCH₂), 3.21 (ddt, $J = 13.6, 8.1, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 2.91 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, SCH), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.86 (bs, 2H, NH₂), 1.69 (dt, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 134.4 (CH=CH₂), 128.4 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 117.2 (CH=CH₂), 57.2 (NCH), 56.0, 51.8, 45.0 (SCH), 39.6, 36.0, 34.1 (SCH₂), 30.6, 27.5

3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (5l)

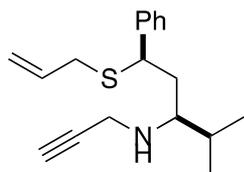
Following general procedure, starting from **2p** (1430 mg, 3.35 mmol), product **5l** (290 mg, 0.85 mmol, 25%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 60:40, Rf = 0.24). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.22 (m, 5H), 5.86 (dddd, *J* = 16.9, 9.9, 8.1, 6.3 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.19 – 5.10 (m, 2H, H₂C=CH), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NCH), 3.28 (ddt, *J* = 13.6, 6.3, 1.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.21 (ddt, *J* = 13.6, 8.1, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.91 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, SCH), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.86 (bs, 2H, NH₂), 1.69 (dt, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -62.4.

3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-fluorophenyl)methanamine (5m)

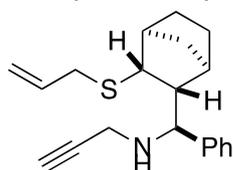
Following general procedure, starting from 4-(4-fluorophenyl)octahydro-2*H*-5,8-methanobenzo[*e*][1,3]thiazin-2-one (1050 mg, 2.78 mmol), product **5m** (547 mg, 1.88 mmol, 67%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 50:50, Rf = 0.32). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.85 (dddd, *J* = 16.6, 10.0, 8.1, 6.3 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.18 – 5.11 (m, 2H, H₂C=CH), 3.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NCH), 3.27 (ddt, *J* = 13.6, 6.3, 1.3 Hz, 1H, SCH₂), 3.20 (ddt, *J* = 13.6, 8.1, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.89 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, SCH), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 3H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (d, *J* = 245 Hz), 141.4, 134.4 (CH=CH₂), 128.9 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C), 117.3 (CH=CH₂), 115.8 (d, *J* = 20.9 Hz), 60.4 (NCH), 56.1, 51.8, 45.1 (SCH), 39.6, 36.1, 34.1 (SCH₂), 30.6, 27.5. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -115.8.

General procedure for the synthesis of *N*-propargyl-1,3-aminothioethers 6

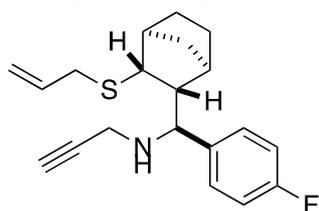
To a solution of **5** (1 equiv) into MeCN (0.1M of the substrate) was added K₂CO₃ (2-3 equiv) and DMAP (0.25 equiv). Propargyl bromide in solution (2-3 equiv, 80% in toluene) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred between 45 and 65 °C for 4 h. Water was added and the crude was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the crude was purified by column chromatography on silica gel using heptane/AcOEt/NEt₃ (80/20/1 to 70/30/1) to afford **6**.

1-(allylthio)-4-methyl-1-phenyl-N-(prop-2-yn-1-yl)pentan-3-amine (6j)

Following general procedure, starting from **5j** (100 mg, 0.40 mmol), K_2CO_3 (2 equiv) and propargyl bromide (2 equiv) at 55 °C, product **6j** (90 mg, 0.31 mmol, 78%) was obtained as a white solid. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.56). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.20 (m, 5H), 5.76 (dddd, J = 16.9, 10.0, 8.1, 6.1 Hz, 1H, $H_2C=CH$), 5.09 – 4.99 (m, 2H, $H_2C=CH$), 3.95 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H, SCH), 3.38 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.30 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 2.96 (ddt, J = 13.8, 6.1, 1.4 Hz, 1H, SCH_2), 2.86 (ddt, J = 13.8, 8.1, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 2.24 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H, NCH), 2.16 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 1.91 (ddd, J = 14.2, 9.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5, 134.6 ($CH=CH_2$), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.1, 117.0 ($CH=CH_2$), 82.9 ($C\equiv CH$), 70.9 ($C\equiv CH$), 59.5 (NCH), 46.0 (SCH), 37.1 ($NCH_2C\equiv CH$), 36.2, 34.2 (SCH_2), 29.3, 18.5 (CH_3), 16.9 (CH_3).

3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(phenyl)methylprop-2-yn-1-amine (6k)

Following general procedure, starting from **5k** (84 mg, 0.31 mmol), K_2CO_3 (3 equiv) and propargyl bromide (3 equiv) at 55 °C, product **6k** (80 mg, 0.26 mmol, 84%) was obtained as a white solid. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.56). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.87 (dddd, J = 17.7, 9.5, 8.3, 6.1 Hz, 1H, $H_2C=CH$), 5.19 – 5.10 (m, 2H, $H_2C=CH$), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H, NCH), 3.27 (ddt, J = 13.7, 6.1, 1.3 Hz, 1H, SCH_2), 3.20 (ddt, J = 13.7, 8.4, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 3.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 2.99 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 2.87 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H, SCH), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.18 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 1.06 – 0.95 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.6, 134.5 ($CH=CH_2$), 128.4 (3C), 127.3 (2C), 117.3 ($CH=CH_2$), 82.1 ($C\equiv CH$), 71.1 ($C\equiv CH$), 63.3 (NCH), 54.0, 51.6, 45.0 (SCH), 39.6, 36.1 ($NCH_2C\equiv CH$), 35.5, 34.1 (SCH_2), 30.6, 27.7.

3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-fluorophenyl)methylprop-2-yn-1-amine (6m)

Following general procedure, starting from **5m** (200 mg, 0.69 mmol), K_2CO_3 (3 equiv) and propargyl bromide (3 equiv) at 55 °C, product **6m** (180 mg, 0.55 mmol, 80%) was obtained as a white solid. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.58). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.86 (dddd, J = 17.7, 9.6, 8.4, 6.0 Hz, 1H, $H_2C=CH$), 5.19 – 5.10 (m, 2H, $H_2C=CH$), 3.47 (d, J = 10.7 Hz, 1H, NCH), 3.27 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1H, SCH_2), 3.19 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 1H, SCH_2), 3.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 2.97 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H, $NCH_2C\equiv CH$), 2.85 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H, SCH), 2.74 (bs, 1H, NH), 2.33 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.30 (tt, J = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 1.19 – 1.10 (m, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1 (d, J = 245 Hz), 138.2, 134.4 ($CH=CH_2$), 129.7 (2C), 117.4 ($CH=CH_2$), 115.2 (d, J = 20.6 Hz), 80.0 ($C\equiv CH$), 71.2 ($C\equiv CH$), 62.5 (NCH), 54.1, 51.5, 45.0

(SCH), 39.5, 36.0 (NCH₂C≡CH), 35.4, 34.0 (SCH₂), 30.5, 27.6. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.8.

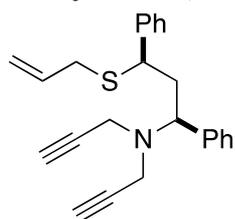
General procedures for the synthesis of *N,N*-dipropargyl-1,3-aminothioethers **7**

General procedure A. To a solution of **5** (1 equiv) into MeCN (0.1M of the substrate) was added K₂CO₃ (3-6 equiv). Propargyl bromide in solution (3-6 equiv, 80% in toluene) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred between 40 and 60 °C for 24 h. Water was added and the crude was extracted three time with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the crude was purified by column chromatography on silica gel using heptane/AcOEt/NEt₃ (95/5) to afford **7**.

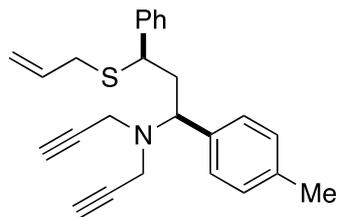
General procedure B. To a solution of **5** (1 equiv) into MeCN (0.1M of the substrate) was added K₂CO₃ (3-6 equiv) and KI (3-6 equiv). Propargyl bromide in solution (3-6 equiv, 80% in toluene) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred between 40 and 65 °C for 24 h. Water was added and the crude was extracted three time with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the crude was purified by column chromatography on silica gel using heptane/AcOEt/NEt₃ (95/5) to afford **7**.

General procedure C. To a solution of **5** (1 equiv) into MeCN (0.1M of the substrate) was added K₂CO₃ (3-6 equiv) and DMAP (0.25 equiv). Propargyl bromide in solution (3-6 equiv, 80% in toluene) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred between 55 and 65 °C for 24 h. Water was added and the crude was extracted three time with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the crude was purified by column chromatography on silica gel using heptane/AcOEt/NEt₃ (95/5) to afford **7**.

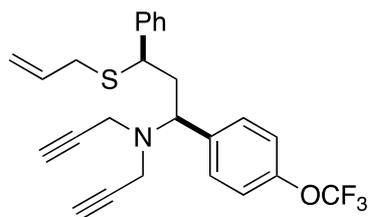
3-(allylthio)-1,3-diphenylpropyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (**7a**)



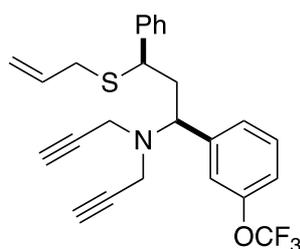
Following general procedure A, starting from **5a** (377 mg, 1.33 mmol), K₂CO₃ (5 equiv) and propargyl bromide (5 equiv) at 40 °C, product **7a** (380 mg, 1.06 mmol, 80%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.35). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.13 (m, 10H), 5.59 (dddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.3, 5.8 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.89 – 4.85 (m, 1H, H₂C=CH), 4.85 – 4.79 (m, 1H, H₂C=CH), 3.92 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 1H, NCH), 3.50 (dd, *J* = 16.9, 2.4 Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.36 (dd, *J* = 16.9, 2.4 Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.31 (dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H, SCH), 2.86 (ddt, *J* = 13.8, 5.8, 1.4 Hz, 1H, SCH₂), 2.69 (ddt, *J* = 13.8, 8.3, 1.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.53 (ddd, *J* = 13.7, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C≡CH), 2.05 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 139.9, 134.2 (CH=CH₂), 128.7 (2C), 128.4 (4C), 127.9 (2C), 127.8, 127.0, 116.8 (CH=CH₂), 79.4 (2C, C≡CH), 73.0 (2C, C≡CH), 63.3 (NCH), 46.1 (SCH), 40.4, 39.9 (2C, NCH₂C≡CH), 33.7 (SCH₂).

3-(allylthio)-3-phenyl-1-(*p*-tolylpropyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7b)

Following general procedure A, starting from **5b** (370 mg, 0.80 mmol), K_2CO_3 (3 equiv) and propargyl bromide (3 equiv) at 40 °C, product **7b** (280 mg, 0.48 mmol, 60%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.19). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.08 (m, 9H), 5.59 (dddd, J = 16.9, 10.0, 8.3, 5.8 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.88 – 4.79 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.89 (dd, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H, NCH), 3.48 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.36 – 3.30 (m, 3H, SCH, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.85 (ddt, J = 13.7, 5.8, 1.4 Hz, 1H, SCH_2), 2.69 (ddt, J = 13.7, 8.3, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 2.51 (ddd, J = 13.7, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.18 (t, J = 2.4 Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.07 – 1.98 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 137.3, 136.7, 134.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.1, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 126.9, 116.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.5 (2C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 73.0 (2C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 62.9 (NCH), 46.2 (SCH), 40.4, 39.9 (2C, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 33.7 (SCH_2), 21.2 (CH_3). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.1937, found: 374.1956.

3-(allylthio)-3-phenyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7c)

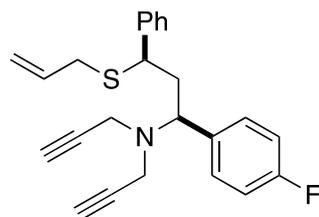
Following general procedure A, starting from **5c** (230 mg, 0.63 mmol), K_2CO_3 (4 equiv) and propargyl bromide (4 equiv) at 40 °C, product **7c** (140 mg, 0.32 mmol, 50%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.13). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.10 (m, 9H), 5.56 (dddd, J = 16.9, 9.9, 8.6, 5.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.89 – 4.85 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.83 – 4.77 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.94 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H, NCH), 3.48 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.38 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.25 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H, SCH), 2.86 (ddt, J = 13.7, 5.6, 1.4 Hz, 1H, SCH_2), 2.67 (ddt, J = 13.7, 8.6, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 2.52 (ddd, J = 13.7, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 2.4 Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.06 – 1.98 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -57.7. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444.1603, found: 444.1621.

3-(allylthio)-3-phenyl-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)propyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7d)

Following general procedure A, starting from **5d** (350 mg, 0.95 mmol), K_2CO_3 (4 equiv) and propargyl bromide (4 equiv) at 45 °C, product **7d** (52 mg, 0.11 mmol, 12%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.26). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 7H), 5.56 (dddd, J = 16.9, 9.9, 8.6, 5.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.89 – 4.84 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.79 (dq, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.93 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H, NCH), 3.47 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.37 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.25 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H, SCH), 2.85 (ddt, J = 13.8, 5.6, 1.6 Hz, 1H, SCH_2), 2.66 (dd, J = 13.7, 8.7 Hz, 1H,

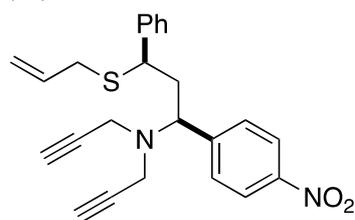
SCH₂), 2.52 (ddd, $J = 13.8, 10.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.21 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C≡CH), 2.02 (ddd, $J = 13.8, 9.9, 4.7$ Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 142.7, 142.6, 133.9 (CH=CH₂), 129.7, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 127.1, 121.3, 120.5 (q, $J = 257$ Hz), 120.2, 116.8 (CH=CH₂), 78.9 (2C, C≡CH), 73.3 (2C, C≡CH), 62.9 (NCH), 46.0 (SCH), 40.5, 40.0 (2C, NCH₂C≡CH), 33.7 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -57.7. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₅H₂₄F₃NOS [M+H]⁺: 444.1603, found: 444.1621.

3-(allylthio)-1-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7e)



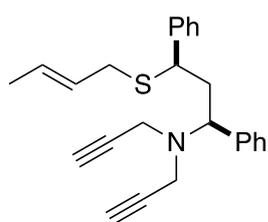
Following general procedure C, starting from **5e** (100 mg, 0.33 mmol), K₂CO₃ (6 equiv) and propargyl bromide (6 equiv) at 65 °C, product **7e** (90 mg, 0.24 mmol, 72%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.58). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 5H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 5.58 (dddd, $J = 16.9, 10.0, 8.5, 5.8$ Hz, 1H, H₂C=CH), 4.91 – 4.87 (m, 1H, H₂C=CH), 4.82 (dq, $J = 16.9, 1.6$ Hz, 1H, H₂C=CH), 3.90 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H, NCH), 3.47 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.36 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.25 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1H, SCH), 2.86 (ddt, $J = 13.8, 5.6, 1.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.67 (dd, $J = 13.8, 8.5$ Hz, 1H, SCH₂), 2.52 (ddd, $J = 13.7, 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C≡CH), 1.89 (ddd, $J = 13.7, 10.0, 4.5$ Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (d, $J = 246$ Hz), 142.9, 135.8 (d, $J = 3.2$ Hz), 134.1 (CH=CH₂), 130.2 (d, $J = 7.7$ Hz, 2C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 116.9 (CH=CH₂), 115.2 (d, $J = 20.9$ Hz, 2C), 79.1 (2C, C≡CH), 73.2 (2C, C≡CH), 62.6 (NCH), 46.0 (SCH), 40.6, 39.9 (2C, NCH₂C≡CH), 33.6 (SCH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.6.

3-(allylthio)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7f)



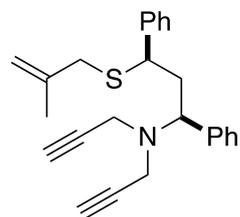
Following general procedure A, starting from **5f** (440 mg, 1.34 mmol), K₂CO₃ (5 equiv) and propargyl bromide (5 equiv) at 40 °C, product **7f** (230 mg, 0.57 mmol, 42%) was obtained as an orange oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.13). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.16 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 4H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 5.58 (dddd, $J = 16.9, 10.0, 8.7, 5.7$ Hz, 1H, H₂C=CH), 4.91 – 4.87 (m, 1H, H₂C=CH), 4.84 – 4.78 (m, 1H, H₂C=CH), 4.03 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H, NCH), 3.47 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.40 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 2H, NCH₂C≡CH), 3.19 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H, SCH), 2.87 (ddt, $J = 13.8, 5.6, 1.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.67 (ddt, $J = 13.8, 8.7, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 2.58 (ddd, $J = 13.8, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C≡CH), 2.03 (ddd, $J = 13.7, 10.0, 4.9$ Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 147.6, 142.3, 133.9 (CH=CH₂), 129.5 (2C), 128.6 (2C), 127.8 (2C), 127.3, 123.6 (2C), 117.1 (CH=CH₂), 78.6 (2C, C≡CH), 73.6 (2C, C≡CH), 62.8 (NCH), 45.8 (SCH), 40.5, 40.1 (2C, NCH₂C≡CH), 33.6 (SCH₂). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₅H₂₄N₂O₂S [M+H]⁺: 405.1631, found: 405.1643.

3-(((E)-but-2-en-1-ylthio)-1,3-diphenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7g)



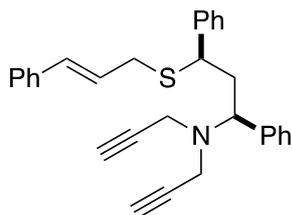
Following general procedure B, starting from **5g** (131 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (6 equiv), KI (6 equiv) and propargyl bromide (6 equiv) at 45 °C, product **7g** (122 mg, 0.33 mmol, 74%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.60). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.12 (m, 10H), 5.25 – 5.21 (m, 2H, SCH_2CH , CH_3CH), 3.93 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H, NCH), 3.50 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.37 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.27 (dd, J = 10.2, 4.6 Hz, 1H, SCH), 2.83 – 2.77 (m, 1H, SCH_2), 2.68 – 2.61 (m, 1H, SCH_2), 2.51 (ddd, J = 13.7, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.4 Hz, 2H, $C\equiv CH$), 2.03 (ddd, J = 13.7, 10.1, 4.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.5, 140.1, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.9, 127.1, 127.0, 79.5 (2C, $C\equiv CH$), 73.1 (2C, $C\equiv CH$), 63.5 (NCH), 46.2 (SCH), 40.6, 40.0 (2C, $NCH_2C\equiv CH$), 33.0 (SCH_2), 17.7 (CH_3).

3-((2-methylallyl)thio)-1,3-diphenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7h)



Following general procedure B, starting from **5h** (240 mg, 0.81 mmol), K_2CO_3 (6 equiv), KI (6 equiv) and propargyl bromide (6 equiv) at 45 °C, product **7h** (154 mg, 0.41 mmol, 51%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.29). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.15 (m, 10H), 4.63 – 4.61 (m, 1H, $CH_2=C$), 4.49 – 4.46 (m, 1H, $CH_2=C$), 3.93 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H, NCH), 3.50 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.36 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.27 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H, SCH), 2.77 (d, J = 13.5 Hz, 1H, SCH_2), 2.71 (d, J = 13.5 Hz, 1H, SCH_2), 2.51 (ddd, J = 13.7, 10.1, 5.1 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.4 Hz, 2H, $C\equiv CH$), 2.06 (ddd, J = 13.7, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2, 141.1 ($CH_2=C$), 140.0, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 127.0, 113.4 ($CH_2=C$), 79.5 (2C, $C\equiv CH$), 73.1 (2C, $C\equiv CH$), 63.4 (NCH), 46.5 (SCH), 40.8, 40.0 (2C, $NCH_2C\equiv CH$), 38.2 (SCH_2), 21.2 (CH_3).

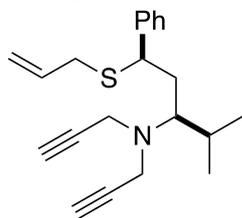
3-(cinnamylthio)-1,3-diphenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7i)



Following general procedure B, starting from **5i** (206 mg, 0.57 mmol), K_2CO_3 (6 equiv), KI (6 equiv) and propargyl bromide (6 equiv) at 40 °C, product **7i** (210 mg, 0.48 mmol, 84%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.64). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.12 (m, 15H), 6.11 (d, J = 15.7 Hz, 1H, $CH=CHCH_2$), 5.94 (ddd, J = 15.6, 8.5, 6.0 Hz, 1H, $CH=CHCH_2$), 3.93 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H, NCH), 3.49 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $NCH_2C\equiv CH$), 3.40 – 3.33 (m, 3H, SCH,

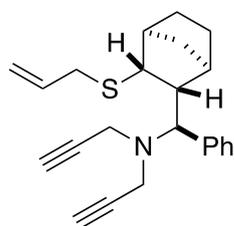
NCH₂C \equiv CH), 3.03 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 1.5$ Hz, 1H, SCH₂), 2.87 (ddd, $J = 13.6, 8.5, 0.9$ Hz, 1H, SCH₂), 2.54 (ddd, $J = 13.6, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.19 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C \equiv CH), 2.11 – 2.00 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 139.8, 136.8, 132.0, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.4, 127.0, 126.3 (2C), 126.0, 79.3 (2C, C \equiv CH), 73.0 (2C, C \equiv CH), 63.4 (NCH), 46.2 (SCH), 40.6, 40.0 (2C, NCH₂C \equiv CH), 33.3 (SCH₂).

1-(allylthio)-4-methyl-1-phenyl-N,N-di(prop-2-yn-1-yl)pentan-3-amine (7j)



Following general procedure C, starting from **5j** (200 mg, 0.80 mmol), K₂CO₃ (6 equiv) and propargyl bromide (6 equiv) at 55 °C, product **7j** (99 mg, 0.30 mmol, 38%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.45). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H), 5.76 (dddd, $J = 16.4, 10.5, 8.1, 6.0$ Hz, 1H, H₂C=CH), 5.08 – 5.00 (m, 2H, H₂C=CH), 3.98 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H, SCH), 3.55 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 2H, NCH₂C \equiv CH), 3.49 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 2H, NCH₂C \equiv CH), 2.96 (ddt, $J = 13.9, 6.0, 1.4$ Hz, 1H, SCH₂), 2.86 (ddt, $J = 13.9, 8.1, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 2.24 (ddd, $J = 9.6, 5.8, 3.9$ Hz, 1H, NCH), 2.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, C \equiv CH), 2.02 (ddd, $J = 14.3, 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 134.6 (CH=CH₂), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 116.9 (CH=CH₂), 81.0 (2C, C \equiv CH), 72.0 (2C, C \equiv CH), 65.6 (NCH), 46.1 (SCH), 39.3 (2C, NCH₂C \equiv CH), 35.1, 34.2 (SCH₂), 29.8, 21.3 (CH₃), 19.4 (CH₃). HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for C₂₁H₂₇NS [M+H]⁺: 326.1937, found: 326.1951.

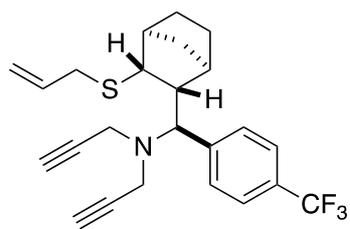
3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(phenyl)methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7k)



Following general procedure A, starting from **5k** (245 mg, 0.90 mmol), K₂CO₃ (3 equiv) and propargyl bromide (3 equiv) at 60 °C, product **7k** (57 mg, 0.16 mmol, 18%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.29). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.16 (m, 5H), 5.89 (dddd, $J = 16.7, 10.0, 7.8, 6.5$ Hz, 1H, H₂C=CH), 5.20 (dq, $J = 16.7, 1.5$ Hz, 1H, H₂C=CH), 5.08 (ddt, $J = 10.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H, H₂C=CH), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, NCH), 3.62 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 2H, NCH₂C \equiv CH), 3.45 (ddt, $J = 13.7, 7.8, 1.0$ Hz, 1H, SCH₂), 3.34 – 3.26 (m, 3H, SCH₂, NCH₂C \equiv CH), 2.89 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 1H, SCH), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, C \equiv CH), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.38 – 1.16 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 135.5 (CH=CH₂), 129.3 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 116.5 (CH=CH₂), 80.5 (2C, C \equiv CH), 72.3 (2C, C \equiv CH), 67.6 (NCH), 53.3, 49.1, 46.0 (SCH), 39.7, 39.0 (2C, NCH₂C \equiv CH), 37.7, 34.7 (SCH₂), 30.8, 27.9.

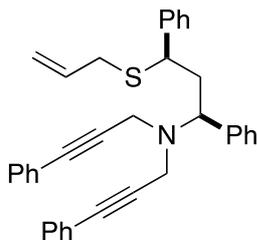
3-(allylthio)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7l)

Following general procedure A, starting from **5l** (290 mg, 0.85 mmol), K₂CO₃ (3 equiv) and propargyl bromide (3 equiv) at 60 °C, product **7l** (30 mg, 0.07 mmol, 9%) was obtained as a



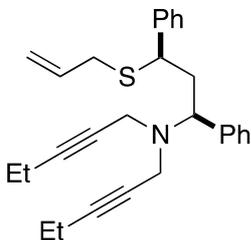
colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.28). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H) – 7.16 (m, 5H), 5.88 (dddd, J = 16.7, 10.0, 7.8, 6.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.19 (dq, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.10 (ddt, J = 10.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H, NCH), 3.64 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.41 (ddt, J = 13.6, 7.7, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 3.34 (dd, J = 16.9, 2.4 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.31 – 3.26 (m, 1H, SCH_2), 2.91 – 2.87 (m, 1H, SCH), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.06 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.68 – 1.53 (m, 1H), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.40 – 1.16 (m, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 135.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.6 (2C), 129.4 (q, J = 32.0 Hz), 124.9 (q, J = 3.7 Hz, 2C), 124.2 (q, J = 272 Hz), 116.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.9 (2C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 72.7 (2C, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.3 (NCH), 53.2, 49.0, 45.9 (SCH), 39.7, 39.0 (2C, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 37.7, 34.7 (SCH_2), 30.8, 27.9. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.4. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1811, found: 418.1832.

3-(allylthio)-1,3-diphenylpropyl)-3-phenyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine (7n)



Following general procedure A, starting from **5a** (250 mg, 0.88 mmol), K_2CO_3 (3 equiv), and (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (3 equiv) at 40 °C, product **7n** (147 mg, 0.29 mmol, 32%) was obtained as a yellow oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.36). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.11 (m, 20H), 5.58 (dddd, J = 16.9, 10.0, 8.3, 5.9 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.88 – 4.76 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.15 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H, NCH), 3.77 (d, J = 17.1 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.62 (d, J = 17.1 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.41 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H, SCH), 2.87 (ddt, J = 13.8, 5.9, 1.4 Hz, 1H, SCH_2), 2.76 – 2.62 (m, 3H, SCH_2), 2.22 – 2.12 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 139.9, 134.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.9, 128.9, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 128.0, 127.7, 126.9, 123.3, 116.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 85.4, 85.2, 63.3 (NCH), 46.2 (SCH), 41.2, 40.5, 33.8 (SCH_2).

3-(allylthio)-1,3-diphenylpropyl)-N-(pent-2-yn-1-yl)pent-2-yn-1-amine (7o)

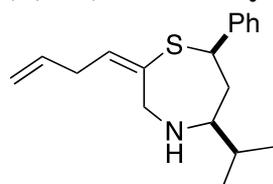


Following general procedure A, starting from **5a** (150 mg, 0.53 mmol), K_2CO_3 (3 equiv), and (1-bromopent-2-yne (3 equiv) at 40 °C, product **7o** (88 mg, 0.21 mmol, 40%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 20). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.21 (m, 7H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.59 (dddd, J = 16.8, 10.0, 8.3, 5.8 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.89 – 4.80 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 3.94 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H, NCH), 3.44 (dt, J = 16.5, 2.2 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.34 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H, SCH), 3.27 (dt, J = 16.5, 2.2 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.86 (ddt, J = 13.8, 5.9, 1.4 Hz, 1H, SCH_2), 2.69 (ddt, J = 13.8, 8.3, 1.0 Hz, 1H, SCH_2), 2.56 (ddd, J = 13.7, 9.9, 5.2 Hz, 1H), 2.20 (qt, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 2.07 (ddd, J = 13.7, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 6H, CH_3).

General procedure for the synthesis of thiazepines 11

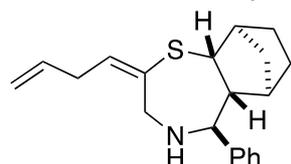
To a solution of **6** (1 equiv) into DCE (0.05M of the substrate) was added [(IPr)AuCl] (5 mol%) and AgSbF₆ (5 mol%). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 4-22 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was filtrated on celite, and the crude product was purified by column chromatography using heptane/AcOEt/NEt₃ (90/10/1) to afford **11**.

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-isopropyl-7-phenyl-1,4-thiazepane (11j)



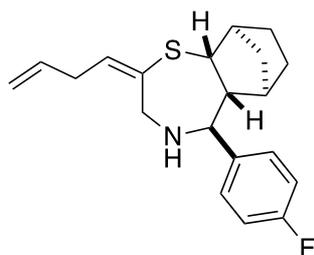
Following general procedure, starting from **6j** (70 mg, 0.24 mmol) for 22 h, product **11j** (45 mg, 0.16 mmol, 64%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.14 (tt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, SC=CH), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.3 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.08 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.03 (dq, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 3.96 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H, SCH), 3.75 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, SCCH₂N), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 11.0, 4.4, 2.0 Hz, 1H, NCH), 2.21 (ddd, *J* = 14.2, 2.6, 2.0 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 14.2, 11.9, 11.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 139.7 (SC=CH), 135.4 (CH=CH₂), 133.0 (SC=CH), 128.7 (2C), 127.3, 127.0 (2C), 115.5 (CH=CH₂), 64.7 (NCH), 53.6 (SCH), 50.8 (SCCH₂N), 44.6 (NCH₂C=CH), 34.8, 32.8, 18.9 (CH₃), 18.1 (CH₃).

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-phenyldecahydro-6,9-methanobenzo[*f*][1,4]thiazepine (11k)



Following general procedure, starting from **6k** (60 mg, 0.19 mmol) for 22 h, product **11k** (45 mg, 0.14 mmol, 75%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.31). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.77 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, SC=CH), 5.02 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.97 (dq, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.36 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, NCH), 3.77 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.69 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.53 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H, SCH), 2.81 (ddt, *J* = 7.7, 6.1, 1.6 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.39 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 136.5 (CH=CH₂), 136.1 (SC=CH), 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.2, 122.7 (SC=CH), 115.1 (CH=CH₂), 62.4 (NCH), 54.5, 53.0 (SCH), 46.9 (SCCH₂N), 42.8, 41.5, 40.0, 34.1, 32.6 (NCH₂C=CH), 29.9, 28.9.

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-(4-fluorophenyl)decahydro-6,9-methanobenzo[*f*][1,4]thiazepine (11m)

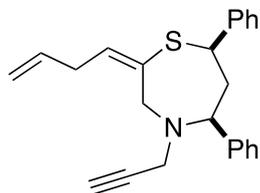


Following general procedure, starting from **6m** (51 mg, 0.15 mmol) for 4 h, product **11m** (43 mg, 0.13 mmol, 84%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, $R_f = 0.40$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 5.77 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{SC}=\text{CH}$), 5.02 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.97 (dq, $J = 10.1, 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, NCH), 3.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, SCCH_2N), 3.66 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, SCCH_2N), 3.52 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H, SCH), 2.81 (ddt, $J = 7.7, 6.1, 1.7$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 10.6, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 3H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (d, $J = 245$ Hz), 141.3, 136.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.0 ($\text{SC}=\text{CH}$), 129.3 (d, $J = 7.8$ Hz, 2C), 122.2 ($\text{SC}=\text{CH}$), 115.2 (d, $J = 21.0$ Hz, 2C), 115.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 61.5 (NCH), 54.5, 52.7 (SCH), 46.2 (SCCH_2N), 43.2, 40.9, 34.1, 32.5 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 29.8, 28.8. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.5.

General procedure for the synthesis of thiazepines **8**

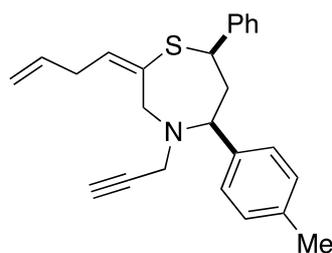
To a solution of **7** (1 equiv) into DCE (0.05M of the substrate) was added [(IPr)AuCl] (5 mol%) and AgSbF_6 (5 mol%). The reaction mixture was stirred between 50 and 75 °C for 4–18 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was filtrated on celite, and the crude product was purified by column chromatography using heptane/AcOEt (95/05) to afford **8**.

(*E*)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5,7-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (**8a**)



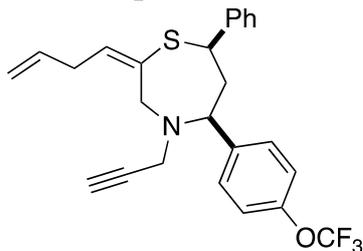
Following general procedure, starting from **7a** (100 mg, 0.28 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8a** (87 mg, 0.24 mmol, 87%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, $R_f = 0.22$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.18 (m, 10H), 5.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{SC}=\text{CH}$), 5.90 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.3$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.14 (dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.08 (dq, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.54 (dd, $J = 10.0, 1.3$ Hz, 1H, SCH), 3.98 – 3.87 (m, 2H, SCCH_2N , NCH), 3.53 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, SCCH_2N), 3.33 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.17 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.11 – 2.91 (m, 2H), 2.82 (ddd, $J = 15.3, 11.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.3, 3.5, 1.3$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 142.4, 135.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.8 ($\text{SC}=\text{CH}$), 131.6 ($\text{SC}=\text{CH}$), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.6 (2C), 127.4 (2C), 127.4, 127.3, 115.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.8 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 73.0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.7 (NCH), 53.7 (SCCH_2N), 48.0 (SCH), 45.0, 44.1 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 33.4.

(*E*)-2-(but-3-en-1-ylidene)-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-5-(*p*-tolyl)-1,4-thiazepane (**8b**)



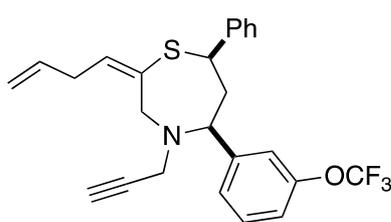
Following general procedure, starting from **7b** (57 mg, 0.09 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8b** (38 mg, 0.06 mmol, 67%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.35). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 5H), 6.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H, $\text{SC}=\underline{\text{CH}}$), 5.96 (ddt, J = 16.4, 10.1, 6.2 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.20 (dq, J = 16.4, 1.5 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.14 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.61 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H, SCH), 4.05 – 3.91 (m, 2H, SCCH_2N , NCH), 3.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.38 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H, NCH_2CECH), 3.24 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H, NCH_2CECH), 3.17 – 2.96 (m, 2H), 2.88 (ddd, J = 15.3, 11.1, 10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.35 (dd, J = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CECH). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 139.0, 137.0, 135.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 134.9 ($\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.6 ($\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 127.6 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 115.4 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.9 ($\underline{\text{C}}\text{ECH}$), 72.9 (CECH), 67.3 (NCH), 53.6 (SCCH_2N), 47.9 (SCH), 44.8, 44.0 (NCH_2CECH), 33.4, 21.1 (CH_3). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 374.1937, found: 374.1954.

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,4-thiazepane (8c)



Following general procedure, starting from **7c** (60 mg, 0.14 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8c** (60 mg, 0.14 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.42). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.11 (m, 9H), 5.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{SC}=\underline{\text{CH}}$), 5.89 (ddt, J = 17.2, 10.2, 6.2 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.14 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.08 (dq, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.51 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H, SCH), 3.98 – 3.88 (m, 2H, SCCH_2N , NCH), 3.54 (d, J = 14.6 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.34 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H, NCH_2CECH), 3.14 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H, NCH_2CECH), 3.09 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (ddd, J = 15.3, 11.2, 9.9 Hz, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H, CECH). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 143.0, 141.4, 135.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 134.5 ($\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.8 ($\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.4, 121.0, 120.5 (q, J = 257 Hz), 115.6 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.3 ($\underline{\text{C}}\text{ECH}$), 73.3 (CECH), 67.0 (NCH), 53.8 (SCCH_2N), 48.0 (SCH), 45.2, 44.2 (NCH_2CECH), 33.4. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -57.8. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NOS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 444.1603, found: 444.1617.

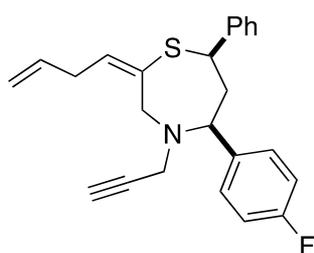
(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,4-thiazepane (8d)



Following general procedure, starting from **7d** (160 mg, 0.36 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8d** (160 mg, 0.36 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.18). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.18 (m, 8H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 5.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H, $\text{SC}=\underline{\text{CH}}$), 5.89 (ddt, J = 17.3, 10.2, 6.2 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.13 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.07 (dq, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.50 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz,

1H, SCH), 3.98 – 3.89 (m, 2H, SCCH₂N, NCH), 3.55 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.36 (dd, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 3.16 (dd, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 3.04 (dddd, *J* = 15.7, 7.8, 6.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (dddd, *J* = 15.7, 7.8, 6.2, 1.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 15.2, 11.2, 9.9 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 15.2, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 145.2, 143.0, 135.7 (CH=CH₂), 134.4 (SC=CH), 131.9 (SC=CH), 129.8, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.4, 126.0, 120.5 (q, *J* = 257 Hz), 120.1, 119.8, 115.6 (CH=CH₂), 79.2 (C≡CH), 73.3 (C≡CH), 67.3 (NCH), 53.7 (SCCH₂N), 48.0 (SCH), 45.0, 44.1 (NCH₂C≡CH), 33.4. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -57.7. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₅H₂₄F₃NOS [M+H]⁺: 444.1603, found: 444.1618.

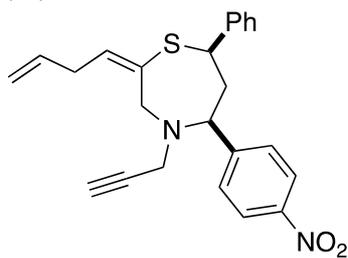
(*E*)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-(4-fluorophenyl)-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (8e)



Following general procedure, starting from **7e** (40 mg, 0.11 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8e** (21 mg, 0.06 mmol, 53%) was obtained as a yellow oil. (Heptane/AcOEt 90:10, *R_f* = 0.31). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.16 (m, 7H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 5.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, SC=CH), 5.89 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 6.3 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.07 (dq, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.52 (dd, *J* = 9.9, 1.3 Hz, 1H, SCH),

3.96 – 3.86 (m, 2H, SCCH₂N, NCH), 3.51 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.33 (dd, *J* = 16.9, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 3.14 (dd, *J* = 16.9, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 3.04 (dddd, *J* = 15.7, 7.7, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 15.3, 11.2, 9.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 2H, C≡CH). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.1 (d, *J* = 246 Hz), 143.2, 138.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 135.8 (CH=CH₂), 134.7 (SC=CH), 131.6 (SC=CH), 129.1 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C), 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.4, 115.6 (CH=CH₂), 115.3 (d, *J* = 21.1 Hz, 2C), 79.6 (C≡CH), 73.1 (C≡CH), 66.9 (NCH), 53.7 (SCCH₂N), 47.9 (SCH), 45.2, 44.0 (NCH₂C≡CH), 33.4. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.1.

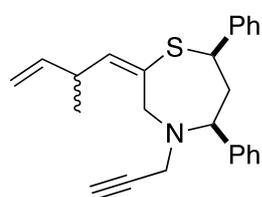
(*E*)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-(4-nitrophenyl)-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (8f)



Following general procedure, starting from **7f** (40 mg, 0.10 mmol) at 50 °C for 18 h, product **8f** (26 mg, 0.07 mmol, 66%) was obtained as an orange oil. (Heptane/AcOEt 90:10, *R_f* = 0.25). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 5H), 6.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, SC=CH), 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.2 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.14 (dq, *J* =

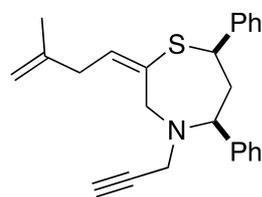
17.1, 1.7 Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.09 (dq, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.51 (dd, $J = 9.8, 1.4$ Hz, 1H, SCH), 4.04 (dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1H, NCH), 3.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, SCCH_2N), SCCH_2N), 3.60 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, SCCH_2N), 3.38 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 3.12 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 3.08 – 2.91 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 15.3, 11.1, 9.8$ Hz, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 2H, $\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 147.2, 142.6, 135.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 134.1 ($\text{S}\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 131.9 ($\text{S}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 127.3 (2C), 123.8 (2C), 115.6 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 78.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 73.6 ($\text{C}\underline{\text{E}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 67.2 (NCH), 53.7 (SCCH_2N), 48.0 (SCH), 45.1, 44.1 ($\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 33.3. HRMS (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.1631, found: 405.1635.

(E)-2-(2-methylbut-3-en-1-ylidene)-5,7-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (8g)

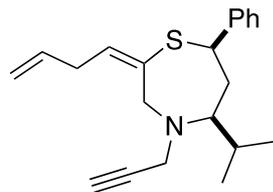


Following general procedure, starting from **7g** (25 mg, 0.07 mmol) at 75 °C for 8 h, product **8g** (17 mg, 0.05 mmol, 68%) was obtained as an inseparable mixture of diastereoisomers (dr 83:87), as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, $R_f = 0.68$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.16 (m, 10H), 5.96 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 6.3$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{minor}}$), 5.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{minor}}$), 5.80 – 5.71 (m, 2H, $\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{major}}$, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{major}}$), 5.17 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{minor}}$), 5.10 (dt, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{minor}}$), 5.00 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{major}}$), 4.95 (dt, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{major}}$), 4.53 (d, $J = 9.8$, 1H, SCH), 3.98 – 3.88 (m, 2H, SCCH_2N , NCH), 3.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $\text{SCCH}_2\text{N}_{\text{minor}}$), 3.51 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $\text{SCCH}_2\text{N}_{\text{major}}$), 3.38 – 3.29 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 3.21 – 3.14 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 2.82 (ddd, $J = 15.2, 11.1, 9.8$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.3, 3.3, 1.2$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3_{\text{major}}$), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3_{\text{minor}}$). **8g major**: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 142.9, 141.6, 137.6, 133.3 ($\text{S}\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.5 (4C), 127.4, 127.3, 113.0 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 73.0 ($\text{C}\underline{\text{E}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 68.0 (NCH), 54.2 (SCCH_2N), 48.0 (SCH), 45.3, 44.1 ($\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 37.7, 20.8.

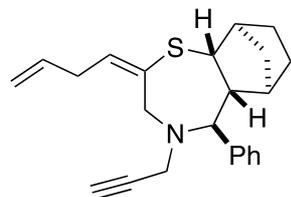
(E)-2-(3-methylbut-3-en-1-ylidene)-5,7-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (8h)



Following general procedure, starting from **7h** (41 mg, 0.11 mmol) at 75 °C for 8 h, product **8h** (29 mg, 0.08 mmol, 70%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, $R_f = 0.44$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.18 (m, 10H), 6.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{SC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.81 (bs, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.54 (dd, $J = 10.0, 1.3$ Hz, 1H, SCH), 3.97 – 3.89 (m, 2H, SCCH_2N , NCH), 3.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, SCCH_2N), 3.33 (dd, $J = 16.9, 2.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 3.17 (dd, $J = 16.9, 2.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 3.00 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 15.2, 11.1, 10.0$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.2, 3.5, 1.3$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 1.82 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 143.3, 142.4, 134.9, 131.9, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.6 (2C), 127.4 (2C), 127.4, 127.3, 111.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 79.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 73.0 ($\text{C}\underline{\text{E}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 67.8 (NCH), 53.7 (SCCH_2N), 48.0 (SCH), 45.0, 44.2 ($\text{NCH}_2\text{C}\underline{\text{E}}\text{CH}$), 37.4, 22.8 (CH_3).

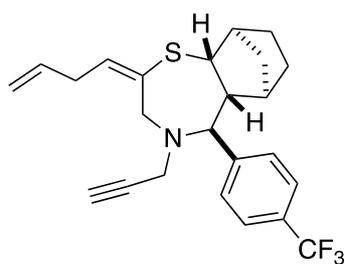
(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-isopropyl-7-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-thiazepane (8j)

Following general procedure, starting from **7j** (30 mg, 0.09 mmol) at 50 °C for 18 h, product **8j** (20 mg, 0.06 mmol, 67%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, Rf = 0.45). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 5.87 – 7.75 (m, 2H, SC=CH, H₂C=CH), 5.07 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.01 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, SCCH₂N), 4.11 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H, SCH), 3.72 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.71 (dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 3.58 (dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz, 1H, NCH₂C≡CH), 2.95 – 2.89 (m, 2H, NCH), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 3H, C≡CH), 1.79 – 2.66 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 136.0 (CH=CH₂), 135.7 (SC=CH), 129.0 (SC=CH), 128.7 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 115.5 (CH=CH₂), 82.2 (C≡CH), 71.0 (C≡CH), 70.2 (NCH), 52.2 (SCCH₂N), 49.8 (SCH), 40.6, 39.0 (NCH₂C≡CH), 33.0, 32.3, 20.6 (CH₃), 20.4 (CH₃). HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₁H₂₇NS [M+H]⁺: 326.1937, found: 326.1942.

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)decahydro-6,9-methanobenzo[*f*][1,4]thiazepine (8k)

Following general procedure, starting from **7k** (31 mg, 0.09 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8k** (18 mg, 0.05 mmol, 58%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, Rf = 0.29). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.23 (m, 5H), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.3 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, SC=CH), 5.06 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.98 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.27 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, NCH), 3.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.39 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, SCH), 3.12 – 2.91 (m, 4H, NCH₂C≡CH), 2.21 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 2H), 1.06 (ddd, *J* = 10.8, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 0.96 (dt, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 136.9 (CH=CH₂), 131.2 (SC=CH), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 123.2 (SC=CH), 114.9 (CH=CH₂), 81.8 (C≡CH), 71.2 (C≡CH), 67.7 (NCH), 52.9, 51.4 (SCH), 46.9 (SCCH₂N), 42.8, 41.5, 40.0, 34.0, 32.9 (NCH₂C≡CH), 29.4, 29.3. HRMS (ESI-Q-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₇NS [M+H]⁺: 350.1937, found: 350.1945.

(E)-2-(but-3-en-1-ylidene)-4-(prop-2-yn-1-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)decahydro-6,9-methanobenzo[*f*][1,4]thiazepine (8l)

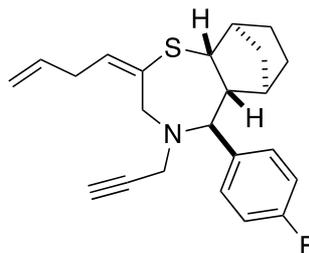


Following general procedure, starting from **7I** (30 mg, 0.07 mmol) at 60 °C for 4 h, product **8I** (16 mg, 0.04 mmol, 53%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.24). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.80 (ddt, J = 16.5, 10.1, 6.2 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H, $\text{SC}=\text{CH}$), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.99 (dq, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H, SCCH_2N), 4.00 (d, J = 10.7 Hz, 1H, NCH), 3.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.39 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H, SCH), 3.09 – 2.91 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (t, J = 2.5 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.74 (dt, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.47 – 1.43 (m, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 1H), 0.99 (dt, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 135.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.1 ($\text{SC}=\text{CH}$), 128.5 (q, J = 32.2 Hz), 127.8 (2C), 125.9 (q, J = 272,3) 124.3 (q, J = 3.9 Hz, 2C), 122.6 ($\text{SC}=\text{CH}$), 114.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 70.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 66.3 (NCH), 52.0, 50.3 (SCH), 45.9 (SCCH_2N), 41.9, 40.3, 39.2, 33.0 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 31.9, 28.4, 28.3. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.3. **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1811, found: 418.1831.

General procedure for the synthesis of **8** from **11**

To a solution of **11** (1 equiv) into MeCN (0.1M of the substrate) was added DIPEA (2 equiv). Propargyl bromide in solution (2 equiv, 80% in toluene) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at 55 °C for 16 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), volatiles were removed under vacuum. The crude was then purified by column chromatography on silica gel using heptane/AcOEt (95/05) to afford **8**.

(*E*)-2-(but-3-en-1-ylidene)-5-(4-fluorophenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)decahydro-6,9-methanobenzo[f][1,4]thiazepine (**8m**)



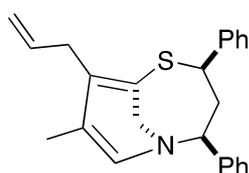
Following general procedure, starting from **11m** (49 mg, 0.15 mmol), product **8m** (39 mg, 0.11 mmol, 71%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 70:30, R_f = 0.64). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 2H) 5.79 (ddt, J = 16.5, 10.1, 6.3 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H, $\text{SC}=\text{CH}$), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.98 (dq, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H, NCH), 3.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.37 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H, SCH), 3.08 – 2.89 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.21 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 2.5 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.00 (ddd, J = 10.7, 7.1, 1.5, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.47 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.10 – 1.02 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.0 (d, J = 245 Hz), 140.5 (d, J = 3.0 Hz), 136.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.2 ($\text{SC}=\text{CH}$), 129.8 (d, J = 7.7 Hz, 2C), 123.4 ($\text{SC}=\text{CH}$), 115.2 (d, J = 21.3 Hz, 2C), 114.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 81.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.0 (NCH), 53.1, 51.3 (SCH), 46.9 (SCCH_2N), 42.9, 41.5, 34.0, 32.9 ($\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 29.4, 29.4. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.4.

Following general procedure, starting from **11j** (48 mg, 0.16 mmol), product **8j** (28 mg, 0.09 mmol, 55%) was obtained. Starting from **11k** (37 mg, 0.12 mmol), product **8k** (34 mg, 0.10 mmol, 82%) was obtained.

General procedure for the synthesis of compounds **10**

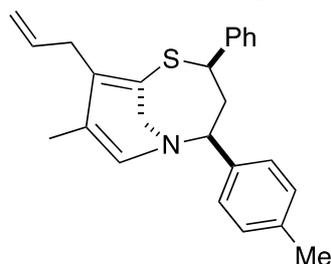
To a solution of **8** (1 equiv) into DCE (0.05M of the substrate) was added [(Me₄t-BuXPhos)AuCl] (5 mol%) and AgSbF₆ (5 mol%). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 18 h. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was filtrated on celite, and the crude product was purified by column chromatography using heptane/AcOEt/NEt₃ (99/1/1) to afford **10**.

7-allyl-8-methyl-2,4-diphenyl-5-thia-1-azabicyclo[4.3.1]deca-6,8-diene (**10a**)



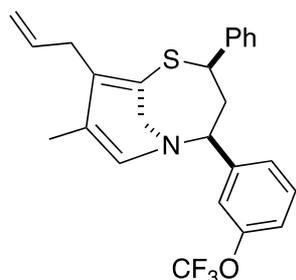
Following general procedure, starting from **8a** (25 mg, 0.07 mmol), product **10a** (16 mg, 0.04 mmol, 64%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.20 (m, 10H), 5.90 (ddt, *J* = 17.0, 9.9, 6.2 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH₃C=CHN), 5.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, NCH), 5.02 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.97 (dq, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.25 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H, SCH), 3.96 (s, 2H, SCCH₂N), 3.20 (dq, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.3, 140.5, 137.9 (CH=CH₂), 129.7 (SC=C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 127.6, 127.5 (2C), 117.6 (CH₃C=CHN), 116.6 (SC=C), 116.1 (CH₃C=CHN), 114.2 (CH=CH₂), 61.6 (NCH), 51.4 (SCH), 44.8, 29.0 (CH₂CH=CH₂), 26.8 (SCCH₂N), 10.2 (CH₃).

7-allyl-8-methyl-4-phenyl-2-(*p*-tolyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.3.1]deca-6,8-diene (**10b**)



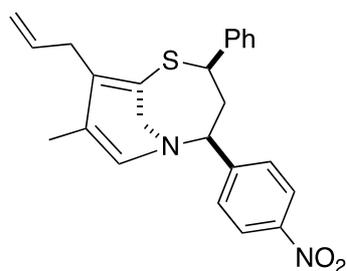
Following general procedure, starting from **8b** (15 mg, 0.04 mmol), product **10b** (8 mg, 0.02 mmol, 55%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, R_f = 0.43). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.20 (m, 10H), 5.89 (ddt, *J* = 17.0, 9.9, 6.2 Hz, 1H, H₂C=CH), 5.80 (s, 1H, CH₃C=CHN), 5.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, NCH), 5.02 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.96 (dq, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H, H₂C=CH), 4.25 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H, SCH), 3.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, SCCH₂N), 3.21 – 3.16 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.5, 138.0, 137.9 (CH=CH₂), 137.4, 129.6 (SC=C), 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 127.4 (2C), 117.5 (CH₃C=CHN), 116.5 (SC=C), 115.9 (CH₃C=CHN), 114.2 (CH=CH₂), 61.3 (NCH), 51.6 (SCH), 45.0, 29.0 (CH₂CH=CH₂), 26.8 (SCCH₂N), 21.1 (CH₃), 10.2 (CH₃).

7-allyl-8-methyl-4-phenyl-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.3.1]deca-6,8-diene (**10d**)



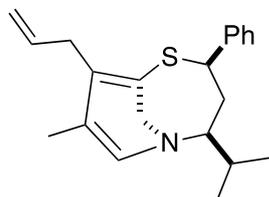
Following general procedure, starting from **8d** (50 mg, 0.11 mmol), product **10d** (16 mg, 0.04 mmol, 32%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.22). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.14 (m, 9H), 5.96 – 5.84 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.80 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 5.25 (t, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H, NCH), 5.06 – 4.95 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.25 (dt, J = 10.5, 2.9 Hz, 1H, SCH), 3.99 – 3.89 (m, 2H, SCCH_2N), 3.22 – 3.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 142.9, 142.2, 137.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.2, 129.6 ($\text{SC}=\text{C}$), 128.8 (2C), 127.7, 127.5 (2C), 126.4, 120.8, 120.5, 117.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 116.9 ($\text{SC}=\text{C}$), 116.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 114.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 61.1 (NCH), 50.7 (SCH), 44.4, 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 26.6 (SCCH_2N), 10.2 (CH_3). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444.1603, found: 444.1617.

7-allyl-8-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-5-thia-1-azabicyclo[4.3.1]deca-6,8-diene (**10f**)



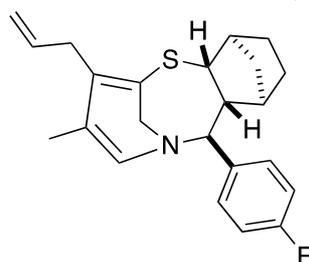
Following general procedure, starting from **8f** (55 mg, 0.14 mmol), product **10f** (33 mg, 0.08 mmol, 60%) was obtained as an orange oil. (Heptane/AcOEt 95:05, R_f = 0.18). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 – 8.22 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 5.90 (ddt, J = 17.0, 10.0, 6.1 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 5.35 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H, NCH), 5.05 – 4.97 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.25 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H, SCH), 3.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.90 (d, J = 15.6 Hz, 1H, SCCH_2N), 3.20 (dq, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.9, 147.7, 142.0, 137.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.6 ($\text{SC}=\text{C}$), 128.8 (4C), 127.8, 127.5 (2C), 124.1 (2C), 117.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 117.3 ($\text{SC}=\text{C}$), 117.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 114.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 60.9 (NCH), 49.9 (SCH), 43.9, 28.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 26.3 (SCCH_2N), 10.1 (CH_3).

7-allyl-2-isopropyl-8-methyl-4-phenyl-5-thia-1-azabicyclo[4.3.1]deca-6,8-diene (**10j**)



Following general procedure, starting from **8j** (16 mg, 0.05 mmol), product **10j** (14 mg, 0.04 mmol, 88%) was obtained as an orange oil. (Heptane/AcOEt 98:02, R_f = 0.28). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.14 (m, 5H), 6.44 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 5.89 (ddt, J = 15.9.0, 9.9, 6.1 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 5.03 – 4.91 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.01 – 3.91 (m, 2H, SCH, SCCH_2N), 3.80 – 3.72 (m, 2H, NCH, SCCH_2N), 3.18 (dt, J = 6.1, 1.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.01 (s, 3H, CH_3), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.7, 138.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.9 ($\text{SC}=\text{C}$), 128.6 (2C), 127.7 (2C), 127.4, 117.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 116.4 ($\text{SC}=\text{C}$), 115.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CHN}$), 114.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 63.7 (NCH), 48.7 (SCH), 39.4, 32.7, 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 25.7 (SCCH_2N), 21.1 (CH_3), 19.0 (CH_3), 10.3 (CH_3). **HRMS** (ESI-Q-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.1937, found: 326.1947.

3-allyl-7-(4-fluorophenyl)-4-methyl-7a,8,9,10,11,11a-hexahydro-7H-2,6:8,11-dimethanobenzo[*b*][1,5]thiazonine (10m)



Following general procedure, starting from **8m** (18 mg, 0.05 mmol), product **10m** (6 mg, 0.02 mmol, 33%) was obtained as a colorless oil. (Heptane/AcOEt 90:10, $R_f = 0.47$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 5.89 – 5.78 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$, $\text{CH}_3\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HN}$), 5.64 (d, $J = 11.2$, Hz, 1H, NCH), 4.99 – 4.90 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.09 (s, 2H, SCCH_2N), 3.17 – 3.08 (m, 3H, SCH, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.18 (dd, 11.2, 6.9 Hz, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.91 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 1.04 – 0.98 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.5.

X-ray structures of thiazepine 8a

8a: Summary of Data CCDC 2121295

Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N S}$



Figure S5. X ray structure of **8a** (R1 = 3.3%)

Deposition Number 2121295

Summary of Data - Deposition Number 2121295

Compound Name:

Data Block Name: data_mgmc210628

Unit Cell Parameters: a 10.8897(5) b 18.5877(8) c 11.1336(5) P21/c

Publications et communications

Communications Orales et Posters :

Communication orale :

Synthesis of medium-sized N,S-heterocycles by metal-catalyzed cyclization. Mickaël Choury, Charlou Rognan, Patrick Wagner, Gaëlle Blond, and Mihaela Gulea. **Academic Consortium for the 21st Century**, visio-conference, October 27th, **2021**.

Communications posters :

Tandem Double-Cross-Coupling/Hydrothiolation Reaction of 2-Sulfenyl Benzimidazoles with Aryl Boronic Acids. Mickaël Choury, Alexandra Basilio-Lopes, Patrick Wagner, Mihaela Gulea. **39th REGIO Symposium**, Mittelwihr (France), September 9-11th, **2016**.

Synthesis of potentially bioactive new benzothiazocines by metal-catalyzed cyclizations. Mickaël Choury, Alexandra Basilio Lopes, Patrick Wagner, Gaëlle Blond, and Mihaela Gulea. **French Industrial Chemistry Symposium (FICS 2020)**, Paris (France), March 6th, **2020**.

Publications :

Lopes, A. B.; Choury, M.; Wagner, P.; Gulea, M. Tandem Double-Cross Coupling/Hydrothiolation Reaction of 2-Sulfenyl Benzimidazoles with Boronic Acids. *Org. Lett.* **2019**, *21* (15), 5943–5947. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02067>.

Choury, M.; Basilio Lopes, A.; Blond, G.; Gulea, M. Synthesis of Medium-Sized Heterocycles by Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Cyclization. *Molecules* **2020**, *25* (14), 3147. <https://doi.org/10.3390/molecules25143147>.

Choury, M.; Blond, G.; Gulea, M. A Synthetic Route to Benzothiazocines with Two or Three Carbon Stereocenters via Copper-Catalyzed Intramolecular N-Arylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (15), 2203–2211. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100305>.

Choury, M.; Wagner, P.; Rognan, C.; Blond, G.; Gulea, M. *Publication in preparation*

**Titre: Synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne
par des réactions métallo-catalysées**

Résumé

L'objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles réactions métallo-catalysées permettant d'accéder à des hétérocycles mixtes soufrés et azotés de taille moyenne originaux, comportant plusieurs centres stéréogènes. La stratégie a été basée sur la formation intramoléculaire d'une liaison C-N ou C-S à partir de précurseurs 1,3-aminothioéthers dont la fonctionnalisation des hétéroatomes a été adaptée au type de cyclisation et au métal envisagés.

Dans un premier temps, une réaction de *N*-arylation intramoléculaire catalysée au cuivre a été développée à partir de 1,3-aminothioéthers contenant un iodobenzène lié à l'atome de soufre. Ce couplage a permis de synthétiser une nouvelle famille de benzothiazocines comportant deux ou trois centres stéréogènes sur l'hétérocycle à huit chaînons.

La deuxième méthode développée a consisté en une carbothiolation intramoléculaire d'une triple liaison catalysée à l'or. A partir de *S*-allyle *N*-propargyle 1,3-aminothioéthers, cette réaction a donné accès à une variété de thiazépines comportant deux ou trois centres stéréogènes sur l'hétérocycle à sept chaînons. De plus, à partir des thiazépines *N*-propargylées obtenues, une cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée à l'or a conduit à des structures polycycliques pontés originales.

Title: Synthesis of medium-sized *N,S*-heterocycles by metal-catalyzed reactions

Abstract

The aim of this thesis was to develop new metal-catalyzed reactions allowing access to original mixed sulfur and nitrogen medium-sized heterocycles of original, containing several stereogenic centers. The strategy was based on an intramolecular C-N or C-S bond formation from 1,3-aminothioethers precursors, with suitable functionalization on heteroatoms, depending on the type of cyclization and on the metal envisaged.

First, a copper-catalyzed intramolecular *N*-arylation reaction was developed from 1,3-aminothioethers containing iodobenzene attached to the sulfur atom. This coupling allowed the synthesis of a new family of benzothiazocines containing two or three stereogenic centers on the eight-membered heterocycle.

The second method developed involved a gold-catalyzed intramolecular carbothiolation of a triple bond. Starting from *S*-allyl *N*-propargyl 1,3-aminothioethers, this reaction gave access to a variety of thiazepines containing two or three stereogenic centers on the seven-membered heterocycle. In addition, from the *N*-propargylated thiazepines obtained, a gold-catalyzed cycloisomerization of 1,6-enynes led to original bridged polycyclic structures.

Keywords: benzothiazocine, thiazepine, copper, gold, *N*-arylation, carbothiolation, intramolecular, cycloisomerization

Discipline: Chimie Organique

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR-CNRS 7200, Université de Strasbourg, 67400 Illkirch-Graffenstaden.