



HAL
open science

Nouvelles approches catalytiques pour les additions conjuguées-1,6 formelles

Sifeddine Mohamed Aouina

► **To cite this version:**

Sifeddine Mohamed Aouina. Nouvelles approches catalytiques pour les additions conjuguées-1,6 formelles. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMIR02 . tel-04920352

HAL Id: tel-04920352

<https://theses.hal.science/tel-04920352v1>

Submitted on 30 Jan 2025

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées Rouen Normandie

Nouvelles approches catalytiques pour les additions conjuguées-1,6 formelles

Présentée et soutenue par
Sifeddine Mohamed AOUINA

Thèse soutenue publiquement le 13 janvier 2023
devant le jury composé de

Pr. Xavier BUGAUT	Professeur des Universités LIMA, Université de Strasbourg	Examineur
Pr. Joëlle VIDAL	Professeur des Universités ISCR, Université de Rennes 1	Rapporteur
Pr. Guillaume BERIONNI	Professeur des Universités Département de Chimie, Université de Namur	Rapporteur
Dr. Jean-François BRIÈRE	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr. Sylvain OUDEYER	Maître de Conférences COBRA, Université de Rouen Normandie	Codirecteur de thèse
Dr. Stéphane PERRIO	Maître de Conférences LCMT, Université de Caen Normandie	Codirecteur de thèse

Thèse dirigée par Jean-François BRIÈRE (COBRA) et co-dirigée par Sylvain OUDEYER (COBRA) et Stéphane PERRIO (LCMT).



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées Rouen Normandie

Nouvelles approches catalytiques pour les additions conjuguées-1,6 formelles

Présentée et soutenue par
Sifeddine Mohamed AOUINA

Thèse soutenue publiquement le 13 janvier 2023
devant le jury composé de

Pr. Xavier BUGAUT	Professeur des Universités LIMA, Université de Strasbourg	Examineur
Pr. Joëlle VIDAL	Professeur des Universités ISCR, Université de Rennes 1	Rapporteur
Pr. Guillaume BERIONNI	Professeur des Universités Département de Chimie, Université de Namur	Rapporteur
Dr. Jean-François BRIÈRE	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr. Sylvain OUDEYER	Maître de Conférences COBRA, Université de Rouen Normandie	Codirecteur de thèse
Dr. Stéphane PERRIO	Maître de Conférences LCMT, Université de Caen Normandie	Codirecteur de thèse

Thèse dirigée par Jean-François BRIÈRE (COBRA) et co-dirigée par Sylvain OUDEYER (COBRA) et Stéphane PERRIO (LCMT).

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier les professeurs Joëlle Vidal et Guillaume Berionni d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que le professeur Xavier Bugaut d'examiner ce travail.

Je souhaiterais également remercier mon directeur de thèse, le Dr. Jean-François Brière et mon codirecteur, le Dr. Sylvain Oudeyer de m'avoir accueilli dans l'équipe d'organocatalyse et aussi pour votre encadrement durant cette thèse, votre patience et vos conseils qui m'ont permis de progresser. Je remercie de la même façon mon 2^{ème} codirecteur le Dr. Stéphane Perrio, pour avoir été présent malgré la distance, par l'intermédiaire de nos réunions et discussions à distance et en présentiel, pour ton implication dans le projet et dans la préparation de mes présentations ; et finalement pour ta rigueur et sa minutie qui m'ont permis de continuellement m'améliorer.

Je remercie aussi chaleureusement mes collègues doctorants postdoctorants « le dream team » rencontré au cours de ma thèse Thomas Martzel, Julien Annibaletto, Alexandra Benicho, Arthur lebrene et Claire Ségovia qui m'ont donné toujours le ressenti d'être avec ma famille et qui ont été toujours prêt à m'écouter, me conseiller et m'aider en cas de besoin sans oublier Anaïs Coffinet, Corentin Maret, Arona Fall, Nicolas David et Anthony Lapray notamment pour sa collaboration dans mon projet. Un remerciement spécial à Iman Traboulsi pour sa gentillesse, sa positivité, son écoute, ses conseils et ses encouragements durant ma thèse.

Un grand merci à Lætitia Bailly et Émilie Petit pour l'aide que vous avez su m'apporter au niveau des analyses HPLC ainsi que votre bon humeur et l'environnement positif que vous créez. Un grand merci aussi à Françoise Ringot et Albert pour toutes les analyses que vous avez réalisés. Je remercie également Véronique Chassagne, Claire Desjardin et Joëlle, qui est actuellement en retraite, car c'est grâce au pôle logistique que nous travaillons dans les meilleures conditions. Je souhaite ensuite adresser mes remerciements à Stella Hy pour sa disponibilité et son aide administratif et Laurent, l'informaticien de l'IRCOF.

Merci bien évidemment à toutes les autres personnes Minh, Jana, Anselm, Nicolas, Loïc, Florian, Antoine, Ali, SaiSai, Clara, Louis, Steven, Romain, Baptiste, Antoine Dallement, rencontrées pendant ces trois années de thèse, et désolé pour les personnes non citées mais sachez que vous avez tous participé à ces trois années de plaisir.

Finalement, Je remercie du fond du cœur mes parents, mes sœurs et mes frères qui ont été toujours mon soutien dans cette vie.

Abréviations et Acronymes

Aib	Acide 2-aminobutyrique
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Cat	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie en phase liquide à haute performance
Conc	Concentration
Conv	Conversion
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
E	Électrophile
ee	Excès énantiomérique
éq	Equivalent
EDC.HCl	Chlorhydrate de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
GEA	Groupement électroattracteur
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
L*	Ligand chiral
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Leu	Leucine

LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
MBE	Mislow-Braverman-Evans
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MTBE	méthyle <i>tert</i> -butyl éther
n.d	Non déterminé
Nu	Nucléophile
[O]	Oxydation
Orgcat	Organocatalyseur
Ph	Phényle
PhCF ₃	Trifluorotoluène
PhCH ₃	Toluène
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyle
Pro	Proline
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
(<i>R,R</i>)-TUC	1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)phényl]-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(-)-2 (diméthylamino)cyclohexyl]thiourée
t	temps de réaction
T	Température
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TM	Tamis moléculaire
TMS	Triméthylsilyle
Trp	tryptophane

Table des matières

Contexte du sujet de recherche	11
Chapitre I. Introduction bibliographique	15
I.1 Les réactions d'addition-1,6 énantiosélectives organocatalysées.....	15
I.1.1 Contrôle régiosélectif par le substrat	15
I.1.2 Réactions d'addition-1,6 orientées par des organocatalyseurs.....	19
I.1.3 Bilan et réflexion sur les réactions d'oxa-Michael-1,6	24
I.1.4 Réactions de sulfa-Michael catalytiques énantiosélectives impliquant des dérivés de 2,4-diénonnes pauvres en électrons	26
I.1.4.1 Approches organocatalytiques.....	26
I.1.4.1 Une approche métallo-catalysée	30
I.2 Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (MBE)	32
I.2.1 Introduction et principe du réarrangement	32
I.2.2 Transfert de chiralité-1,3.....	34
I.2.3 Choix des agents thiophiles dans le réarrangement de MBE.....	36
Chapitre II. Résultats et discussions	43
II.1 Réaction d'addition conjuguée-1,4 sur des accepteurs de Michael vinylogues (version racémique)	43
II.1.1 Etude de la réactivité sur la (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one	43
II.1.2 Synthèse et modulation des accepteurs de Michael vinylogues	48
II.1.3 Evaluation des dérivés de accepteurs de Michael vinylogues pour la réaction de sulfa-Michael.....	49
II.1.4 Réactions de transestérification et amidation des adduits de sulfa-Michael d'hexafluoroisopropanol	52
II.2 Etude de réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (version racémique)	55
II.2.1 Choix du substrat.....	55
II.2.2 Optimisation des conditions de réarrangement de MBE sur le substrat modèle 17a....	57

II.2.3 Essai avec le 2-sulfanyl- <i>N</i> -phénylbenzamide	61
II.3 Réaction de sulfa-Michael énantiosélective sur l'acrylate vinylogue d'hexafluoro <i>isopropanol</i>	64
II.3.1 Travaux préliminaires	64
II.3.2 Optimisation de la réaction de sulfa-Michael énantiosélective.....	68
II.3.3 Variation de la nature du thiol	72
II.3.4 Vers une séquence de sulfa-Michael / réarrangement de MBE améliorée	77
II.3.5 Étendue de la réaction de sulfa-Michael.....	80
II.3.5.1 Synthèse des substrats	80
II.3.5.2 Réaction de sulfa-Michael	86
II.3.6 Détermination de la configuration absolue des adduits de sulfa-Michael	92
II.3.7 Considération mécanistiques	96
II.3.7.1 Modèle d'induction	96
II.3.7.2 Cycle catalytique.....	98
II.4 Etude de réarrangement de Mislow-Braverman-Evans sur les adduits de sulfa-Michael énantioenrichis.....	100
II.5 Transformation du produit de réarrangement 26a	104
II.5.1 Réduction de la double liaison	104
II.5.2 Réaction d'époxydation.....	107
Chapitre IV. Partie expérimentale.....	116
IV.1 General information.....	116
IV.2 Organocatalytic sulfa-Michael reaction on (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one	116
IV.3 Organocatalytic sulfa-Michael reaction on hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters	118
IV.3.1 Synthesis of starting materials ($\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated acids)	118
IV.3.1.1 Synthesis of vinylogous ethyl acrylate derivatives	118

IV.3.1.2 Synthesis of vinylogous acrylic acids derivatives	125
IV.3.2 Steglich esterification of acids with hexafluoroisopropanol (HFIP).....	129
IV.3.3 Organocatalytic enantioselective sulfa-Michael reaction on HFIP-ester derivatives ..	136
IV.4 Determination of absolute configuration of the HFIP sulfa-Michael adduct	147
IV.5 Amidation reaction	148
IV.6 Telescoped amidation reaction and MBE rearrangement	152
IV.7 Chemical transformations.....	160
IV.7.1 Reduction of the double bond	160
IV.7.2 Epoxydation reaction	161
Chapitre V. Annexe.....	163
V.1 Curriculum vitae	163

Contexte du sujet de recherche

Les résultats en méthodologie de synthèse, présentés dans ce manuscrit de thèse, ont été financés par la région Normandie (RIN 100). Ces recherches ont été réalisées dans l'équipe Hétérocycles du Laboratoire COBRA (Rouen), sous la direction conjointe de Jean-François Brière, de Sylvain Oudeyer et de Stéphane Perrio du LCMT (Caen). Ce partenaire possède une expertise en hétérochimie, et plus particulièrement dans la chimie du soufre.

Les réactions d'addition conjuguées-1,4, en particulier dans leurs versions catalytiques et énantiosélectives modernes, constituent des méthodologies de synthèse puissantes pour introduire différents nucléophiles sur la position β d'alcènes pauvres en électrons (Schéma 1).¹ Il en résulte ainsi la création de liaisons carbone-carbone (réaction de Michael) en position β , ainsi que de liaisons carbone-hétéroatome (azote, oxygène et soufre ; versions d'hétéro-Michael). Ces approches constituent de très beaux exemples de transformations chimiques impliquant des notions importantes liées à des défis de régio-, chimio- (addition-1,4 *versus* addition-1,2) et énantiosélectivités. Ces facteurs sont contrôlés à la fois par la nature du nucléophile et du catalyseur utilisé. Suivant le principe de vinylogie,² des études ont ensuite été étendues pour effectuer des additions conjuguées-1,6 énantiosélectives sur des systèmes diéniques électro-déficients, dans le but de créer des molécules avec une grande richesse fonctionnelle.³

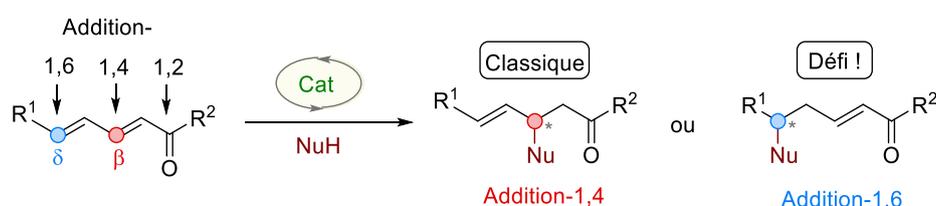


Schéma 1. Addition-1,4 *versus* addition-1,6 sur des diènes pauvres en électrons

En effet, après introduction d'un nucléophile en position δ , la présence d'un motif α,β -insaturé permet de nombreuses modifications chimiques. Malheureusement, l'étape d'addition sur ces substrats diéniques prend place préférentiellement sur la position β qui possède une réactivité plus élevée que la position δ . En d'autres termes, la propagation du caractère électroattracteur d'une fonction carbonyle par exemple, par le biais d'une double

¹ (a) Howell, G. P. *Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1258. (b) Zhang, Y.; Wang, W. *Cata. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42.

² Fuson, R. C. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1

³ (a) Csaky, A. G.; Herran, G. d. I.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4080. (b) Silva, A.; Silva, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 3109. (c) Schmid, T. E.; Drissi-Amraoui, S.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2418.

liaison est souvent modérée. De plus, il ne faut pas oublier la difficulté à contrôler l'énantiosélectivité à distance d'un groupement électroattracteur qui est souvent le point d'accroche du catalyseur. Ainsi, le développement de systèmes catalytiques régio- et énantiosélectifs efficaces, pour favoriser l'addition-1,6, reste toujours un défi synthétique, en particulier pour les diènes pauvres en électrons et fonctionnalisés uniquement en position δ . En effet, comme nous le verrons ultérieurement dans ce manuscrit, des biais stériques sont souvent employés pour diriger la régiosélectivité de l'étape d'addition.

Une large gamme d'études, utilisant la catalyse énantiosélective à base de métaux de transition avec des ligands chiraux non racémiques, est apparue comme solution pour favoriser les additions-1,6 énantiosélectives, notamment de nucléophiles carbonés.³ Par exemple, Ben L. Feringa et *al.* ont développé un système catalytique à l'aide de complexes de cuivre(I) impliquant des ligands ferrocéniques de type JosiPhos inversés **(-)-(R,S)-L**, en combinaison avec du bromure d'éthylmagnésium comme source nucléophile, pour effectuer une addition-1,6 sur des acrylates d'éthyle vinylogues (Schéma 2).⁴ L'addition s'effectue avec un contrôle élevé de la régiosélectivité. Bien que d'excellents excès énantiomériques aient été obtenus dans cette étude (99%), il faut noter que la réaction a lieu essentiellement avec des diènes possédant un pendant alkyle, donc avec une grande spécificité structurale.

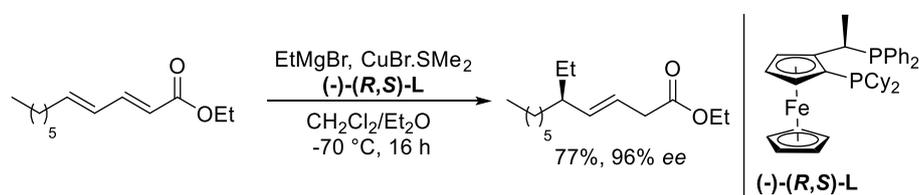


Schéma 2.

L'organocatalyse a connu depuis les années 2000 une montée en puissance dans le domaine de la catalyse énantiosélective. Cette stratégie de synthèse a été couronnée en 2021 par le prix Nobel de chimie obtenu conjointement par David MacMillan et Benjamin List pour leurs travaux pionniers dans le domaine.^{5,6} Malgré les avancées majeures qu'a connu ce domaine de recherche, permettant d'éviter l'utilisation de métaux souvent toxiques et coûteux, les réactions d'addition-1,6 organocatalysées asymétriques dépendent encore

⁴ Den Hartog, T.; Huang, Y.; Fananas-Mastral, M.; Meuwese, A.; Rudolph, A.; Perez, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 560.

⁵ Ahrendt, A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

⁶ Litz, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

fortement de la nature du substrat utilisé, comme nous le verrons ultérieurement dans les parties bibliographiques de ce manuscrit. Actuellement, très peu de réactions d'addition-1,6 dirigées directement par l'organocatalyseur sur des diènes pauvres en électrons et fonctionnalisés en position δ ont été décrites dans la bibliographie.⁷

Afin d'apporter une solution alternative à ce défi en exploitant l'organocatalyse énantiosélective, notre projet de thèse consiste à développer une nouvelle méthodologie d'addition conjuguée-1,6 « formelle » (Schéma 3). La stratégie que nous avons envisagée est basée sur une réaction initiale d'addition-1,4 organocatalytique et énantiosélective de thiols sur des accepteurs de Michael vinylogues **(1)**, conduisant aux sulfures allyliques **B** comme structures à exploiter. L'oxydation du centre sulfuré de ces adduits de sulfa-Michael énantioenrichis devrait ensuite conduire aux sulfoxydes allyliques **C** correspondants. Cette réaction conduit à la création d'un nouveau centre stéréogène (atome de soufre). Un mélange de deux diastéréoisomères peut donc être potentiellement obtenu. Ces dérivés sulfinylés peuvent être ensuite convertis, par chauffage, en esters sulféniques d'allyle **D** correspondants *via* un réarrangement sigmatropique [2,3] de Mislow-Braverman-Evans, noté MBE **(3)**. Nous espérons que cette isomérisation s'effectue avec un transfert de chiralité-1,3.⁸ **(4)** La présence d'un agent thiophile extérieur dans un solvant protique, devrait permettre le clivage de la liaison S–O du sulfénate obtenu pour créer le motif alcool allylique **E**, et contrecarrer le caractère réversible de ce réarrangement sigmatropique [2,3]. Notre approche mènerait globalement à une addition-1,6 formelle de type oxa-Michael.⁹ Etant donné la large gamme de réarrangements sigmatropiques [2,3] décrits dans la bibliographie, cette stratégie pourrait permettre d'introduire d'autres fonctions en position δ , au travers de la formation de liaisons C–C et C–N notamment.⁸

⁷ (a) Hussain, Y.; Tamanna, Sharma, M.; Kumar, A.; Chauhan, P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 572. (b) Chauchan, P.; Kaya, U.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) Lear, M. J.; Hayashi, Y. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3499. (d) Biju, A. T., *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1847-1849.

⁸(a) Colomer, I.; Velado, M.; De la Pradilla, R. F.; Viso, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14201. (b) Rojas, C.M. The Mislow–Evans Rearrangement. In *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*, **2015**, p569-626.

⁹ (a) Hartmann, E.; Vyasab, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7917. (b) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218.

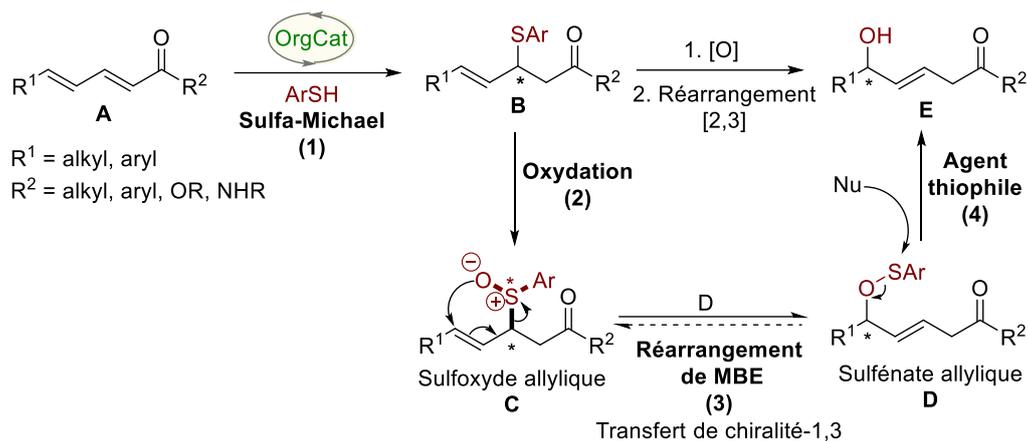


Schéma 3. Stratégie d'addition-1,6 formelle envisagée

Le manuscrit sera structuré en deux chapitres I et II de la façon suivante.

Le **chapitre I** sera une introduction bibliographique sur les différents points nécessaires à la compréhension de mon sujet de thèse. Dans une première partie, nous présenterons les réactions d'addition-1,6 énantiosélectives organocatalysées. Nous aborderons le cas du contrôle par le substrat ou bien par l'organocatalyseur chiral non racémique utilisé. Ensuite, nous décrirons les réactions de sulfa-Michael impliquant des diènes conjugués pauvres en électrons. Nous mettrons un accent sur la régiosélectivité de l'addition, en fonction de la nature des substrats utilisés. Pour finir, nous aborderons le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans. Nous présenterons notamment le phénomène de transfert de chiralité-1,3 et les différents agents thiophiles utilisés.

Le **chapitre II** sera réservé aux résultats obtenus au cours de ce travail. Nous aborderons, tout d'abord, l'étude de l'efficacité de la stratégie envisagée en version racémique, en présence de différents accepteurs vinylogues. Cette étude préliminaire permettra d'identifier le substrat de choix pour la suite du projet. Nous détaillerons ensuite l'optimisation d'une réaction modèle de sulfa-Michael en version énantiosélective et le réarrangement de MBE subséquent. Nous poursuivrons avec la présentation de l'étendue du processus (versions racémique et énantiosélective).

Nous terminerons par une conclusion générale qui résumera les principaux résultats obtenus ainsi que les perspectives liées à ce travail. Enfin, une partie expérimentale rédigée en anglais sera présentée à la fin du document.

Chapitre I. Introduction bibliographique

I.1 Les réactions d'addition-1,6 énantiosélectives organocatalysées

Beaucoup d'exemples de réactions d'addition-1,6 organocatalysées énantiosélectives ont été décrits dans la bibliographie sur des accepteurs de Michael vinylogues, dont la nature particulière des substrats permet d'orienter la régiosélectivité du processus. Cette partie bibliographique ne sera pas exhaustive. Nous allons présenter les principaux exemples de modifications apportées sur les substrats pour orienter la sélectivité d'addition sur la position δ . Dans une deuxième partie, nous ferons l'inventaire de l'ensemble des réactions d'addition-1,6 dirigées par l'organocatalyseur. Nous aborderons alors la création de liaisons carbone-carbone et de liaisons carbone-hétéroatome.

I.1.1 Contrôle régiosélectif par le substrat

En 2007, le groupe de Jørgensen a décrit l'addition d'énolates de β -cétoesters (Schéma 4a) et de glycine imines dérivées de la benzophénone (Schéma 4b) sur des accepteurs de Michael vinylogues non substitués en position δ . La réaction est conduite dans des conditions de transfert de phase, en utilisant comme organocatalyseurs (**OrgCat**), des sels d'ammoniums quaternaires dérivés d'alcaloïdes du Quinquina (Schéma 4).¹⁰ L'addition des énolates est alors s'orientée sur la position δ , la moins encombrée car elle n'est pas substituée. Les produits d'addition-1,6 ont été obtenus avec de bons rendements (63–99%) et avec d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 99%).

¹⁰ Bernardi, L.; Lopez-Cantarero, J.; Niess, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772.

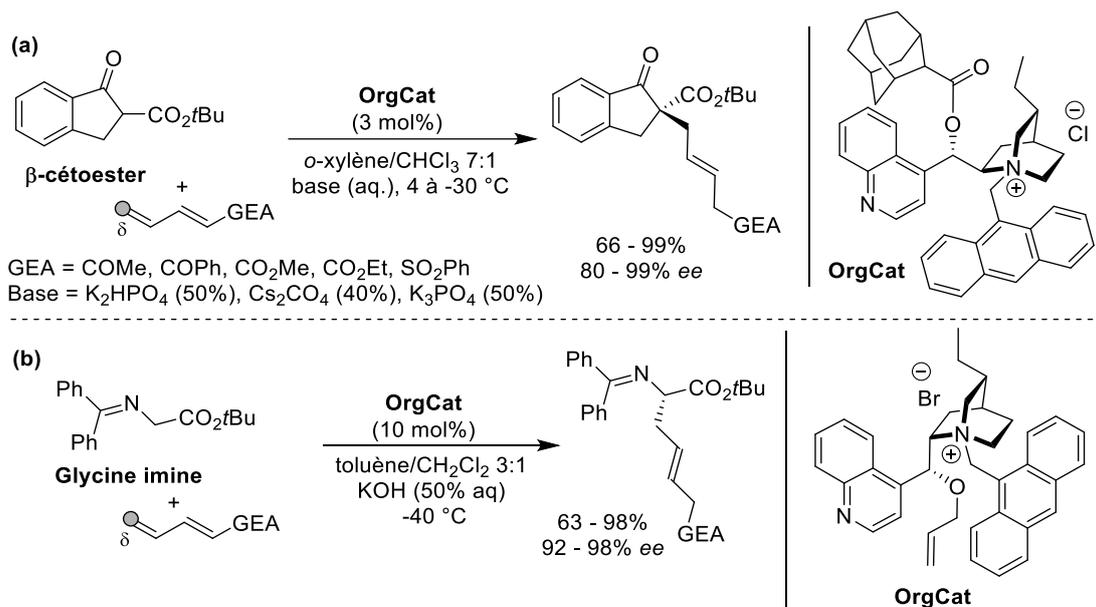


Schéma 4.

Une autre stratégie d'addition-1,6 contrôlée par le substrat, est basée sur l'utilisation de substrats fonctionnalisés en δ , mais substitués en positions α ou β par des groupements encombrants. Cette gêne stérique a pour but de supprimer l'addition-1,4 concurrentielle. C'est ce que nous montrent les travaux qui ont été décrits par Melchiorre *et al.* lors de la synthèse de spirooxindoles dérivés du tétrahydrofurane (Schéma 5).¹¹ La première étape clé de la synthèse est une réaction d'addition-1,6 d'un 3-hydroxy-2-oxindole sur un 2,4-diène acyclique substitué en position β par un groupement *tert*-butyle, suivie d'une addition-1,4 d'oxa-Michael. L'énantiosélectivité de la réaction a été contrôlée par le biais d'une activation de type iminium vinylogue à l'aide du catalyseur de Jørgensen-Hayashi.

¹¹ Silvi, M.; Chatterjee, I.; Liu, Y.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10780.

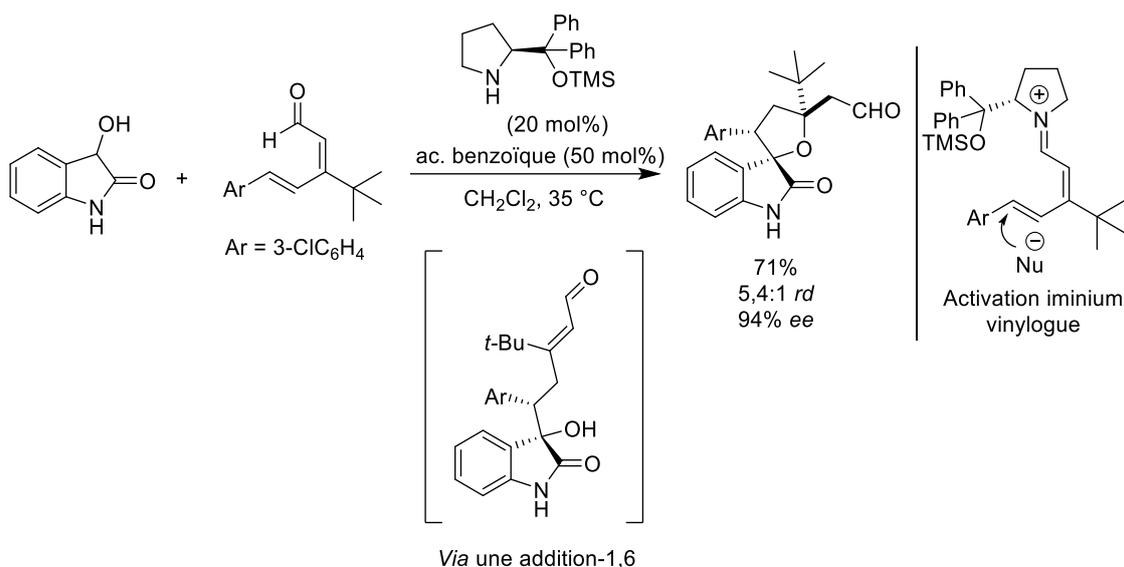


Schéma 5.

L'utilisation des substrats fonctionnalisés en position β n'est pas limitée à des systèmes acycliques. Ye et *al.* ont développé une première addition-1,6 doublement vinylogue sur des 2,4-diénone cycliques en utilisant une diamine dérivée de la *tert*-leucine comme organocatalyseur bifonctionnel (Schéma 6).¹² De bons rendements et d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus.

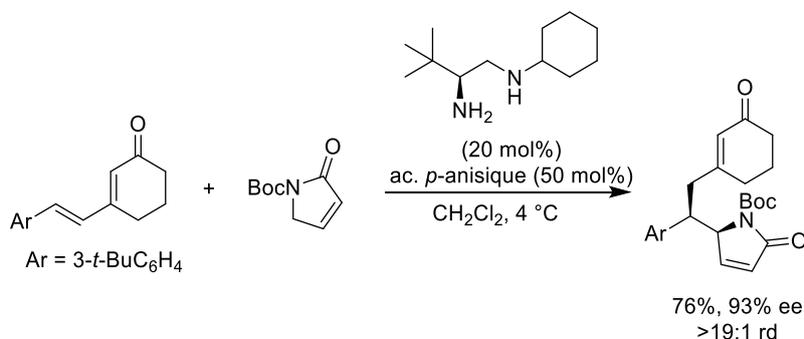


Schéma 6.

Les méthylènes *para*-quinone ont été largement utilisées en tant qu'accepteurs de Michael dans les réactions d'addition conjuguée-1,6 méta- ou organocatalysées.¹³ La fonctionnalisation des deux positions α par des groupements encombrants, tels que deux *tert*-butyles, et la force motrice liée à l'aromatisation du cycle cyclohexadiénone en phénol, permettent une addition-1,6 fortement favorisée. On peut citer un exemple organocatalysé, décrit par Enders *et al.* sur l'addition-1,6 énantiosélective des énolates de 3-aryl oxindoles sur

¹² Gu, X.; Guo, T.; Dai, Y.; Franchino, A.; Fei, J.; Zou, C.; Dixon, D. J.; Ye, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10249.

¹³ Wang, J.; Hao, W.; Tua, S.; Jianga, B. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1743.

des méthylènes de *para*-quinone à l'aide d'un catalyseur squaramide bifonctionnel dérivé de l'*epi*-aminocinchonine (Schéma 7).¹⁴

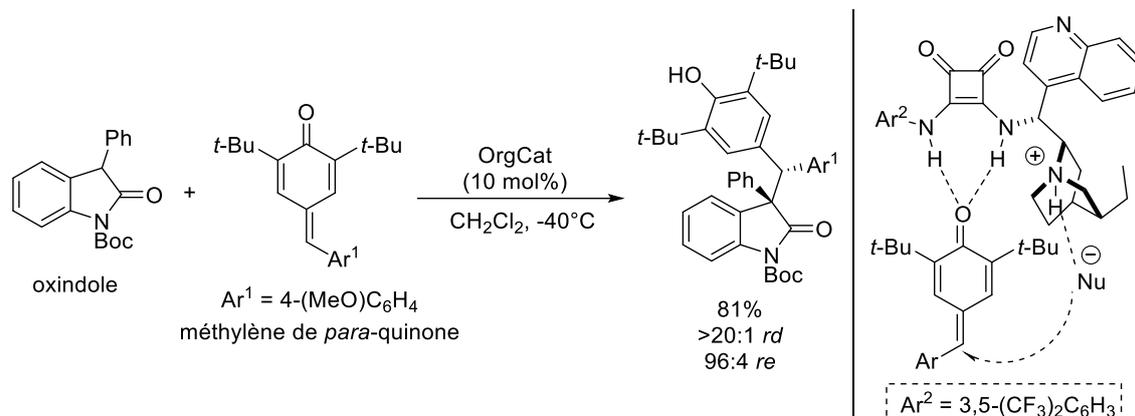


Schéma 7.

L'activation du substrat et de l'énolate de l'oxindole nucléophile est assurée par des liaisons hydrogène, après une étape de déprotonation du nucléophile par l'organocatalyseur. Cette réaction d'addition-1,6 s'effectue avec de bons rendements, de bons excès diastéréoisomériques et énantiomériques. Elle permet, en outre, la création d'un centre stéréogène quaternaire.

Dans l'exemple suivant, il a été démontré par Stephens *et al.* l'efficacité de l'utilisation du 1,3-bis-(sulfonyl)butadiène comme accepteur de Michael vinylogue pour favoriser exclusivement l'addition-1,6 de l'énamine chirale intermédiaire (formée par condensation entre le *n*-pentanal et le catalyseur de Jørgensen-Hayashi). Ce substrat est fonctionnalisé en position γ par un 2^{ème} groupement électroattracteur qui favorise l'addition-1,6. Cette réaction d'addition-1,6 est suivie d'une étape de cyclisation, pour former un 1,3-bis(sulfonyl) cyclohexadiène chiral avec un rendement et des stéréosélectivités élevés (Schéma 8).¹⁵

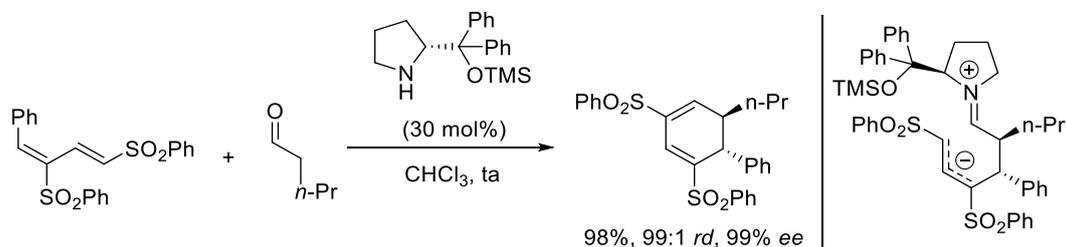


Schéma 8.

¹⁴ Zhao, K.; Zhi, Y.; Wang, A.; Enders, E. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 657.

¹⁵ Murphy, J. J.; Quintard, A.; McArdle, P.; Alexakis, A.; Stephens, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5095.

I.1.2 Réactions d'addition-1,6 orientées par des organocatalyseurs

Quelques réactions organocatalysées d'addition-1,6 énantiosélectives et régiosélectives sur des accepteurs de Michael vinylogues δ -substitués ont montré leur efficacité grâce à l'emploi d'organocatalyseurs adaptés.

De nombreuses réactions d'addition-1,6 sur des 2,4-diénals δ -substitués ont été effectuées à l'aide d'une activation iminium vinylogue par des amines secondaires chirales. Jørgensen et *al.* ont décrit en 2013, une réaction d'addition-1,6 d'énolates d'alkylidènes d'azlactones sur des 2,4-diénals à l'aide d'organocatalyseurs de type éthers silylés de diarylprolinol (Schéma 9).¹⁶

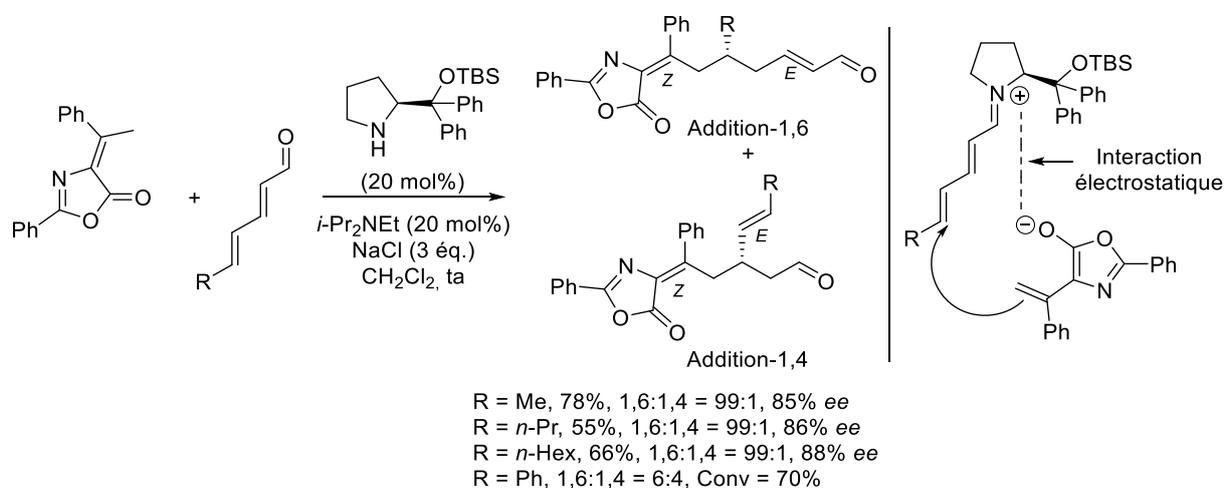


Schéma 9.

D'un point de vue mécanistique, il a été proposé que l'interaction électrostatique entre l'atome d'oxygène chargé négativement de l'énolate intermédiaire et l'atome d'azote chargé positivement du partenaire iminium était probablement responsable du bon alignement du nucléophile avec la position δ . Toutefois, la régiosélectivité de l'addition dépend fortement de la nature des groupements R de l'accepteur de Michael. Lorsque ce substituant est une chaîne aliphatique linéaire, l'addition-1,6 est nettement favorisée (ratio 1,6:1,4 = 99:1). En revanche, avec un substituant aromatique tel qu'un phényle, une nette diminution de la régiosélectivité est observée (ratio 1,6:1,4 = 6:4). Les auteurs ont mentionné une augmentation de la gêne stérique au niveau de la position δ . Par ailleurs, des interactions de type π -stacking entre le nucléophile et l'accepteur de Michael favoriseraient l'addition-1,4.

¹⁶ Dell'Amico, L.; Albrecht, L.; Naicker, T.; Poulsen, H. P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063.

Le même groupe a ensuite développé une séquence domino permettant la synthèse des chromanes énantiométriques, *via* l'activation de type iminium de 2,4-diénaux substitués en δ par un groupement alkyle ou aryle.¹⁷ La séquence commence par une addition-1,6 de type Friedel-Crafts d'un naphthol et se poursuit par une réaction d'oxa-Michael (Schéma 10). Le produit obtenu a été ensuite réduit *in situ* en alcool primaire correspondant, plus stable. De bons rendements et des excès énantiométriques allant jusqu'à 99 % ont ainsi été obtenus.

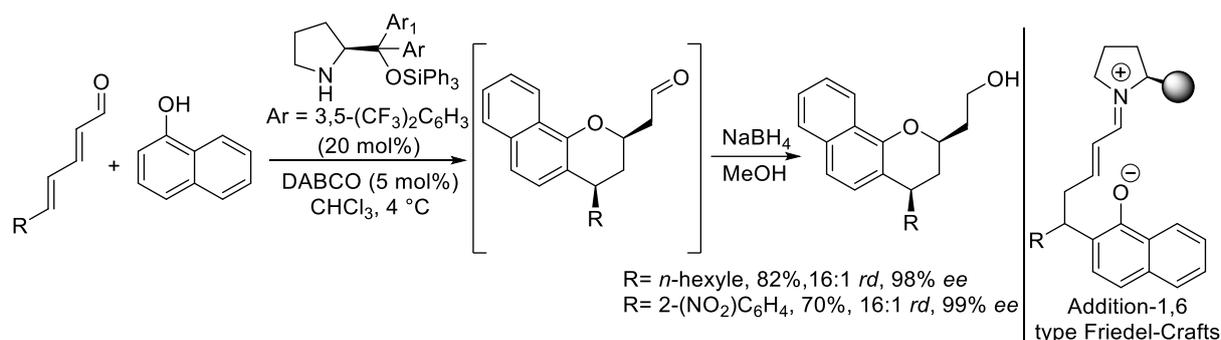


Schéma 10.

Les chromanes peuvent être aussi synthétisés *via* une autre séquence domino de double addition-1,6 hautement énantiométrique et diastéréosélective, décrite récemment par Chatterjee et *al.* (Schéma 11).¹⁸ Les auteurs ont fait réagir des 2,4-diénaux δ -substitués avec des dérivés de méthylènes de *para*-quinones δ -substitués par des *ortho*-phénols, en présence de l'éther de triphénylsilyl diphenylprolinol comme organocatalyseur (Schéma 11). La séquence débute par une réaction d'oxa-Michael-1,6, suivie d'une deuxième réaction d'addition-1,6 cyclisante sur les méthylènes de *para*-quinones. Bien que des groupements carbonés $\text{R}^1 = \text{cyclohexyle}$ ou *ortho*-nitrophényle soient tolérés, leur présence conduit à une diminution des rendements et des excès énantiométriques. Le résultat est surtout flagrant dans le cas du pendent aromatique.

¹⁷ Poulsen, P. H.; Karla Santos Feu, Matos Paz, B.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8203.

¹⁸ Roy, S.; Pradhan, S.; Kumar, K.; Chatterjee, I. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1388.

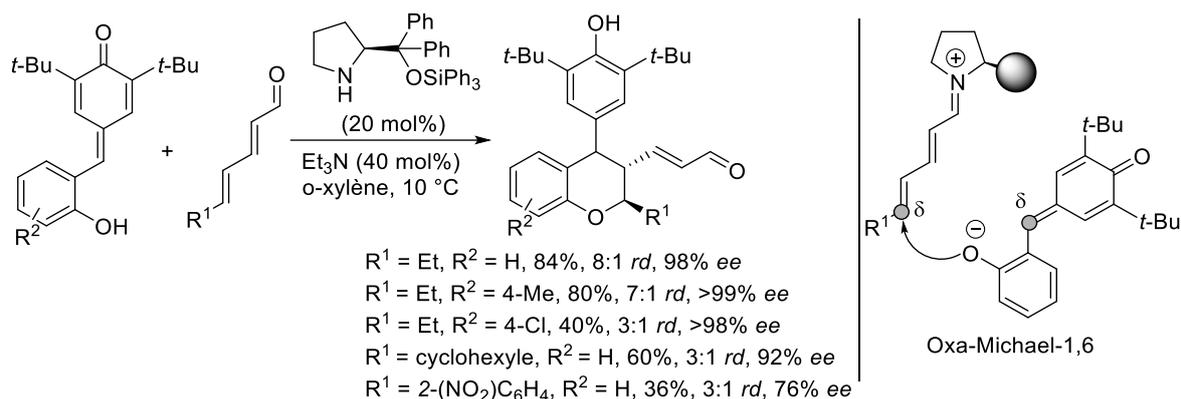


Schéma 11.

Jørgensen et *al.* ont développé une cycloaddition-1,3 dipolaire entre le 2,4-diényl et des nitrones, impliquant l'éther de triphénylsilyl diphénylprolinol comme organocatalyseur (Schéma 12).¹⁹ Cette cycloaddition prend place sur les positions δ et γ de 2,4-diényl. Au sens strict, ce processus de cycloaddition concerté n'est pas une réaction de Michael. Néanmoins, la régiosélectivité de cette séquence permet de faire le parallèle avec l'introduction *in fine* d'une fonction alcool en position δ envisagée dans notre projet. Cette réaction conduit à des dérivés isoxazolidines avec de bons excès énantiomériques.

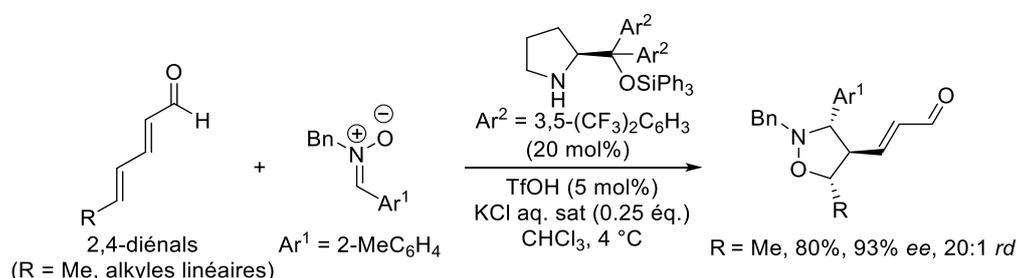


Schéma 12.

Guo et *al.* ont décrit une séquence domino, pour la synthèse d'aza-hétérocycles bicycliques. Elle met en jeu initialement une réaction d'addition-1,6 de dicyanométhylène de phthalazinium sur des 2,4-diényls, suivie d'une cyclisation sur la partie phthalazinium, conduisant formellement à une cycloaddition (3+2) (Schéma 13).²⁰ L'addition-1,6 a été contrôlée à l'aide d'un catalyseur de MacMillan. Il est notable que le diène avec un pendant phényle en bout de chaîne est inerte dans ces conditions.

¹⁹ Poulsen, P. H.; Vergura, S.; Monleón, A.; Jørgensen, D. K.B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6412.

²⁰ Jiang, H.; Zhou, L.; Mao, B.; Yuan, C.; Wang, W.; Wu, Y.; Zhang, C.; Guo, H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5716.

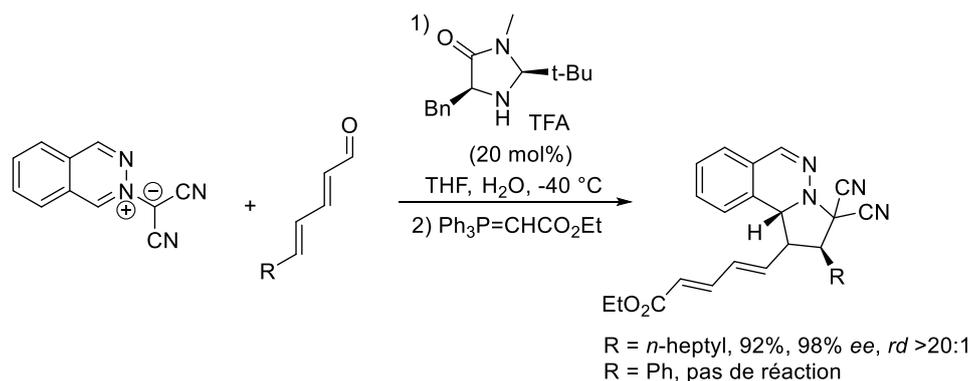


Schéma 13.

Dans le contexte d'activation iminium vinylogue, une autre séquence domino décrite par Wang *et al.* permet l'addition conjuguée d'une hydroxylamine *N*-protégée sur des 2,4-diénaux catalysée par une amine chirale de type spiro-pyrrolidine (Schéma 14).²¹

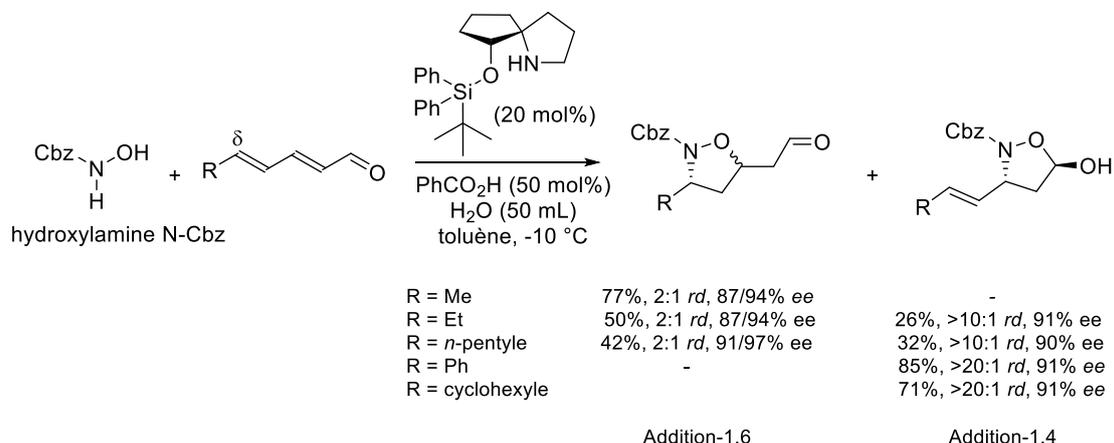


Schéma 14.

La séquence est initiée par une addition-1,6 de type aza-Michael lorsque le 2,4-diénaux est substitué en position δ par un groupement méthyle (R = Me, Schéma 14). L'adduit ainsi obtenu est ensuite impliqué dans une séquence domino d'oxa-Michael intramoléculaire pour donner un dérivé d'isoxazolidine. L'utilisation d'un substrat avec des groupements plus volumineux comme un éthyle ou un *n*-pentyle (R = Et, *n*-pentyle) conduit à un mélange de produits d'addition-1,4 et 1,6. En revanche, la présence d'un groupement cyclohexyle ou phényle (R = cyclohexyle, Ph) conduit sélectivement au produit issu de l'addition-1,4. Une acétalisation subséquente conduit à l'hémi-acétal correspondant.

Ooi *et al.* ont démontré le potentiel d'organocatalyseurs de type *P*-spiro triaminophosphorane, dérivés de la L-leucine, pour effectuer des réactions d'addition-1,6

²¹ Dou, Q. Y.; Tu, Y. Q.; Zhang, Y.; Tian, J. M.; Zhang, F. M.; Wang, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 874.

d'énolates d'azlactone sur des 2,4-diényl *N*-acylpyrroles monosubstitués en δ par des groupements alkyles (Schéma 15a).²² Cette stratégie a été ensuite étendue avec le même organocatalyseur pour effectuer des additions-1,8 sur des 2,4,6-triényl *N*-acylpyrroles de manière hautement diastéréo- et énantiosélective (Schéma 15b). Le *P*-spiro triaminophosphorane est une base organique très forte qui permet de déprotoner l'azlactone. Suite à cette réaction acido-basique, l'acide conjugué de la base forte est obtenu et ce dernier permet d'activer le substrat à l'aide de liaisons hydrogène et oriente ainsi le nucléophile vers la position δ .²³ L'intérêt des substrats avec un motif *N*-acyl pyrrole réside dans la possibilité de le transformer facilement, après la réaction de Michael, en d'autres dérivés carbonylés (aldéhydes, esters, etc...).

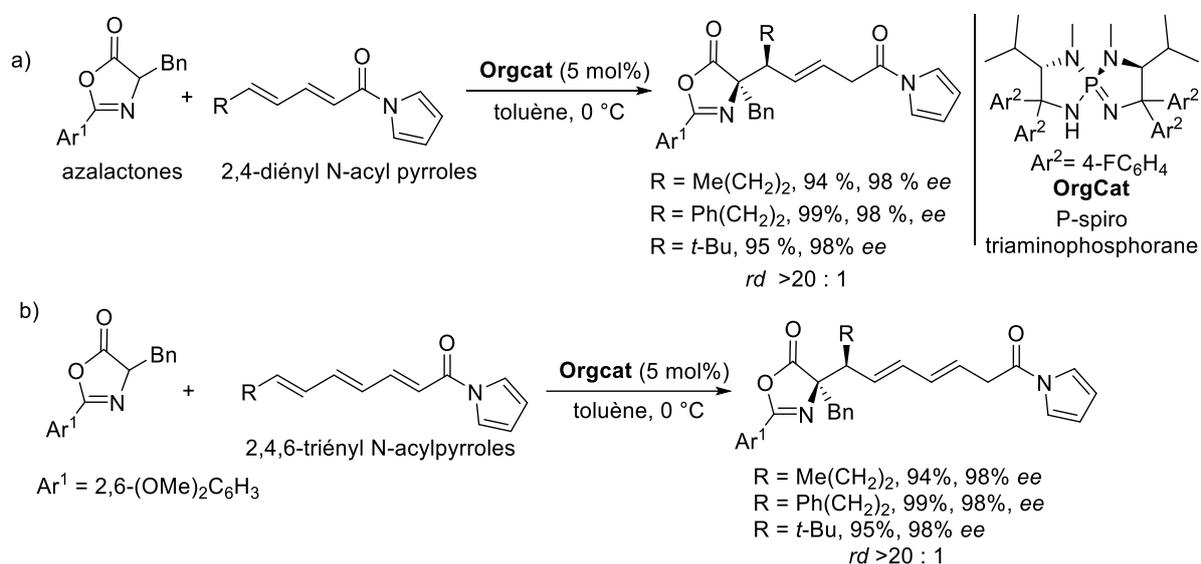


Schéma 15.

De manière à diversifier les accepteurs de Michael vinylogues, le même groupe a exploité l'utilisation des *P*-spiro triaminophosphoranes pour étudier l'addition conjuguée d'azlactones sur divers alcényl 2,4-diényl cétones (Schéma 16).²³ Cette réaction représente un défi parce que ces substrats possèdent trois sites électrophiles potentiels (β , β' , δ) sur lesquels l'énolate dérivé des azlactones peut s'additionner. Toutefois, l'addition-1,6 reste favorisée.

²² Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.

²³ Yoshioka, K.; Yamada, K.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5495.

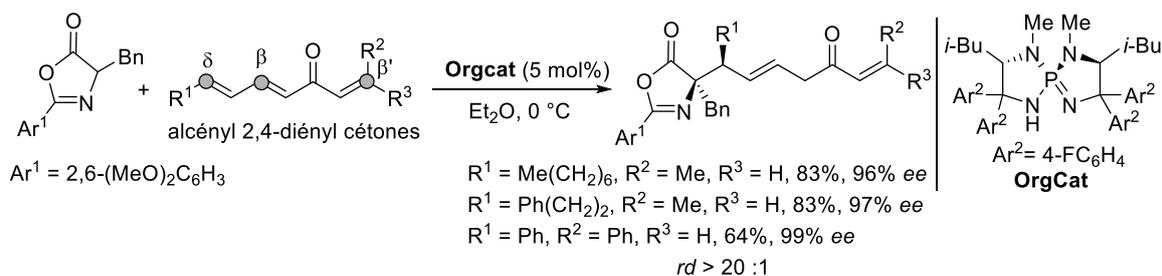


Schéma 16.

Dans la continuité de leurs travaux utilisant la capacité des *P*-spiro triaminophosphoranes à favoriser la réaction d'addition-1,6, Ooi et *al.* ont fait réagir des énolates d'azlactone sur des énylnyl *N*-acyl pyrazoles pour conduire à la formation d'adduits-1,6 comportant une partie diène conjugué de configuration *Z* et *E* (Schéma 17).²⁴

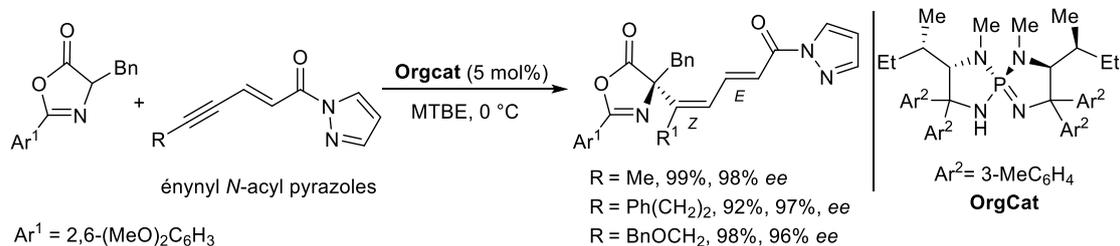


Schéma 17.

I.1.3 Bilan et réflexion sur les réactions d'oxa-Michael-1,6

Au regard de cette étude bibliographique, nous constatons qu'il y a peu de réactions organocatalysées d'addition conjuguées-1,6 sur des diènes pauvres en électrons et δ -substitués qui ont été développées. Voici les différents points que nous pouvons dégager :

1) Dans beaucoup d'exemples, des 2,4-diényls sont utilisés comme substrats. La régio- et l'énantiosélectivité sont contrôlées par une activation de type iminium vinylogue. La seule exception concerne les travaux de Ooi qui exploitent les *N*-acylpyrroles diéniques et les triaminophosphoranes comme organocatalyseurs.

2) Les résultats concernant l'addition-1,6 sont fortement dépendants de la nature du substituant en position δ , qui est souvent de nature aliphatique et linéaire. En ce sens les travaux de Jørgensen,¹⁶ Chatterjee¹⁸ et Ooi^{22, 23, 24} sont remarquables. Ils décrivent les rares cas tolérants un groupement aryle ou cyclohexyle en position δ (mais peu d'exemplification). Toutefois, il convient de préciser que les deux premiers auteurs exploitent des stratégies d'annélation.

²⁴ Uraguchi, D.; Shibazaki, R.; Tanaka, N.; Yamada, K.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4732.

3) Aucune méthode organocatalytique permettant la création directe et le contrôle d'un centre stéréogène quaternaire par réaction d'addition-1,6 organocatalytique n'a été décrite à notre connaissance.

4) Les réactions sont principalement limitées à l'utilisation de nucléophiles spécifiques souvent carbonés (énolates et diénolates). Un exemple concerne la création d'une liaison C–N, et deux exemples relatent l'introduction d'un atome d'oxygène en position δ grâce à l'emploi de stratégies d'annélation ou de cycloaddition.^{18, 19, 21}

La réaction oxa-Michael 1,6 reste donc un défi à l'heure actuelle sur ce type de substrats, même à l'aide de complexes organométalliques.²⁵ Une stratégie d'hydroxylation en position δ de différents accepteurs de Michael vinylogues a été développée par Lam et *al.* à partir d'accepteurs de Michael substitués uniquement en position δ (Schéma 18).²⁵ La stratégie comprend deux étapes. La première consiste en une réaction de borylation-1,6 pour former l'allyl borane correspondant à l'aide de bis(pinacolborane), en présence d'un sel de cuivre(I) et de ligands JosiPhos. Cette étape de borylation-1,6 est fortement favorisée lorsque le substituant de la position δ est un groupement aliphatique linéaire. Ensuite, ce dérivé boré subit une réaction d'oxydation à l'aide de $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, en formant l'alcool allylique souhaité de configuration *E*. En 2018, les mêmes auteurs ont décrit un processus similaire, mais conduisant à des produits de stéréochimie opposée *Z*.^{25b}

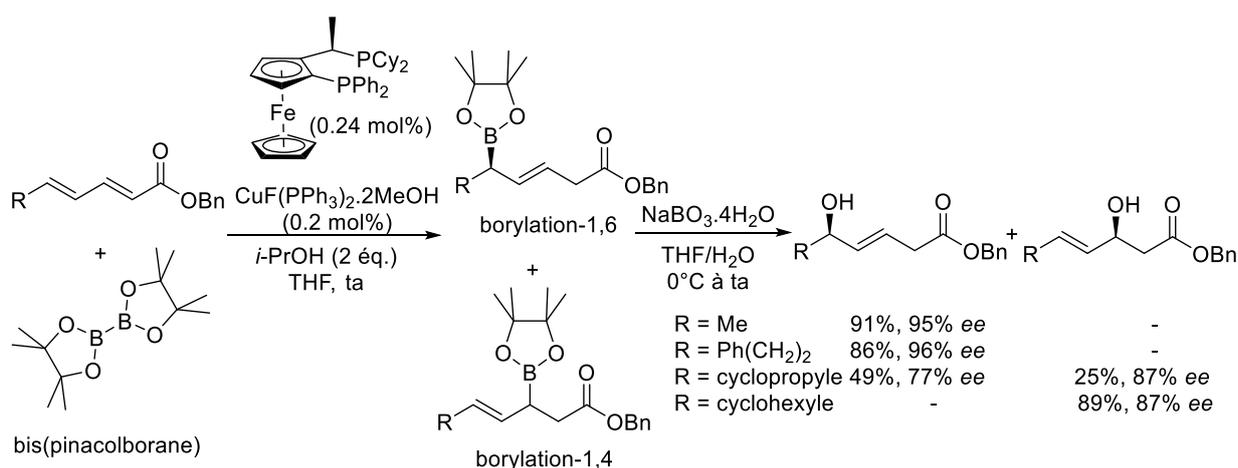


Schéma 18.

L'utilisation d'un substrat fonctionnalisé avec un groupement cyclopropyle en position δ conduit à un mélange de produits de borylation-1,4 et -1,6 avec des rendements

²⁵ (a) Luo, Y.; Roy, L. D.; Madec, A. G. E.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4186. (b) Luo, Y.; Wales, S. M.; Korkis, S. E.; Roy, L. D.; Lewis, W.; Lam, H. W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8315.

respectivement de 49% (77% *ee*) et 25% (87% *ee*). Cependant, un substituant cyclohexyle conduit exclusivement au produit de borylation-1,4 (Schéma 18). Cette réaction est donc sensible à l'effet stérique. En 2018, l'équipe de Yu a publié une séquence similaire de borylation-1,6 asymétrique sur des phosphates diéniques catalysée par des complexes de cuivre et suivie d'une étape d'oxydation (Schéma 19).²⁶

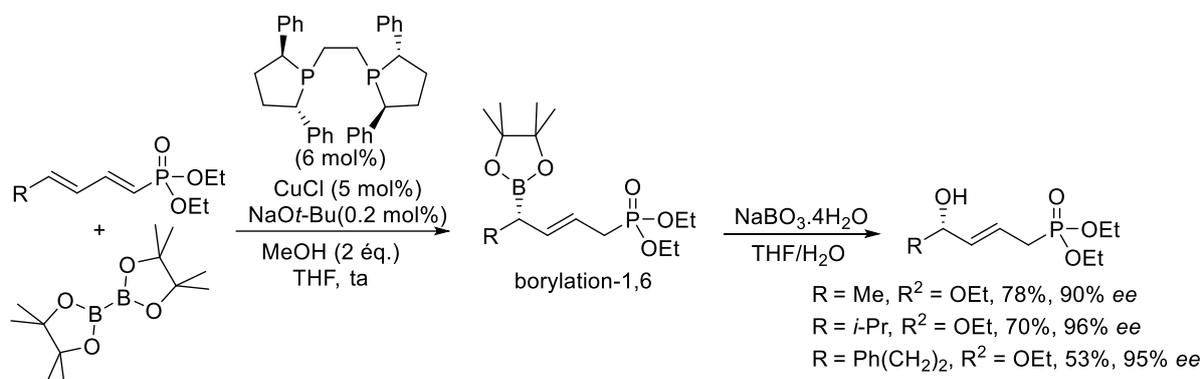


Schéma 19.

I.1.4 Réactions de sulfa-Michael catalytiques énantiosélectives impliquant des dérivés de 2,4-diénone pauvres en électrons

I.1.4.1 Approches organocatalytiques

La réaction de sulfa-Michael est une réaction d'addition d'un thiol sur un alcène pauvre en électrons. Elle permet l'introduction d'un atome de soufre sur une molécule tout en créant un centre stéréogène. Une variété de réactions de sulfa-Michael organocatalytiques et énantiosélectives ont été développées ces dernières années. Mais peu mettent en jeu des diènes électro-déficients.²⁷ Dans la suite de ce bilan bibliographique, nous allons citer quelques exemples précurseurs dont le contrôle de la régiosélectivité est guidé par la nature de l'accepteur de Michael. Nous nous concentrerons ensuite sur les diènes substitués en position δ , qui nous intéressent plus particulièrement.

L'addition-1,6 des thiols sur les systèmes diéniques pauvres en électrons, nécessite un encombrement stérique de la position β ou α (concept décrit précédemment) pour que la construction de la liaison carbone-soufre prenne place en position δ . Nous pouvons citer les travaux pionniers de Melchiorre et *al.* sur l'addition-1,6 de dérivés du thiol benzylique sur des

²⁶ Lee, H.; Yun, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7961.

²⁷ (a) Yu, J. S.; Huang, H. M.; Ding, P. G.; Hu, X. S.; Zhou, F.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8, 5319 (b) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807 (c) Clayden, J.; MacLellan, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582.

2,4-diénonnes cycliques (Schéma 20). Cette réaction est catalysée par la combinaison d'une amine chirale dérivée de la 9-*épi*-aminoquinidine et de la L-valine *N*-protégée.²⁸

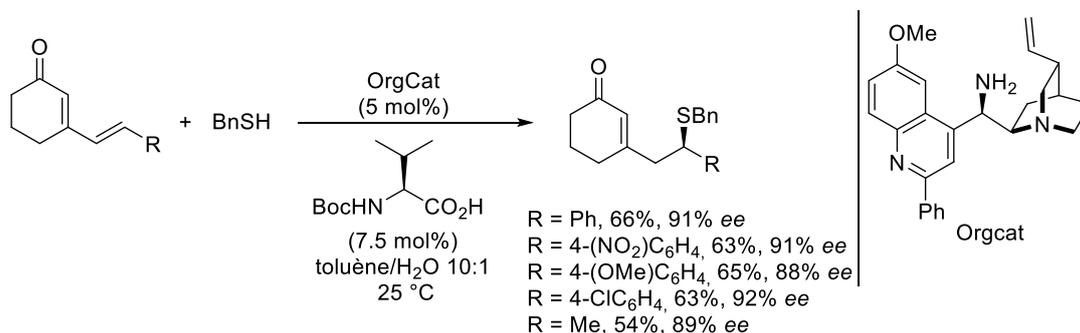


Schéma 20.

Cette approche a été exploitée ensuite par plusieurs autres groupes de recherche. Par exemple, Bakowicz *et al.* ont décrit une addition-1,6 de ce même thiol sur un substrat apparenté, substitué avec un deuxième groupement électroattracteur en position δ (R = GEA).²⁹ Par ailleurs, Alberch *et al.* ont synthétisé des dérivés de tétrahydrothiophène chiraux par le biais d'une addition-1,6 de 2-sulfanyl-1-phényléthanone, suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire.³⁰

Une addition-1,6 de l'acide thioacétique sur des méthylènes de *para*-quinone a été décrite par Cheng *et al.*³¹ Cette réaction s'effectue grâce à une catalyse coopérative impliquant un acide de Brønsted chiral (acide phosphorique) et de l'eau (Schéma 21). Des calculs théoriques ont indiqué que la présence d'eau est essentielle pour le contrôle de l'énantiosélectivité. En effet, H₂O relaye le transfert de proton grâce à une interaction O–H... π avec le noyau aromatique du catalyseur.

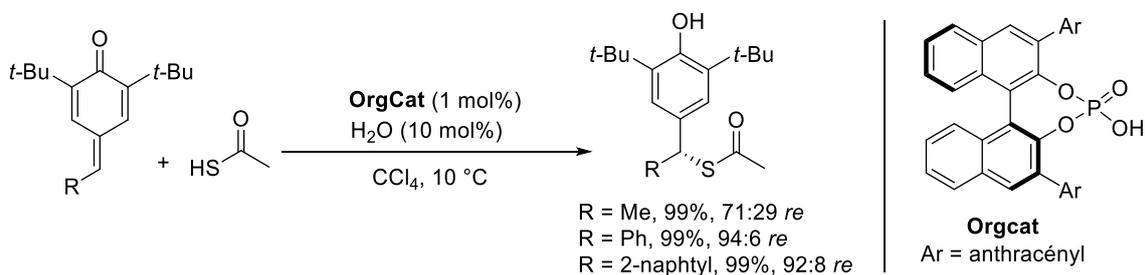


Schéma 21.

²⁸ Tian, X.; Liu, Y.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439.

²⁹ Kowalczyk, R.; Boratynski, P. J.; Wierzba, A. J.; Bakowicz, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 66681.

³⁰ Przydacz, A.; Kowalczyk, R.; Albrecht, L. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9566.

³¹ Dong, N.; Zhang, Z. P.; Xue, X. S.; Li, X.; Cheng, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1460.

Lorsque que des diènes substitués uniquement en position δ sont employés, la régiosélectivité de la réaction d'addition du thiol est souvent bien différente. Boratynski et Kowalczyk ont développé un protocole pour l'addition-1,4 de thiols sur des 2,4-diénone et des 2-én-4-ynones en utilisant des squaramides bifonctionnels dérivés de la cinchonidine (Schéma 22a).³² Ces squaramides permettent l'activation des substrats par le biais de liaisons hydrogène pour réaliser une addition-1,4 énantiosélective. La partie quinuclidine de l'organocatalyseur réagit comme une base de Brønsted et permet d'orienter l'approche de l'anion thiolate pour conduire à une addition énantiosélective, c'est-à-dire sur une des faces pro-stéréogènes de la 2,4-diénone.

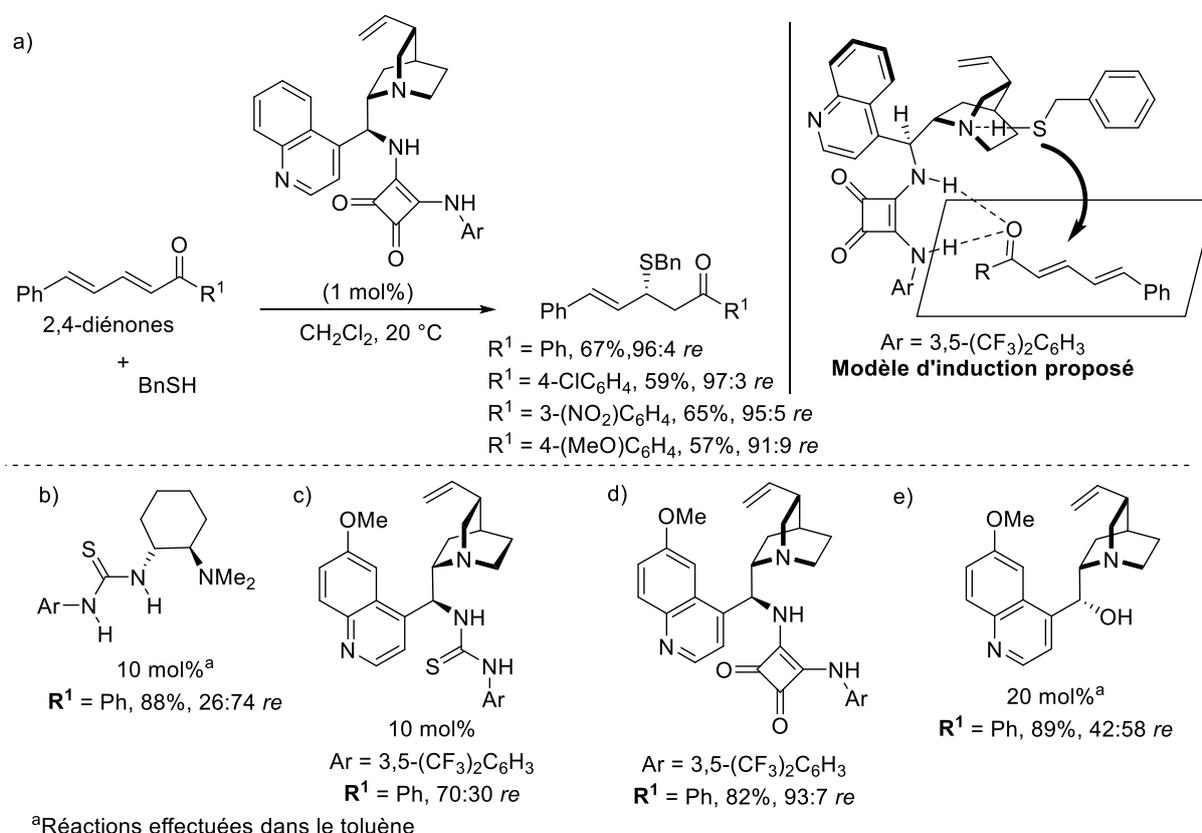


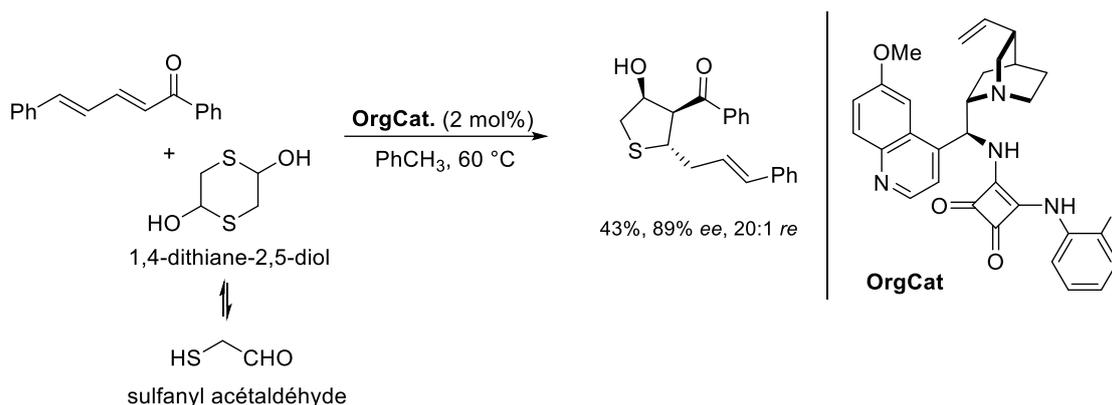
Schéma 22.

Lors de l'optimisation de cette réaction de sulfa-Michael sur le substrat modèle (R = Ph, Schéma 22), les auteurs ont réalisé un screening de différents organocatalyseurs bifonctionnels chiraux. Le catalyseur de Takemoto a conduit à un ratio énantiomérique modeste (Schéma 22b). Il en est de même pour la 9-*epi*-aminoquinine-thiourée (Schéma 22c). Ce résultat a été amélioré en utilisant le 9-*epi*-aminoquinine-squaramide (Schéma 22d). La

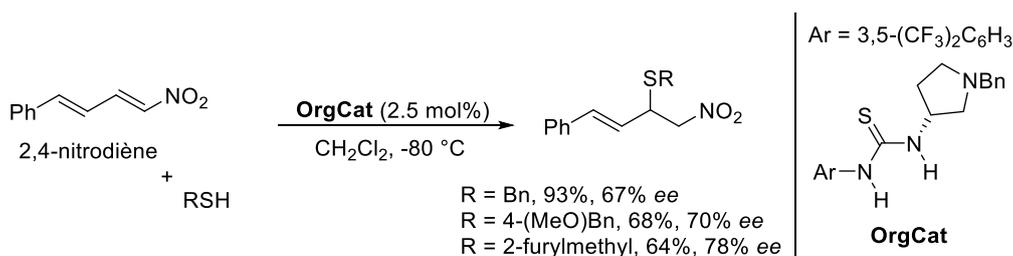
³² Kowalczyk, R.; Boratynski, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1289.

quinine a été également testée (Schéma 22e), mais a conduit au produit d'addition-1,4 sous forme quasiment racémique.

Récemment, le même groupe a exploité cette méthodologie en proposant également l'addition-1,4 de sulfanyl acétaldéhyde (généré à partir du 1,4-dithiane-2,5-diol) sur des 2,4-diénonnes pour la synthèse de tétrahydrothiophènes chiraux (Schéma 23).³³ La synthèse s'effectue *via* un processus domino d'addition-1,4 du thiol, suivi d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire.



En se basant sur le principe d'activation par liaison hydrogène, une réaction de sulfa-Michael catalysée par une thiourée bifonctionnelle a été effectuée par Kowalczyk et *al.* sur des nitrodiènes (Schéma 24).³⁴ Les adduits de sulfa-Michael ont été obtenus avec de bons rendements, mais avec des excès énantiomériques modestes.

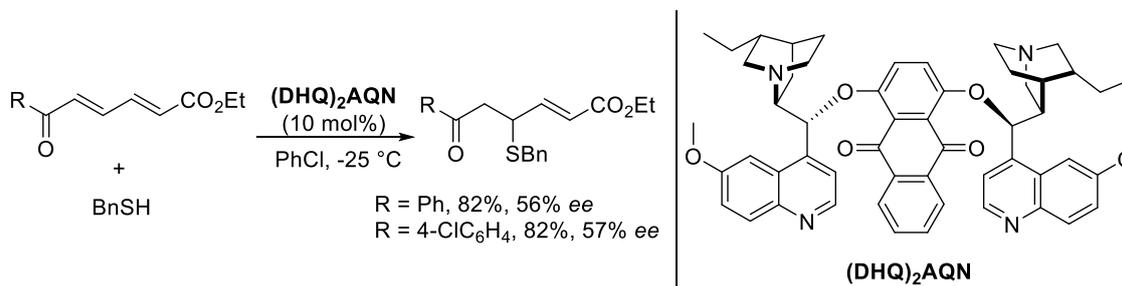


Dans le cas d'acrylates vinylogues, l'activation de la double liaison par un groupement ester est souvent insuffisante pour favoriser une addition-1,6 de sulfa-Michael. Bakowicz et *al.* ont suggéré que ce manque de réactivité pouvait être surmonté par l'introduction d'une fonction cétone en position δ , en lieu et place de la fonction ester (Schéma 25).

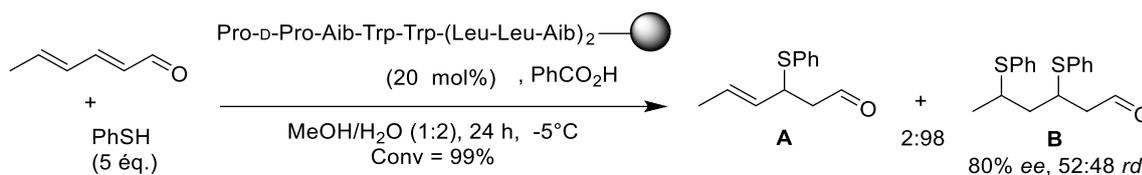
³³ Mała, Z. A.; Janicki, M. J.; Niedzwiecka, N. H.; Gora, R. W.; Konieczny, K. A.; Kowalczyk, R. *ChemCatChem*. **2021**, *13*, 574.

³⁴ Kowalczyk, R.; Nowak, A. E.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, *24*, 505.

Malheureusement, cette hypothèse n'a pas été vérifiée. Les produits de la réaction d'addition-1,4 du thiol sont essentiellement obtenus.³⁵



Kudo *et al.* ont utilisé un peptide supporté sur une résine pour catalyser l'addition de thiols sur des 2,4-diénaux (Schéma 26).³⁶ Cette réaction a conduit à un mélange du produit d'addition-1,4 **A** et du bis-thioéther **B**, issu d'une double addition-1,4 et 1,6. L'augmentation de la quantité de thiol et l'allongement du temps de réaction conduit majoritairement à la formation de bis-thioéther, qui est le produit thermodynamiquement le plus stable.



Les auteurs ont montré le caractère réversible de la réaction conduisant au produit monosulfuré **A**. Le produit d'addition-1,4 **A** est d'abord formé, en tant que produit cinétique. Lorsque le temps de réaction est prolongé, ce dernier subit un processus de rétro-addition-1,4 puis une addition-1,6 et 1,4 consécutives conduisant à la formation du bis-sulfure **B**.

I.1.4.1 Une approche métallocatalysée

A travers un exemple unique bien qu'en dehors du domaine de l'organocatalyse, White et Shaw ont été les premiers à décrire une addition-1,6 conjuguée énantiosélective de thiols sur des 2,4-diénonnes (Schéma 27). Cette réaction est catalysée à l'aide d'un complexe chiral de Fer(III)-salen.³⁷ Cette réaction donne accès à des adduits de sulfa-Michael issus de l'addition-1,6 avec des excellents rendements et des excès énantiomériques élevés. La

³⁵ Kowalczyk, F.; Wierzba, A. J.; Boratynski, P. J.; Bąkowiec, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5834.

³⁶ Akagawa, K.; Nishi, N.; Sen, J.; Kudo, K. *Org. Biomol. Chem*, **2014**, *12*, 3581.

³⁷ Shaw, S.; White, J. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 18, 4564.

méthodologie est compatible avec l'utilisation de thiols aussi bien aliphatiques qu'aromatiques.

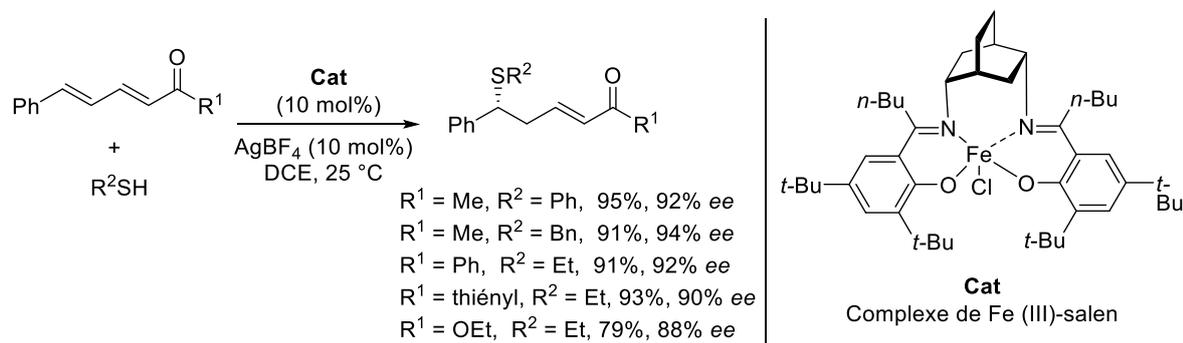


Schéma 27.

Les auteurs ont proposé l'état de transition, mentionné sur la Figure 1. Il se produit une coordination préalable du thiol par l'atome de fer complexé, conduisant à l'activation du thiol grâce à un effet *trans* de ligand. Cet effet permet de placer la 2,4-diénone, aussi coordonnée avec le centre métallique, dans une orientation favorisant l'addition-1,6 d'un thiol externe (non ligandé) sur la face *Si* de la double liaison. La face *Re* est alors bloquée par le groupement aryle du ligand. L'addition-1,4 est défavorisée à cause d'un encombrement stérique supplémentaire créé par le groupement *n*-butyle du catalyseur, à proximité de la position β .

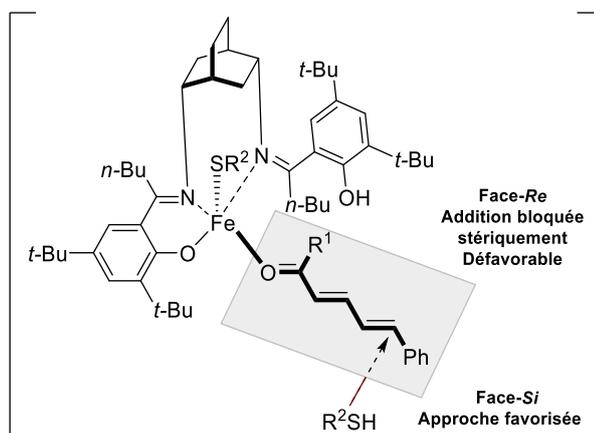


Figure 1. Modèle d'induction

Au regard de cette étude bibliographique, les réactions de sulfa-Michael organocatalytiques et énantiosélectives sur des 2,4-diénone fonctionnalisées en position δ conduisent toutes à des produits d'addition-1,4. C'est la réactivité dont nous avons besoin

dans le cadre de notre projet. La seule exception concerne l'emploi d'un complexe de fer, comme décrit par Shaw et White.³⁷

A l'heure actuelle, il n'existe donc pas d'organocatalyseurs qui permettent d'orienter directement la sélectivité de l'addition de thiols en faveur de la position δ . Au cours de ces travaux de thèse, nous allons donc exploiter la capacité des organocatalyseurs à orienter l'addition de thiols en position β de 2,4-diénone. Nous nous basons sur les travaux de Boratynski et Kowalczyk (Schéma 22).³² Cela nous permettra, dans un premier temps, de créer une liaison carbone-soufre en position β . Dans un second temps, nous réaliserons un réarrangement sigmatropique [2,3] (réarrangement de Mislow-Braverman-Evans, MBE) pour créer une liaison carbone-oxygène en position δ , conduisant ainsi à la formation de produits d'addition-1,6 formelle (Schéma 28).

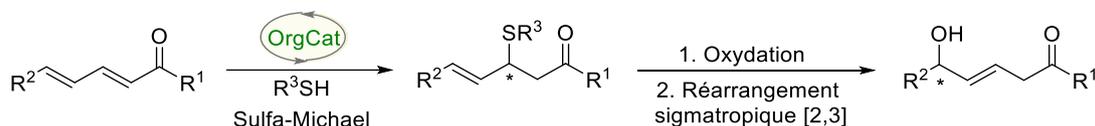


Schéma 28.

Dans la section suivante, nous allons nous intéresser aux antécédents bibliographiques sur le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans et dégager les éléments essentiels à retenir pour la compréhension de notre projet.

I.2 Réarrangement de Mislow-Bravermann-Evans (MBE)

I.2.1 Introduction et principe du réarrangement

Lors de l'étude des phénomènes de racémisation des sulfoxydes benzyliques *versus* les sulfoxydes allyliques, Mislow et ses collègues ont montré que ces derniers peuvent subir un réarrangement sigmatropique [2,3], de nature concertée, pour conduire aux esters sulféniques d'allyle correspondants (Schéma 29).³⁸ Le caractère équilibré de ce processus explique, en grande partie, la racémisation à faible coût d'énergie des sulfoxydes allyliques contrairement aux analogues benzyliques (impliquant plutôt un mécanisme radicalaire de dissociation-association). Cet équilibre est généralement déplacé vers la formation du sulfoxyde, produit le plus stable. Toutefois, la nature du substrat et les conditions réactionnelles sont aussi à prendre en considération. En effet, les solvants polaires et

³⁸ (a) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138. (b) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Mislow, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3139. (c) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Thomas, H. T.; Mislow, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4861.

protiques ont tendance à stabiliser l'espèce sulfinylée. A contrario, les solvants apolaires favorisent la formation de l'ester sulfénique. Juste après ces travaux pionniers de Mislow, Braverman a publié des observations similaires, faisant état que des esters sulféniques d'allyle pré-formés se réarrangeaient en sulfoxydes allyliques correspondants.³⁹ Ce type de réarrangement est également observé avec des dérivés propargyliques⁴⁰ (formation d'un allène), mais aussi en série sélénée.⁴¹

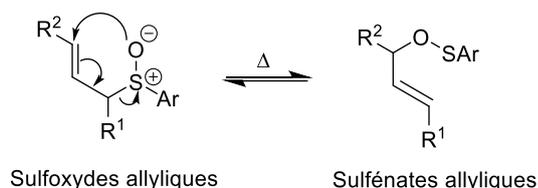


Schéma 29.

Par la suite, le potentiel synthétique de ce réarrangement a été exploité par David Evans à travers l'utilisation de nucléophiles externes, appelés agents thiophiles dans cette chimie (Schéma 30).⁴² Ces additifs permettent la rupture de la liaison soufre-oxygène des sulfénates, isomères des sulfoxydes allyliques précurseurs. Après protonation, les alcools allyliques sont isolés. Les solvants protiques sont souvent utilisés et servent aussi de source de proton. Cette transformation s'effectue en deux étapes distinctes, mais monotopes. Ceci permet formellement de déplacer les équilibres en faveur de l'ester sulfénique, et donc de l'alcool correspondant après « déprotection » avec l'agent thiophile. L'ensemble du processus est connu dorénavant sous le nom du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (MBE). Il faut noter qu'il est aussi appelé sous la forme abrégée de réarrangement de Mislow-Evans (ME), dans de nombreuses publications.

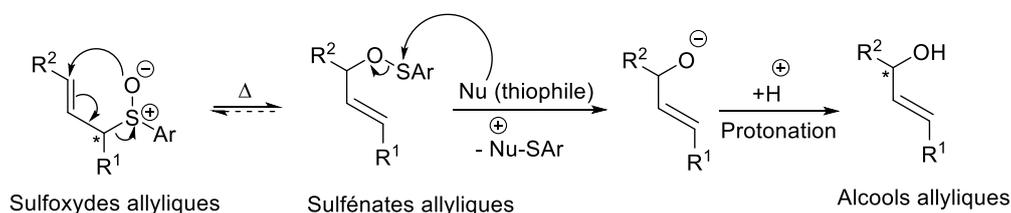


Schéma 30.

³⁹ Braverman, S.; Stabinsky, Y. *J. Chem. Commun.* **1967**, 270.

⁴⁰ (a) Baudin, J. B.; Julia, A. S.; Lorne, R. *Synlett.* **1991**, 7, 509. (b) Yalla, R.; Raghavan, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4572.

⁴¹ Reich, H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22.

⁴² (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956. (b) Evans, D. A.; Andrews, G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147.

Ce réarrangement a été largement exploité en synthèse organique pour accéder aux motifs alcools allyliques sur différentes molécules naturelles ou biologiquement actives. Deux revues récentes retracent en détail ces résultats ainsi que les aspects mécanistiques.⁸ Par ailleurs, grâce à l'interruption de la nature équilibrée du réarrangement sigmatropique [2,3] suivant la stratégie d'Evans, le réarrangement de MBE permet un transfert de chiralité du centre stéréogène sulfuré (S*) vers le centre carboné qui est créé (C*), à partir de sulfoxydes non-racémiques, si ces derniers ne possèdent pas un centre stéréogène au pied de l'atome de soufre. Toutefois, dans le cadre de ma thèse, nous nous intéresserons au transfert de chiralité qui a lieu entre l'atome de carbone stéréogène (C*) au pied du sulfoxyde et le nouveau centre carboné stéréogène (C*) généré à côté de l'alcool. Cet aspect fera l'objet de la discussion de la partie suivante.

I.2.2 Transfert de chiralité-1,3

Les sulfoxydes allyliques peuvent être facilement synthétisés par mono-oxydation des thioéthers énantiopurs correspondants. Toutefois, le centre sulfuré étant devenu stéréogène, les sulfoxydes allyliques (qu'ils soient racémiques ou énantiopurs) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (Schéma 31a).

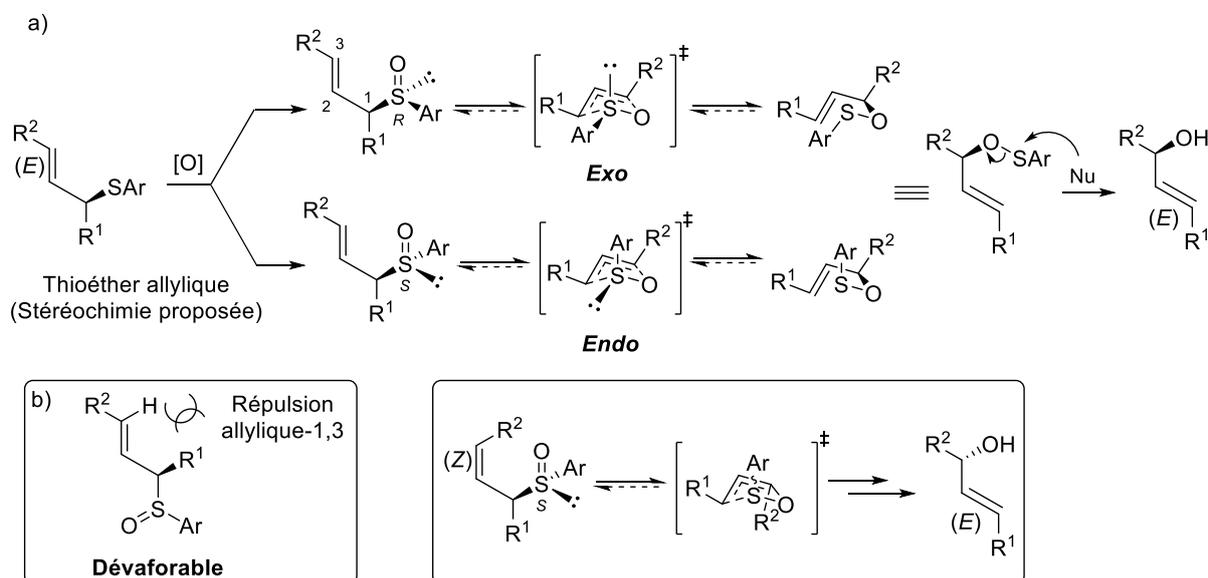


Schéma 31.

Dans le cadre des sulfures allyliques énanti enrichis, le réarrangement met en jeu transfert de chiralité de l'atome de carbone C1 vers l'atome de carbone C3, et cela indépendamment de la configuration absolue du centre sulfuré (Schéma 31).^{8,43} En effet, un

⁴³ Hoffman, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 563.

réarrangement suprafacial prend place, *via* un état de transition quelquefois appelé *transoïde*, afin de minimiser les répulsions stériques 1,3 entre les groupements R¹ et R². Il en résulte le maintien de l'excès énantiomérique initial du sulfure allylique. Ce résultat implique que chaque sulfoxyde diastéréoisomère suive un état de transition différent (*endo* ou *exo*) pour aboutir de manière stéréoconvergente au même ester sulfénique chiral. Le réarrangement de MBE conduit majoritairement à une double liaison de géométrie *E* quelque soit la géométrie de la double liaison de précurseur (*E* ou *Z*).⁸ En effet, le schéma 31 est valable pour des alcènes de configuration *E* et *Z* mais la stéréochimie du stéréocentre formé, c'est à dire de l'alcool allylique comme produit, est inversée avec un groupement R² pointant vers le bas avec une double liaison *Z*. Ce réarrangement est donc stéréospécifique.

Un très bel exemple de réarrangement stéréospécifique de MBE a été décrit par Maruoka *et al.*⁴⁴ pour la synthèse de 1,4-aminoalcools et des 1,4-diamines insaturés, à partir des 1,2-aminosulfures allyliques énantioenrichis correspondants (Schéma 32). Ces précurseurs ont été préalablement synthétisés, à l'aide d'une réaction de Mannich suivie d'une oléfination de type Takai (Schéma 32a). La réaction de Mannich, catalysée à l'aide de la L-proline, met en jeu des α -arylsulfanylacétaldéhydes et des imines *N*-Boc. La condensation de la L-proline avec des α -arylsulfanylacétaldéhydes génère une énamine qui s'additionne ensuite sur les imines *N*-Boc pour conduire à des β -amino aldéhydes. Des 1,2-aminosulfures allyliques ont été obtenus avec une configuration *E* et avec des excellents excès énantiomériques. La mono-oxydation du centre sulfuré par le *m*-CPBA à une température de -30°C, conduit aux sulfoxydes apparentés. Ces dérivés sulfinylés ont été probablement obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères, mais aucune précision n'est fournie dans la publication. Le produit a été engagé ensuite dans un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans, avec un chauffage à 40°C dans le méthanol pendant une heure, en présence de triméthylphosphite P(OMe)₃ comme agent thiophile. Ainsi, les alcools correspondants ont été obtenus avec de très bons excès énantiomériques et diastéréoisomériques.

⁴⁴ Kano, T.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 942.

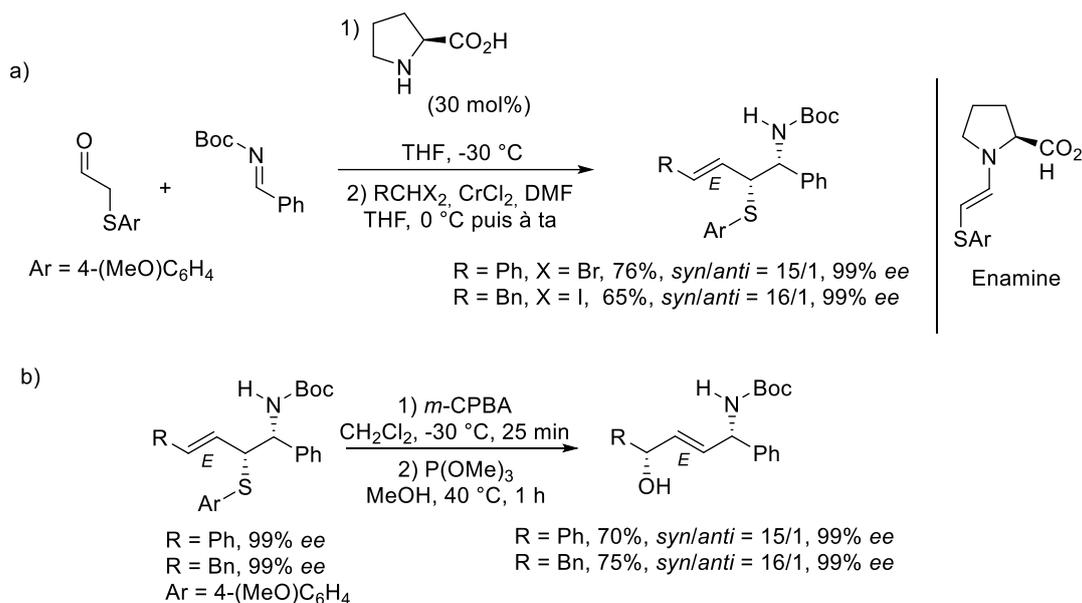


Schéma 32.

Un transfert de chiralité-1,3 total est observé avec la conservation des excès énantiomériques entre les substrats et les produits.

I.2.3 Choix des agents thiophiles dans le réarrangement de MBE

Les agents thiophiles sont un des éléments majeurs dans le succès des réarrangements de MBE et ont fait l'objet de nombreuses études. L'identification de l'agent thiophile approprié est souvent le fruit d'une longue optimisation. Ces agents thiophiles peuvent être des nucléophiles phosphorés, soufrés, azotés ou bien des hétérocycles aromatiques. Des acides ont également été utilisés, mais ils sont moins exploités.⁸ Dans cette partie, nous donnerons juste une vue d'ensemble de ces agents thiophiles qui sont bien discutés dans les revues.⁸ Nous essaierons de mettre en avant le caractère aléatoire des phases d'optimisation pour ces exemples sélectionnés.

Agents thiophiles phosphorés

Nous allons commencer par décrire les agents thiophiles phosphorés. Dans la partie précédente, nous avons décrit les travaux de Maruoka et *al.* utilisant le phosphite P(OMe)₃ (Schéma 32).⁴⁴ C'est l'agent thiophile le plus décrit dans la bibliographie.⁸ Ainsi, le réarrangement de MBE a été utilisé dans de nombreuses synthèses totales. Teng et Taber ont exploité ce nucléophile phosphoré dans une étape de la synthèse totale de la Prostaglandine E₂ (Schéma 33).⁴⁵ Le réarrangement a lieu dans l'éthanol à une température variant de -78°C

⁴⁵ Taber, D. F.; Teng, D. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 1607.

à l'ambiante (2 h d'agitation). Le produit est obtenu avec une géométrie *E* de la double liaison à partir d'un sulfure allylique de configuration *Z*.

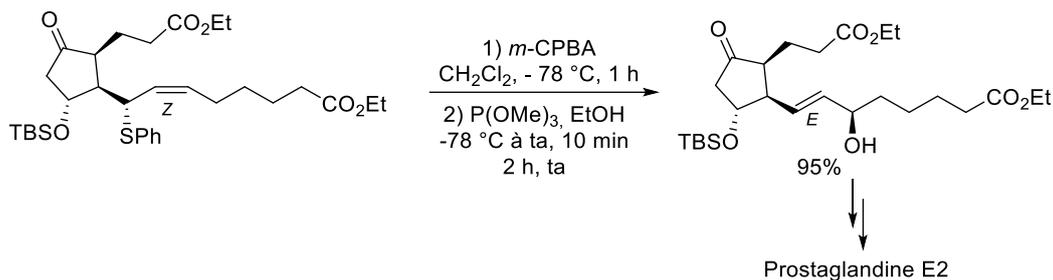


Schéma 33.

Toutefois, d'autres groupes ont observé des soucis avec l'utilisation de ce phosphite $P(OMe)_3$ à cause de la difficulté de purification des bruts réactionnels issus du réarrangement (présence de sous-produits).⁴⁶

La triphénylphosphine Ph_3P s'est avérée efficace pour la synthèse de carbinols α -céto vinyliques décrite par Zard et *al.* (Schéma 34).⁴⁷ Lors de la phase d'optimisation du réarrangement sigmatropique, l'utilisation du toluène comme solvant a conduit à une dégradation rapide des substrats. Les auteurs ont ensuite testé le THF dans le but de développer une séquence monotype d'addition conjuguée-réarrangement de MBE. Ce solvant s'est avéré pertinent pour un nombre limité de substrats, mais ces résultats n'ont pas pu être généralisés (Schéma 34a). L'isopropanol s'est avéré finalement être le meilleur solvant (Schéma 34b). Pour les autres substrats utilisés, des rendements faibles à bons ont été obtenus (18–80%).

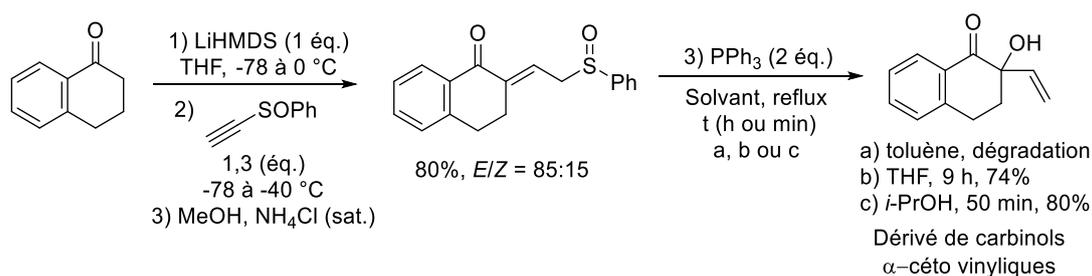


Schéma 34.

D'autres dérivés phosphorés ont été également employés, comme la tri(diméthylamino)phosphine. Weinreb et *al.* l'ont utilisée dans une étape de réarrangement

⁴⁶ Velado, M.; De la Pradilla, R. F.; Viso, A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 202.

⁴⁷ Debien, L.; Zard, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6066.

de MBE (2 jours de chauffage à 80°C), suivie d'une cyclisation lors de la synthèse totale de l'Agélastatine A (Schéma 35).⁴⁸

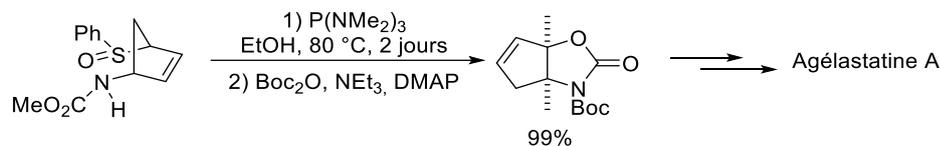


Schéma 35.

Agents thiophiles sulfurés

Dubois et al. ont décrit une stratégie qui permet d'accéder à des dérivés de toxines bis-guanidinium.⁴⁹ Au cours de cette synthèse, ils ont introduit un groupement hydroxyle sur la position C12, par le biais d'un réarrangement de MBE (Schéma 36). L'utilisation du thiophénolate de sodium (PhSNa) dans le trichloroéthanol à une température de 80°C pendant 4 heures d'agitation conduit à l'alcool cible avec un excellent rendement de 89% (Schéma 36a). Au début de l'optimisation de cette réaction, les auteurs ont testé le phosphite P(OMe)₃ dans le méthanol, avec un chauffage à une température de 65°C. Cependant, le produit d'intérêt n'a pas été observé (Schéma 36b). Au reflux de l'éthanol, au lieu du méthanol, le produit de réarrangement a été isolé avec un rendement de 42% (Schéma 36c). Cependant, les auteurs ont observé l'échange du groupement protecteur Troc par un carbamate d'éthyle. L'emploi du trichloroéthanol comme solvant, a permis d'éviter cet échange et une nette amélioration du rendement à hauteur de 80% a été observée (Schéma 36d).

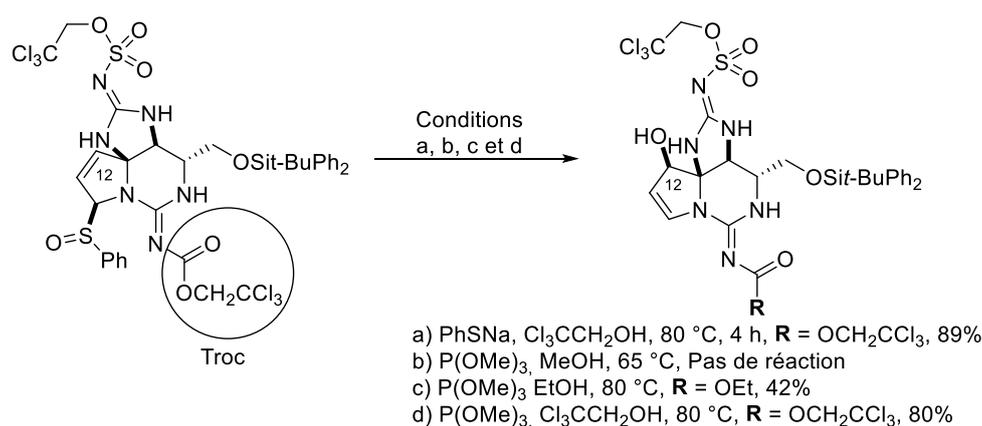


Schéma 36.

⁴⁸ Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y. H.; Stien, D.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7594.

⁴⁹ Walker, J. R.; Merit, J. E.; Thomas-Tran, R.; Tang, D. T. Y.; Du Bois. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1689.

Le méthimazole a été employé comme agent thiophile par Lorne et *al.* pour la synthèse d'énones, après un réarrangement de MBE sur un sulfoxyde propargylique substitué (Schéma 37).^{40a} Cet hétérocycle nucléophile assure à la fois la rupture de la liaison S-O et l'étape subséquente de protonation, ce qui évite l'intervention d'une source de proton extérieure (réaction dans le THF).

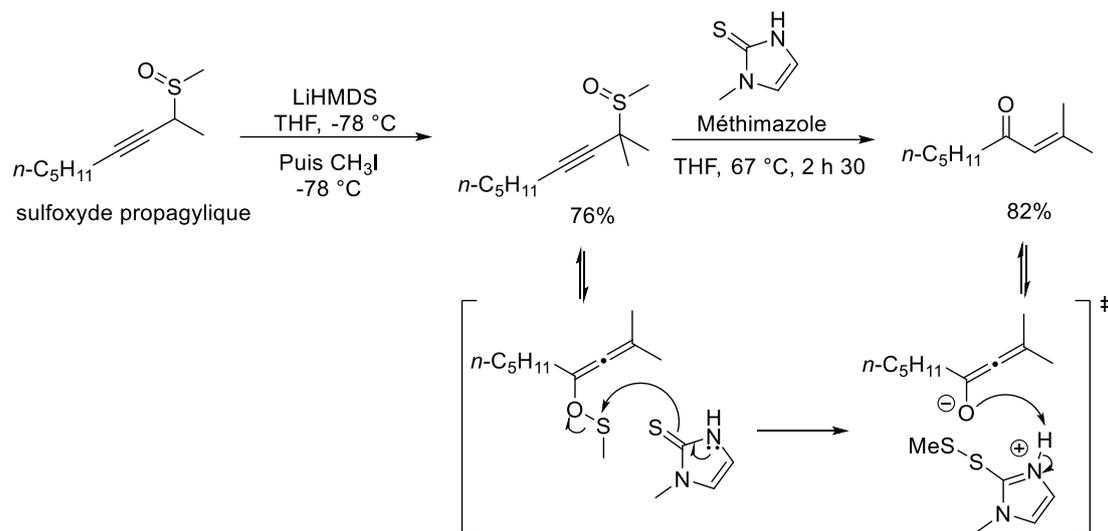


Schéma 37.

Raghavan et Yalla ont appliqué avantageusement cette stratégie de réarrangement de sulfoxydes propargyliques en présence de méthimazole pour la création de motif énone dans l'une des étapes de synthèse de Solandé lactone F (Schéma 38).^{40b} Ces conditions ont, par la suite, été utilisées par le même groupe pour former un intermédiaire lors de la synthèse de la Solandé lactone E.^{40b}

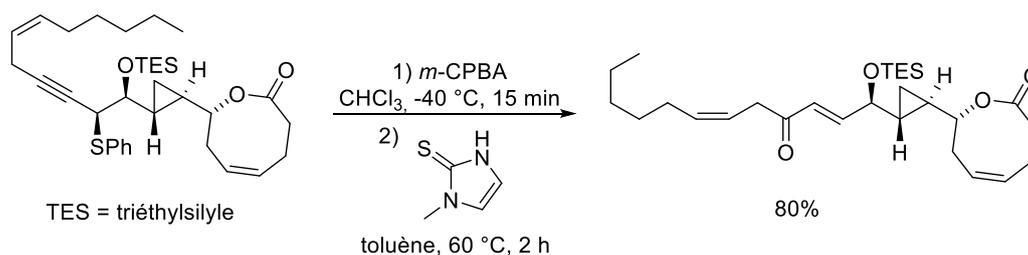


Schéma 38.

Agents thiophiles azotés

De la Pradilla et *al.* ont décrit l'application de réarrangement de MBE sur des 1-phényl 3-sulfinyl dihydropyranes pour la synthèse de 3,6-dihydro-2H-pyran-3-ols. Ces composés sont des intermédiaires dans la synthèse totale des noyaux de la *ent*-Dysiherbaine et de la

Deoxymalayamicine A (Schéma 39).^{8a,50} Les 1-phényl 3-sulfinyl dihydropyranes ont été synthétisés *via* une réaction de cyclisation d'hydroxy sulfinyl diènes initiée par une base (Schéma 39a). Suivant la nature de la base utilisée, des diastéréosélectivités moyennes à excellentes ont été obtenues. Lors de l'étape de réarrangement de MBE (Schéma 39b), l'utilisation des conditions classiques P(OMe)₃/MeOH (Schéma 39b, ligne 1), permet l'obtention de l'alcool allylique **A** avec un rendement de 50% au bout de 4 jours de réaction.

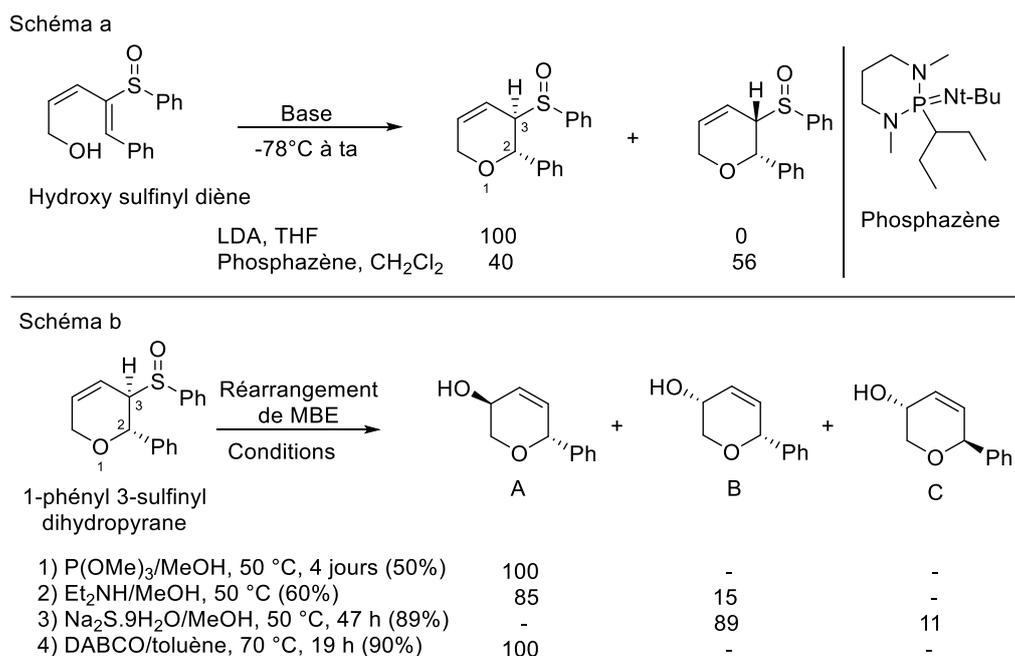


Schéma 39.

Cette faible réactivité est imputée à la conformation privilégiée prise par les 1-phényl 3-sulfinyl dihydropyranes. Cette conformation a été établie sur la base de l'examen des constantes de couplage en RMN ¹H entre les protons H₂ et H₃ ($J^{2,3} = 2,9$ Hz) (Figure 2). Le groupement tolyle du sulfoxyde est orienté vers le fragment dihydropyran, rendant ainsi le réarrangement de MBE difficile.

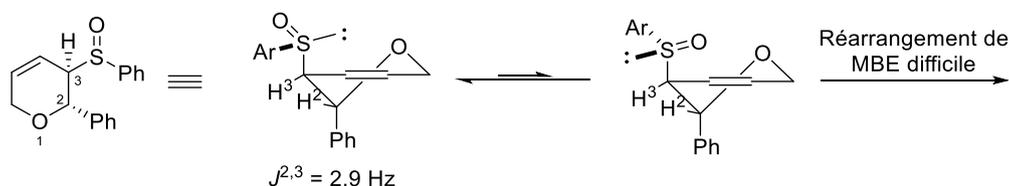


Figure 2.

⁵⁰ De la Pradilla, R. F.; Lwoff, N.; del Aguila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 8929.

Dans le but d'améliorer le résultat de réarrangement, les auteurs ont utilisé, par la suite, la diéthylamine Et_2NH (Schéma 39b, ligne 2) et le sulfure de sodium Na_2S (Schéma 39b, ligne 3), comme agents thiophiles. Malheureusement, ces derniers ont conduit à des mélanges d'alcools allyliques diastéréoisomères respectivement $\mathbf{A/B} = 85/15$ et $\mathbf{B/C} = 89/11$. La formation de ces composés différents à partir du même substrat est interprétée de la façon suivante. L'amine secondaire Et_2NH et le sel soufré Na_2S sont suffisamment basiques pour favoriser l'épimérisation de l'atome de carbone 3 et/ou favorisent une séquence d'ouverture-refermeture de 3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol. Le DABCO dans le toluène (Schéma 39b, ligne 4), a finalement conduit à la formation exclusive de l'alcool allylique \mathbf{A} avec un rendement de 90%. Le toluène a été utilisé comme solvant dans le but de favoriser le réarrangement sigmatropique [2,3] par rapport au processus de *syn*-élimination concurrentiel d'acide sulfénique.

En 2020, le même groupe a développé une séquence domino qui mène à la synthèse des 1,4-diols et 1,4-aminoalcools insaturés à partir de 1-sulfinyl 1,3-diènes fonctionnalisés et énantiopurs (Schéma 40).⁵¹ Cette séquence met en jeu tout d'abord une addition-1,6 diastéréosélective de la pipéridine pour créer le motif sulfoxyde allylique. Ce dernier subit un réarrangement de MBE initié *in situ*, où l'excès de pipéridine joue le rôle d'agent thiophile. L'utilisation d'autres nucléophiles azotés telles que la benzylamine, l'éthylamine ainsi que des amides secondaires fonctionnalisées a conduit à de bons rendements, mais avec des rapport diastéréomériques modestes.

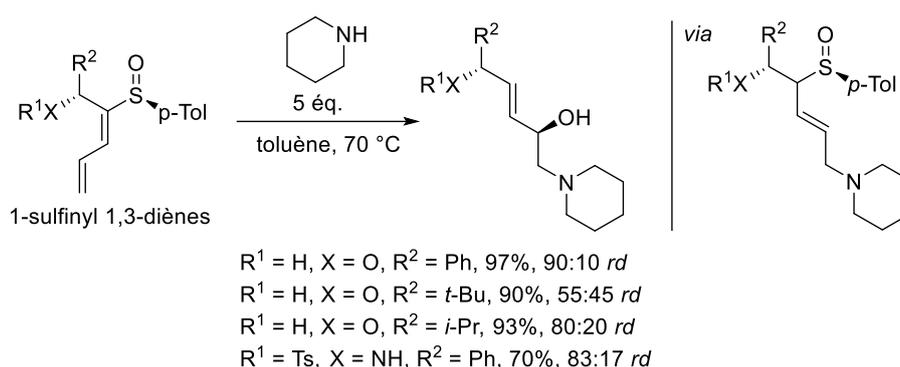


Schéma 40.

Les agents thiophiles constituent la force motrice dans le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans parce qu'ils permettent de déplacer l'équilibre sulfoxyde-sulfénate vers la

⁵¹ Colomer, I.; Urena, M.; Viso, A.; De la Pradilla, R. F. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4620.

synthèse des alcools allyliques (Schéma 41). Bien que les trialkylphosphites restent les premiers réactifs de choix, les études montrent, que suivant les cas, différents agents thiophiles (phosphorés, azotés et sulfurés) doivent être criblés afin d'optimiser les réactions. Les conditions de solvant et de température sont aussi des paramètres importants. Par ailleurs, les temps de réactions peuvent être particulièrement tranchés (1 heure ou de l'ordre de quelques jours).

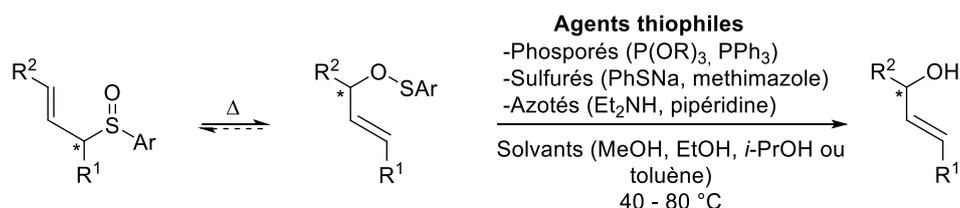


Schéma 41.

Après avoir présenté l'état de l'art lié à ce sujet, nous allons maintenant présenter et discuter les résultats obtenus lors de ma thèse en commençant par étudier la réaction de sulfa-Michael sur des accepteurs de Michael vinylogues en version racémique.

Chapitre II. Résultats et discussions

Dans cette partie sur les résultats, nous avons abordé tout d'abord la version racémique de la méthodologie envisagée. Cette étude nous permettra d'identifier le précurseur diénique le plus adapté et de mettre au point les conditions du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (MBE). L'approche énantiosélective sera ensuite étudiée.

II.1 Réaction d'addition conjuguée-1,4 sur des accepteurs de Michael vinylogues (version racémique)

Au regard de la bibliographie, le choix de l'accepteur de Michael sera crucial pour effectuer la réaction d'addition-1,4 de thiols de manière régiosélective et hautement énantiosélective. Ce prérequis est nécessaire pour d'étudier, ensuite, la séquence oxydation-réarrangement de MBE. Nous allons ci-après présenter l'ensemble des études que nous avons effectuées pour valider la sélection des substrats.

II.1.1 Etude de la réactivité sur la (2E,4E)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one

Pour cette étude préliminaire, nous nous sommes basés sur les travaux décrits par Boratynski et Kowalczyk qui ont étudié une réaction d'addition-1,4 énantiosélective de thiols sur la (2E,4E)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one **1** commercial, présence de 20 mol% de DABCO, à température ambiante, dans le dichlorométhane pour la version racémique (Cf. chapitre I.1.4.1).³² Dans ces conditions (21 h de réaction), nous avons synthétisé trois adduits de sulfa-Michael, en utilisant le thiophénol (R = Ph), le *p*-méthoxythiophénol (R = 4-(MeO)C₆H₄) et le benzylmercaptan (R = Bn). Les produits d'addition-1,4 **2a-c** ont été isolés facilement, après trituration dans le pentane, avec des rendements homogènes, compris entre 83 et 85% (Schéma 42).

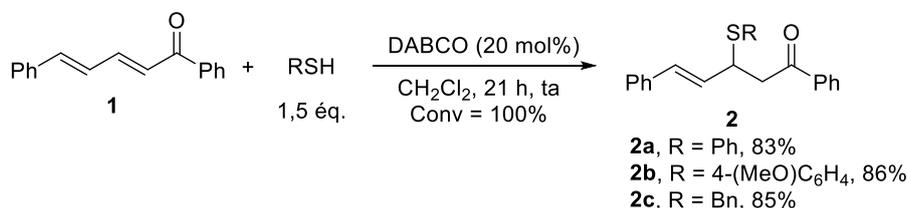


Schéma 42.

Ces sulfures **2a-c** ont été ensuite engagés dans la réaction de mono-oxydation de l'atome de soufre, à l'aide du *m*-CPBA (1,2 éq.) à -30 °C, afin d'obtenir les sulfoxydes correspondants **3a-c**, précurseurs du réarrangement sigmatropique de MBE (Schéma 43). Malheureusement, à température ambiante, un processus d'élimination-1,2 d'acide

sulfénique RSOH est observé au cours de la réaction (Schéma 43). Il se poursuit lors des différentes étapes de traitement. Nous avons observé le sulfoxyde désiré **3b** (R = 4-(MeO)C₆H₄), par RMN ¹H en prélevant une quantité du brut réactionnel à -30 °C et en l'évaporant rapidement sous azote. Par ailleurs, il faut noter que le sulfoxyde **3c** (R = Bn), obtenu après oxydation du benzylmercaptan **2c**, est plus stable à température ambiante que ceux obtenus à partir des thiols aromatiques **2a** et **2b**.

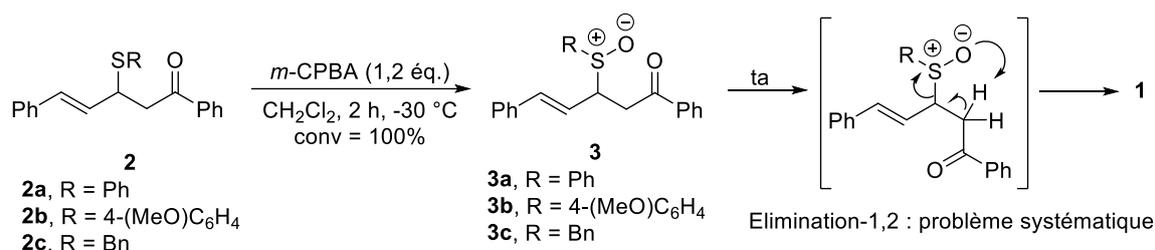


Schéma 43.

Nous avons supposé que l'élimination-1,2 était liée à l'acidité des protons en alpha du groupement carbonyle des substrats.⁵² Pour contourner ce problème, nous nous sommes orientés vers la réduction préalable des précurseurs en alcools secondaires correspondants, à l'aide du borohydrure de sodium (NaBH₄) dans le méthanol, pour conduire aux 1,3-hydroxysulfures **4a-c** (Schéma 44).⁵³ Ces dérivés ont été obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères, avec des rendements compris entre 47 et 80%. Les rapports diastéréoisomériques sont proches de 50:50 (réduction non diastéréosélective). L'oxydation du centre sulfuré des alcools **4a-c** a permis d'obtenir les hydroxy sulfoxydes **5a-c**, composés alors très stables à température ambiante, avec des rendements satisfaisants, de 72 à 76% (Schéma 44). Toutefois, le recouvrement des signaux en RMN ¹H ne permet pas de déterminer avec exactitude les ratios diastéréoisomériques (3 centres stéréogènes) de ces composés. A première vue, les 4 diastéréoisomères possibles sont formés dans les mêmes proportions.

⁵² (a) Cabbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. 8722 J. Org. Chem. **2001**, 66, 8722. (b) Trost, B. M.; Salzman, T. N.; Hiroi, K. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 4887.

⁵³ Das, D.; Pratihar, S.; Roy, S. J. Org. Chem. **2013**, 78, 2430.

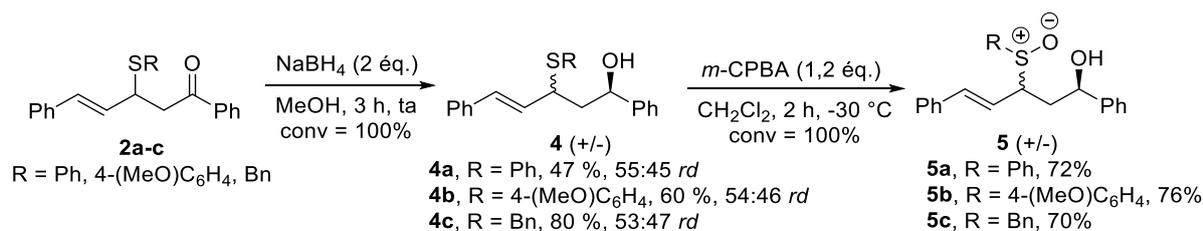
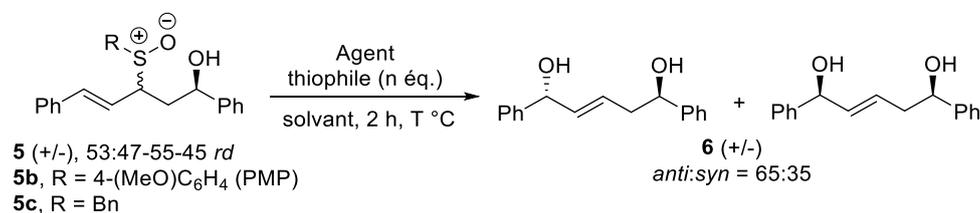


Schéma 44.

En choisissant le sulfoxyde **5b** (R = 4-(MeO)C₆H₄) comme un substrat modèle, le réarrangement sigmatropique [2,3] de MBE a eu lieu, à 50 °C dans le méthanol pendant 2 heures, avec 1,5 ou 5 équivalents de triméthylphosphite P(OMe)₃ comme agent thiophile (Tableau 1, entrées 1 et 2).⁴⁴

Tableau 1.



Entrée	R	Agent thiophile (n éq)	T (°C)	Solvant	Conv ^a	rd ^b	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	PMP ^e	P(OMe) ₃ (1,5)	50	MeOH	100	65:35	-	<46
2	PMP ^e	P(OMe) ₃ (5)	50	MeOH	100	65:35	-	<40
3	PMP	pipéridine (1,5)	50	toluène	40	-	-	-
4	PMP	pipéridine (5)	50	toluène	100	66:34	57	44
5	PMP	pipéridine (1,5)	50	MeOH	6	-	-	-
6	PMP	méthimazole (1,5)	110	toluène	0	-	-	-
7	PMP	méthimazole (5)	50	MeOH	100	66:34	65	48
8	PMP	PhSNa (1,5)	80	EtOH	100	66:34	-	15
9	Bn ^e	P(OMe) ₃ (1,5)	50	MeOH	56	65:35	-	-
10	Bn ^e	P(OMe) ₃ (5)	50	MeOH	100	65:35	63	<44
11	Bn	pipéridine (5)	50	toluène	0	-	-	-

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Rapport diastéréoisomérique (rd) déterminé par RMN ¹H sur le produit brut dans l'acétone-d₆. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut en présence d'un étalon interne (Bn₂O) (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) co-élution de sous-produits liés à l'utilisation de P(OMe)₃.

Le diol **6** désiré est alors obtenu avec des rendements modestes, respectivement de 46 et de 40%. La purification du mélange brut réactionnel est loin d'être triviale, à cause de la

co-élution de sous-produits non identifiés liés à l'utilisation du phosphite, qui engendre probablement des chutes de rendement.

Nous avons ensuite testé trois autres agents thiophiles, déjà décrits dans la partie bibliographique (la pipéridine, le méthimazole et le thiophénolate de sodium PhSNa Cf. chapitre I.II.3).^{40, 49, 51} L'utilisation de 1,5 équivalents de pipéridine dans le toluène à 50 °C a conduit à une conversion de 40% en produit de réarrangement (entrée 3). Avec 5 équivalents, une conversion totale est observée (entrée 4). Après purification sur colonne de gel de silice, le 1,5-diol **6** a été isolé avec un rendement de 44%, proche de celui estimé de 57% par RMN ¹H avec un étalon interne. Il est à noter que seulement 6% de conversion ont été observés dans le méthanol comme solvant (entrée 5). Le méthimazole, dans le toluène à reflux, n'a conduit à aucune conversion de substrat (entrée 6). Cependant, le chauffage dans le méthanol à 50 °C (entrée 7) a permis d'isoler le produit **6** avec un rendement de 48% (estimé à 65% par RMN ¹H). L'étude de réarrangement MBE en présence de PhSNa dans l'éthanol à 80 °C a conduit au produit souhaité avec un faible rendement de 15% (entrée 8).

Avec ces trois agents thiophiles, les purifications ont été plus aisées qu'avec le triméthylphosphite. Pour le sulfoxyde **5c** dérivé du benzylmercaptan, une difficulté de purification a aussi été observée en utilisant 1,5 ou 5 équivalents de phosphite P(OMe)₃ (entrées 9 et 10). Ce substrat s'est avéré moins réactif par rapport au dérivé de *p*-méthoxythiophénol en utilisant 1,5 équivalent de P(OMe)₃ car une conversion de 56% a été mesurée (entrée 9). Cependant, une conversion totale et un rendement de 44% ont été obtenus avec 5 équivalents de P(OMe)₃ (entrée 10, 63% par RMN ¹H). Par ailleurs, aucune réactivité de **5c** n'a été observée avec la pipéridine dans le toluène (entrée 11).

Nous voyons donc que, sans groupement électroattracteur en position-β, le réarrangement de MBE opère en lieu et place de l'élimination-1,2. De plus, la nature du motif sulfinylé influe sur la facilité avec laquelle ce réarrangement se produit. La présence d'un sulfoxyde aromatique facilite la transformation. Toutefois, les ratios diastéréoisomériques obtenus sont d'environ 65:35 (*anti:syn*), quels que soient les conditions et les précurseurs. Ces derniers ayant des rd d'environ 55:45, nous avons probablement une faible influence de la configuration relative de l'alcool sur la diastéréosélectivité du réarrangement de MBE. Une première hypothèse serait que la stéréosélectivité soit contrôlée par le réarrangement lui-même.

Il est intéressant de noter que cette méthodologie conduit au motif 1,5-diol allylique qui est présent dans de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques intéressantes.⁵⁴

Nous nous sommes alors demandé, s'il pourrait être avantageux de travailler avec un alcool énantiomériquement enrichi, d'une part, et à partir de hydroxy thioéthers avec un plus haut degré de rapport diastéréoisomérique, d'autre part. Dans la bibliographie, la synthèse des 1,3-hydroxy thioéthers peut être effectuée, en une seule étape, d'une manière diastéréosélective. En effet, Node et *al.* ont décrit une séquence domino d'addition-1,4 d'un thiol aliphatique chiral dérivé du (1S)-(-)-10-sulfanylisobornéol, suivie d'une réduction de type Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) de la fonction carbonyle de la chalcone (Schéma 45).⁵⁵ Le produit a été obtenu avec un bon rendement et d'excellents rapports diastéromériques, en série énantiopure.

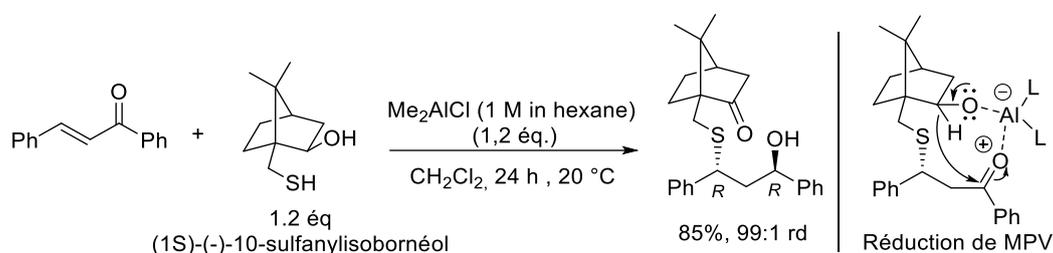


Schéma 45.

Nous avons appliqué cette séquence sur la (2E,4E)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one **1** (Schéma 46). Le produit d'intérêt **7** a été isolé avec un rendement de 60% mais avec un rapport diastéréomérique décevant de 88:12. Nous avons rencontré d'importants problèmes pour reproduire les conditions décrites. Dans notre cas, la réaction était plus lente (agitation prolongée de 48 h) et elle a nécessité des conditions inertes strictes et un contrôle précis de température (20 °C) à l'aide d'un cryostat. Ces résultats ne nous ont pas encouragés à aller plus loin et à étudier la séquence oxydation-réarrangement MBE pour la synthèse de 1,5-diols. En outre, la réaction n'était pas reproductible lors de la montée en échelle, de 0,09 mmol à 0,26 mmol.

⁵⁴ (a) Satoh, T.; Kouns, W. C.; Yamashita, Y.; Kamiyama, T.; Steiner, B. *Biochem. J.* **1994**, *301*, 785. (b) Kobayashi, Y.; Czechtizky, W.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 93.

⁵⁵ Nishide, k.; Shigeta, Y.; Obata, K.; Node, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13103.

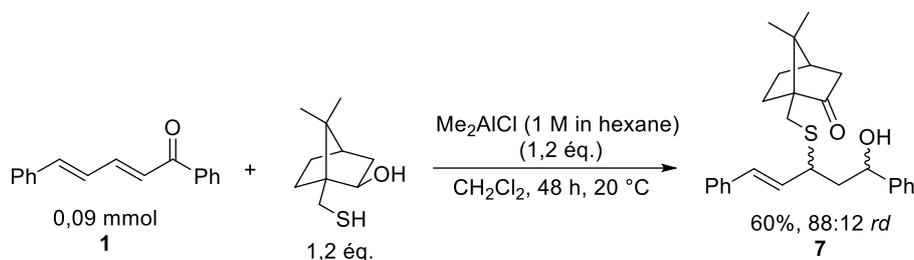


Schéma 46.

Ces études préliminaires sur la (2*E*,4*E*)-1,5-diphénylpenta-2,4-diéno-1-one **1** nous ont permis de mettre en évidence que la fonction cétone favorise le processus d'élimination-1,2. Nous nous sommes donc orientés vers la modification du caractère électronique de l'accepteur de Michael vinylogue.

II.1.2 Synthèse et modulation des accepteurs de Michael vinylogues

Nous nous sommes inspirés des travaux sur la réaction de sulfa-Michael organocatalytique et énantiosélective décrits dans la bibliographie. Nous avons utilisé l'acide (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-diénoïque commercial **8a** (Schéma 47), comme précurseur pour préparer les différents substrats à évaluer.

Dans un premier temps, nous avons pris comme exemple les travaux de Ollevier et *al.* pour la synthèse d'un accepteur de Michael vinylogue dérivé de l'oxazolidinone **9**.⁵⁶ Le produit d'intérêt a été isolé avec un rendement modeste de 35%, par le biais d'une réaction d'amidation de l'acide 5-phénylpenta-2,4-diénoïque **8a** avec l'oxazolidinone **9**, en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 47a). Il faut noter que ce produit s'est avéré difficile à purifier à cause de sa dégradation sur gel de silice. L'acide **8a** a été engagé ensuite dans une réaction d'estérification par l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique H₂SO₄ pour conduire au 5-phénylpenta-2,4-diénoate d'éthyle correspondant **10** avec un rendement de 75% (Schéma 47b).⁵⁷

⁵⁶ Lauzon, S.; Keipour, H.; Gandon, V.; Ollevier, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6324.

⁵⁷ Ning, X.; Guo, Y.; Ma, X.; Zhu, R.; Chao, C.; Wang, X.; Ma, Z.; Zhang, Z.; Liu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3700.

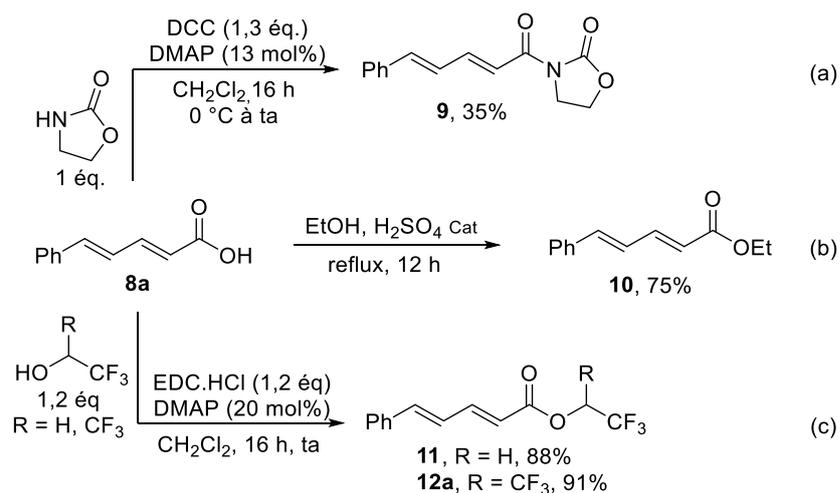


Schéma 47.

Sur la base des travaux de Wang et Fang, les acrylates vinylogues fluorés **11** et **12a** ont été synthétisés par le biais d'une estérification de Steglich à l'aide d'EDC.HCl (chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide), respectivement par le 2,2,2-trifluoroéthanol et l'hexafluoroisopropanol (HFIP). Des rendements de 88% et 91% ont été obtenus pour ces produits **11** et **12a** (Schéma 47c).⁵⁸

Nous avons ensuite évalué ces quatre substrats dans l'addition conjuguée de thiols.

II.1.3 Evaluation des dérivés de accepteurs de Michael vinylogues pour la réaction de sulfa-Michael

Nous avons commencé l'étude avec l'addition du *p*-méthoxythiophénol sur le dérivé d'oxazolidinone **9** en présence de 20 mol% de DABCO (Schéma 48). Une conversion totale a été observée et le produit d'addition-1,4 **13** a été isolé avec un rendement de 67%. Malheureusement, après plusieurs tentatives, ce résultat prometteur n'a jamais été reproduit. La conversion ne dépassait pas les 38%, et la séparation sur colonne s'est avérée très difficile, à cause des valeurs de R_f très proches entre le précurseur **9** et l'adduit **13**. Au regard de ces résultats et de la difficulté de préparation du composé de départ, cette voie a été abandonnée.

⁵⁸ Fang, X.; Li, J.; Wang, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3448.

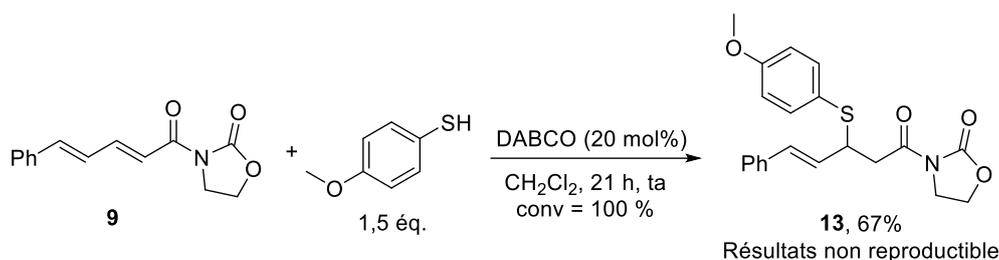


Schéma 48.

La réaction de sulfa-Michael a été réalisée sur le 5-phénylpenta-2,4-diénoate d'éthyle **10** en utilisant différents thiols et différentes bases (Schéma 49a). Malheureusement ce substrat s'est avéré non réactif. Le même résultat a été observé avec l'acrylate vinylogue de 2,2,2-trifluoroéthyle **11** en utilisant le *p*-méthoxythiophénol et le *p*-méthylthiophénol (Schéma 49b). La non-réactivité de ces substrats peut être expliquée par le faible caractère électroattracteur des groupements alkoxy-carbonyle envisagés.

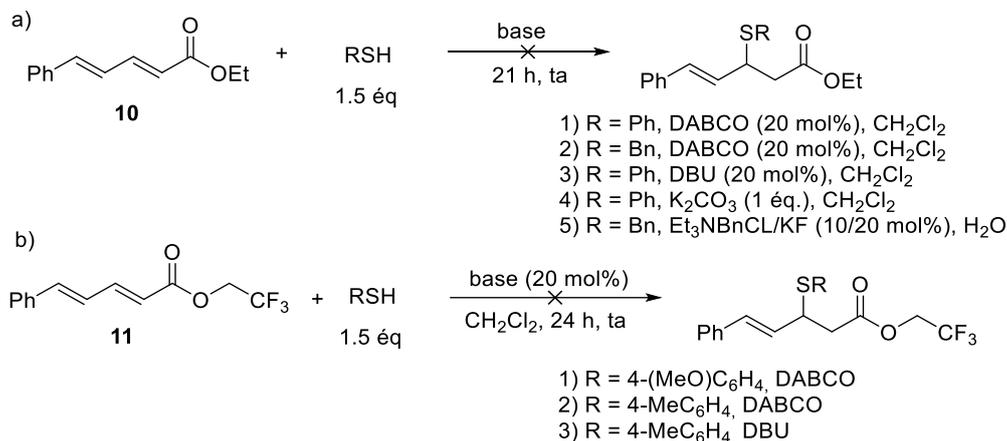


Schéma 49.

D'après ces résultats, il semble donc que la présence d'un seul groupement CF₃ sur le substrat **11** ne soit pas suffisant pour avoir une réactivité. Il a été montré par les travaux de Wang et Fang que la réactivité des esters α,β -insaturés peut être améliorée vis-à-vis l'addition des thiols en utilisant des acrylates d'hexafluoroisopropanol (HFIP).⁵⁸

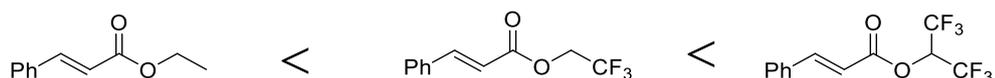
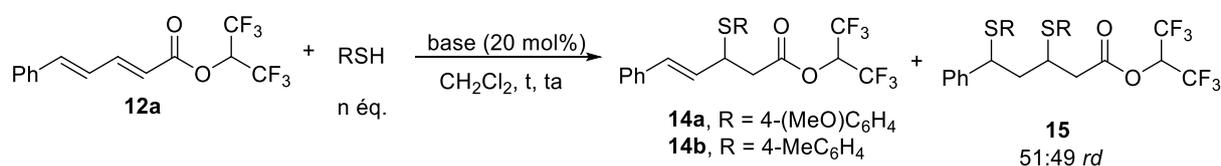


Schéma 50.

Nous avons donc envisagé de tester l'acrylate vinylogue de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) **12a** (Tableau 2). La réaction de sulfa-Michael dans les conditions habituelles (1,5 éq. de *p*-méthoxythiophénol, 20 mol% de DABCO, CH₂Cl₂, 24 h) a conduit à la formation d'un mélange

du produit d'addition-1,4 **14a** et du bis-thioéther **15** (**14a:15** = 51:49, entrée 1), avec une conversion de 68%. Le bis-sulfure **15** est issu probablement d'une première addition-1,6 concurrente, suivie d'une addition-1,4. La purification, sur colonne de gel de silice, a été délicate à cause de problèmes de co-élution du précurseur **12a** avec le produit **14a** (valeurs de Rf proches). Pour pallier ces problèmes, un excès de *p*-méthoxythiophénol a été utilisé (2 éq.) et le temps de réaction a été augmenté (48 au lieu de 24 h, entrée 2). Une conversion complète a ainsi été obtenue, ainsi qu'un rapport **14a:15** = 52:48 et un rendement de 23% en produit de sulfa-Michael **14a**. Le produit **15** a été isolé avec un rendement de 35%. Par la suite, nous avons testé le DBU à la place du DABCO et nous avons observé la formation exclusive du produit d'addition-1,4 **14a** (entrée 3). Mais un problème de co-élution du disulfure issu du *para*-méthoxythiophénol formé au cours de la réaction avec le produit **14a** a été observé lors de la purification. Par la suite, nous avons utilisé le *p*-méthylthiophénol (entrée 4) et nous avons isolé le produit **14b** avec un rendement de 62%. Dans ce cas, le disulfure n'a pas été observé après purification même si ce dernier est présent dans le brut réactionnel (observé sur le spectre RMN ¹H).

Tableau 2.



Entrée	R	n (éq.)	Base	t (h)	Conv ^a (%)	14:15 ^b	Rdt 14 ^c (%)	Rdt15 ^c (%)
1	4-(MeO)C ₆ H ₄	1,5	DABCO	24	68	51:49	-	-
2	4-(MeO)C ₆ H ₄	2	DABCO	48	100	52:48	23	35
3 ^d	4-(MeO)C ₆ H ₄	1,5	DBU	24	82	>98:2	<49	-
4	4-(Me)C ₆ H ₄	1,5	DBU	24	82	>98:2	62	-

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratios relatifs déterminés par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement isolé par chromatographie sur gel de silice. (d) Produit contaminé par le disulfure issu du thiol utilisé.

Bien que nous n'ayons pas réussi à l'identifier, à ce stade, nous ne pouvons pas exclure la présence d'un peu de produit d'addition-1,2 parmi les quelques sous-produits de cette réaction. La molécule **16a** a été synthétisée par une réaction de couplage entre l'acide **8a** et le *p*-méthylthiophénol à l'aide de l'EDC.HCl afin de comparer son spectre RMN ¹H avec celui de brut de la réaction de sulfa-Michael sur le substrat **12a** (Schéma 51). Le recouvrement de

certaines pics sur le spectre RMN ^1H de brut, ne nous a pas permis d'affirmer la formation du produit d'addition-1,2 **16a**.

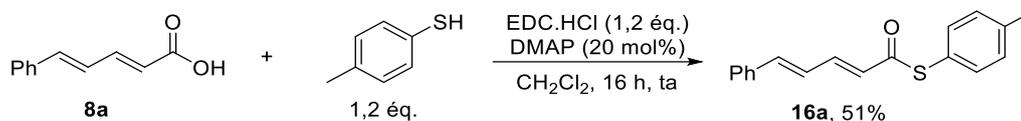


Schéma 51.

Il est connu que les esters de HFIP peuvent être convertis facilement en d'autres groupements fonctionnels, tels que des esters ou des amides.^{58,59} Ces transformations seront étudiées, dans la partie suivante, sur la molécule **14b** choisie comme substrat modèle.

II.1.4 Réactions de transestérification et amidation des adduits de sulfa-Michael d'hexafluoroisopropanol

Précédemment, nous n'avions pas pu effectuer directement une réaction de sulfa-Michael sur le 5-phénylpenta-2,4-diénoate d'éthyle **10** (Schéma 49a). La même réactivité a été observée par Dixon et *al.* lorsqu'ils ont tenté d'effectuer une addition-1,4 de thiols aliphatiques sur un acrylamide vinylogue en présence de squaramides bifonctionnels dérivés d'imino-phosphoranes. Il faut noter que ces organocatalyseurs ont été récemment développés pour les additions de sulfa-Michael sur des acrylamides.⁶⁰ Toutefois, il est possible d'introduire des fonctions moins électro-attractrices, telles que des esters ou des amides, sur les adduits de sulfa-Michael d'hexafluoro isopropanol (HFIP) en exploitant des réactions de transestérification ou d'amidation respectivement.

Dans un premier temps, nous avons réalisé ces transformations, en présence de benzylamine, dans les conditions décrites par Fang et Wang, sans optimisation (Schéma 52).⁵⁸ Le sulfanyl *N*-benzyl amide **17a** été isolé avec un bon rendement (Schéma 52a). Cependant, nous avons remarqué la présence de 10% de produit d'élimination-1,2 **18a** sur le spectre RMN ^1H du mélange brut réactionnel. Ce dernier a été probablement formé par l'action de l'amine BnNH_2 sur la molécule **14b** selon une réaction d'élimination de type E1cb, suivie d'une réaction d'amidation, plutôt qu'à une instabilité du produit **17a** dans les conditions réactionnelles. Nous avons vérifié que le traitement de l'amide **17a** avec 5 équivalents de BnNH_2 ne conduisait à aucun produit d'élimination. Enfin, le produit **19** a été isolé avec un

⁵⁹ Vatèle, J. M. *Synlett* **2015**, 26, 2280.

⁶⁰ Rozsar, D.; Formica, M.; Yamazaki, K.; Hamlin, T. A.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 1006.

rendement de 68% après 44 heures à reflux dans le méthanol, en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique (Schéma 52b).

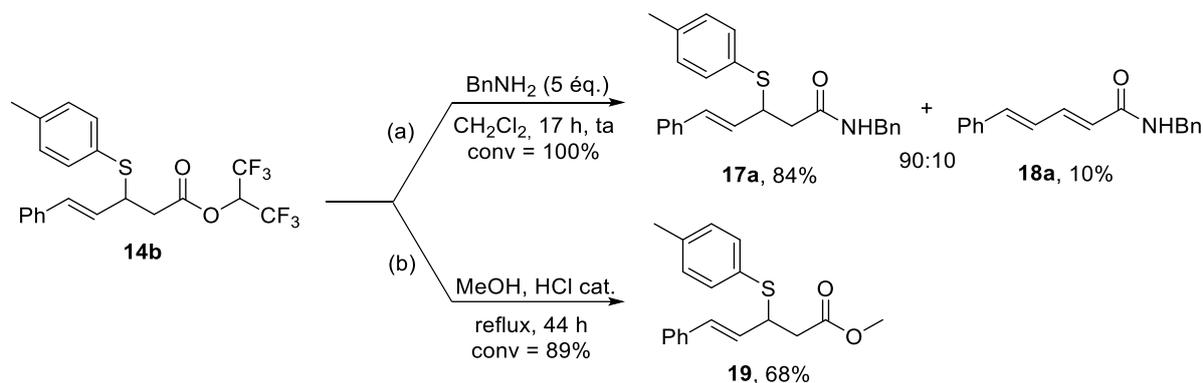
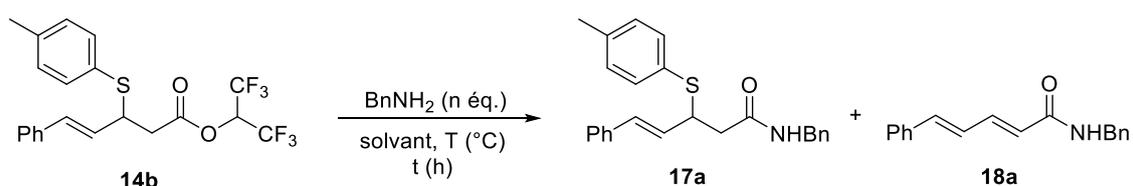


Schéma 52.

Nous avons ensuite abordé la phase d'optimisation de la réaction d'amidation (Schéma 52a). Nous avons fait varier le temps de réaction et la quantité de benzylamine dans le but d'améliorer le ratio **17a:18a**. Cette réaction a été testée dans des solvants variés et à des températures différentes (Tableau 3). Nous avons pris comme référence les résultats obtenus dans le dichlorométhane avec 5 équivalents de benzylamine (entrée 1). En se basant sur les travaux de Vatile, nous avons tenté d'effectuer la réaction dans l'acétonitrile à température ambiante (entrée 2).⁵⁹ Nous avons observé une conversion totale du substrat **14b** après 2h30 de réaction. Mais les résultats obtenus n'ont pas été encourageants, avec une plus grande quantité de produit d'élimination **18a** (ratio **17a:18a** = 83:17, entrée 2). En utilisant le même solvant avec un chauffage à reflux, un mauvais ratio **17a:18a** = 56:44 a été obtenu (entrée 3). Nous avons supposé que le chauffage permettait d'accélérer la séquence d'élimination E1cb – amidation. L'utilisation de trifluorotoluène comme solvant permet d'améliorer le rapport **17a:18a** = 93:7 (entrée 4). Une conversion complète de **14b** est observée à l'issue de 3 heures d'agitation. Cependant, un rendement modeste de 62% a été obtenu. La réaction avec 3 équivalents de BnNH_2 a permis d'améliorer le rendement à 86% (entrée 5). Nous avons aussi tenté d'utiliser un seul équivalent d'amine (entrée 6), mais avec pour conséquence une conversion plus faible de 58%.

Tableau 3.



Entrée	BnNH ₂ (éq.)	Solvant	T (°C)	t (h)	Conv ^a (%)	17a:18a ^b	Rdt RMN 17a ^c (%)	Rdt 17a ^d (%)
1	5	CH ₂ Cl ₂	ta	17	100	90:10	90	84
2	5	MeCN	ta	2h30	100	83:17	73	-
3	5	MeCN	82	2h30	100	56:44	50	-
4	5	PhCF ₃	ta	3	100	93:7	69	62
5	3	PhCF ₃	ta	3	100	93:7	92	86
6	1	PhCF ₃	ta	3	58	93:7	-	-

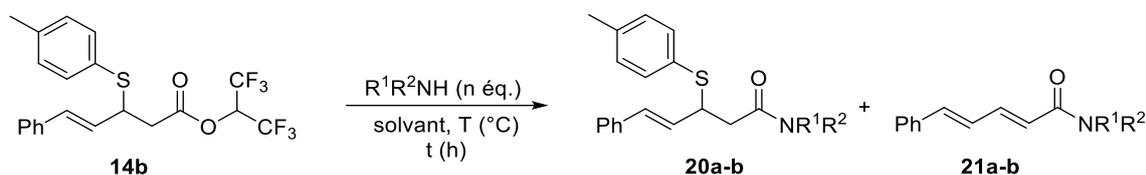
(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratios relatifs **17a:18a** déterminé par RMN ¹H sur le brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut en présence d'un étalon interne (Bn₂O). (d) Rendement isolé par chromatographie sur gel de silice.

En conclusion, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le PhCF₃ à température ambiante, en présence de 3 équivalents de BnNH₂.

Par la suite, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'amines secondaires dans le but de synthétiser des adduits de sulfa-Michael avec des fonctions d'amides tertiaires (Tableau 4). Nous avons commencé avec la morpholine (5 éq, CH₂Cl₂, 17 h) et nous avons obtenu un mauvais ratio de **20a:21a** = 50:50 et un rendement isolé inférieur à 31%, à cause de la co-élution de certains sous-produits (entrée 1). Un ratio **20a:21a** encore plus faible de 30:70 a été observé en travaillant dans l'acétonitrile (entrée 2). Ce résultat n'a pas été amélioré en présence de 2 équivalents de morpholine (entrée 3). Dans ce cas, le ratio **20a:21a** et le rendement RMN ont été difficiles à déterminer sur le spectre RMN ¹H du brut à cause de recouvrement des pics. Des faibles conversions ont été obtenues en utilisant le PhCF₃ comme solvant (entrées 4-6), même en présence de base de Hünig comme co-catalyseur. De plus, les ratios en produits **20a:21a** et les rendements par RMN ¹H ont été difficiles à estimer (recouvrement des pics). L'emploi de la pyrrolidine a conduit à de mauvais résultats dans le dichlorométhane (**20b:21b** = 63:37 et 42% de rendement par RMN ¹H, entrée 7) et dans l'acétonitrile (**20b:21b** = 32:68 et 31% de rendement RMN ¹H, entrée 8). L'utilisation d'amines

secondaires n'a donc pas conduit à des résultats probants, à cause d'une plus grande proportion de produit d'élimination.

Tableau 4.



Entrée	R^1R^2NH	n (éq.)	Solvant	T ($^{\circ}C$)	t (h)	Conv ^a (%)	20:21 ^b	Rdt RMN 20 ^c (%)	Rdt 20 ^d (%)
1	morpholine	5	CH_2Cl_2	ta	17	100	50:50	-	<31(20a)
2	morpholine	5	MeCN	ta	17	100	30:70	-	- (20a)
3	morpholine	2	MeCN	ta	17	100	-	-	- (20a)
4	morpholine	3	$PhCF_3$	ta	3	11	-	-	- (20a)
5	morpholine	3	$PhCF_3$	50	3	38	-	-	- (20a)
6 ^e	morpholine	3	$PhCF_3$	ta	24	52	-	-	- (20a)
7	pyrrolidine	5	CH_2Cl_2	ta	17	100	63:37	42	- (20b)
8	pyrrolidine	5	MeCN	ta	3	100	32:68	31	- (20b)

(a) Conversion déterminée par RMN 1H sur le produit brut. (b) Ratios relatifs **20:21** déterminé par RMN 1H sur le brut. (c) Rendement déterminé par RMN 1H sur le brut par un étalon interne (Bn_2O). (d) Rendement isolé par chromatographie. (e) 20 mol% de *i*-Pr₂NEt ont été ajouté.

Nous avons ensuite étudié le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans en version racémique sur les adduits de sulfa-Michael **14b**, **17a** et **19**.

II.2 Etude de réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (version racémique)

II.2.1 Choix du substrat

Les adduits de sulfa-Michael **14b**, **17a** et **19** ont subi une réaction d'oxydation de l'atome de soufre par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (Schéma 53). Sur le substrat **14b**, le processus élimination-1,2 a de nouveau été observé, lors du traitement de la réaction à température ambiante (Schéma 53a). En revanche, les sulfoxydes **23a** (Schéma 53b) et **24** (Schéma 53c) se sont avérés raisonnablement stables. Toutefois, des produits d'élimination **18a** (5%) et **25** (14%) ont été observés après le processus de traitement et d'évaporation sous vide (même sans chauffer le bain de l'évaporateur rotatif). Il apparaît ainsi intéressant de voir que l'emploi d'un substrat amide tel que **17a** limite fortement la réaction parasite d'élimination-1,2, ainsi que l'ester **19** mais dans une moindre mesure.

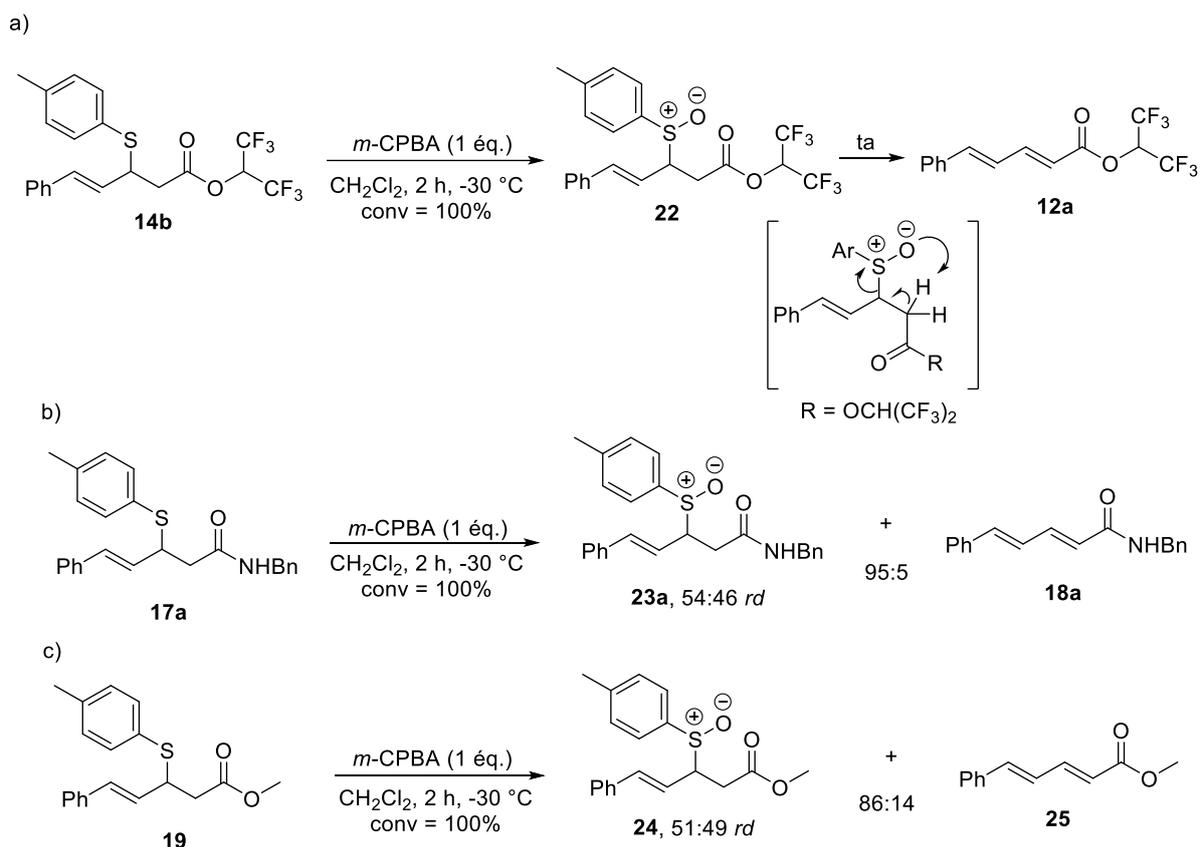


Schéma 53.

La séquence oxydation/réarrangement de MBE a ensuite été étudiée sur les composés **17a** et **19**. Les mélanges bruts d'oxydation des substrats **17a** et **19** ont été chauffés à une température de 50 °C dans le méthanol, en présence de $\text{P}(\text{OMe})_3$ (1,5 éq.) (Schéma 54). Nous avons remarqué que le processus subséquent de réarrangement sigmatropique [2,3] de MBE avait lieu. Cependant, les produits de réarrangement **26a** (Schéma 54a) et **27** (Schéma 54b) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 58% et de 27%. Ceci peut en partie s'expliquer par la formation parasite d'une quantité relativement importante de produits d'élimination **18a** et **25**. Un problème systématique de purification du produit amide **26a** a été aussi rencontré à cause de la co-élution des sous-produits, liés à l'utilisation du triméthylphosphite.

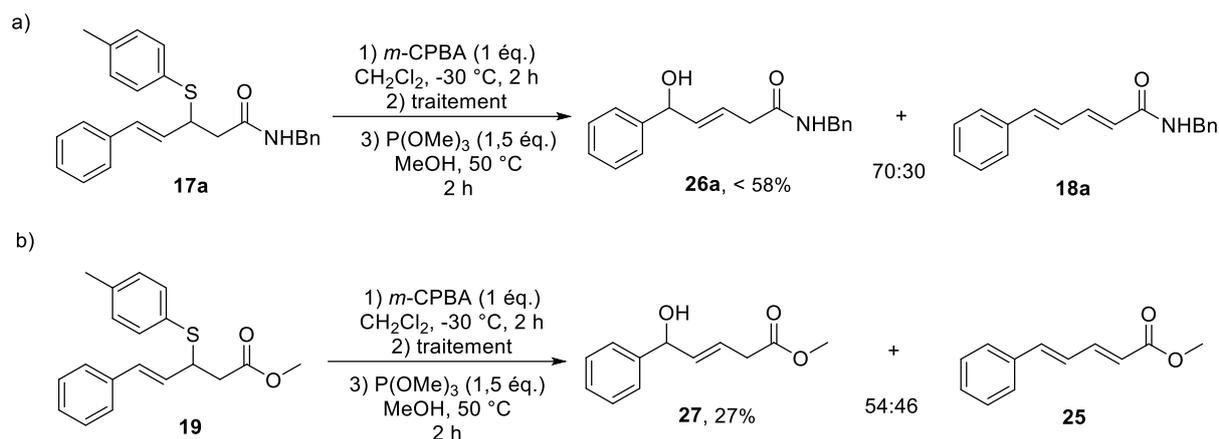


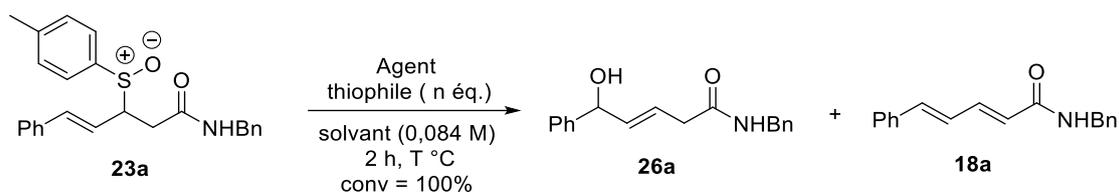
Schéma 54.

Nous avons ensuite décidé de poursuivre notre étude avec l'adduit de sulfa-Michael **17a** possédant une fonction amide. Le sulfoxyde correspondant **23a** est, en effet, le plus stable à température ambiante (ratio **23a:18a** = **95:5**, Schéma 53b). Malgré tout, il faut garder à l'esprit que le groupement carbonyle de la fonction amide n'est pas suffisamment électroattracteur pour limiter dans le temps le processus d'élimination-1,2. En effet, plus longtemps le sulfoxyde **23a** (Schéma 53b) est stocké à température ambiante, plus le produit d'élimination **18a** se forme. C'est la raison pour laquelle, il doit être engagé directement dans le réarrangement de MBE après traitement. Nous avons donc débuté un travail d'optimisation du réarrangement de MBE sur le substrat modèle **17a**, avec le sulfoxyde **23a** fraîchement préparé et utilisé à l'état brut.

II.2.2 Optimisation des conditions de réarrangement de MBE sur le substrat modèle **17a**

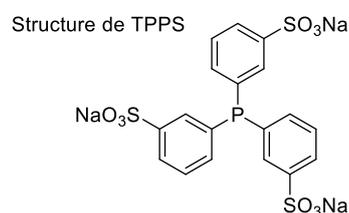
Dans le but d'améliorer ces premiers résultats prometteurs de réarrangement MBE sur le substrat amide **17a**, nous avons entrepris une étude de l'influence des paramètres (agent thiophile, solvant, température) de cette réaction (Tableau 5).

Tableau 5.



Entr\u00e9e	23a:18a ^a	Agent thiophile	n (\u00e9q.)	Solvant	T (\u00b0C) ^b	26a:18a ^c	Rdt RMN 26a ^d (%)	Rdt 26a ^e (%)
1	90:10	P(OMe) ₃	5	MeOH	50	85:15	60	<52
2	95:5	P(OMe) ₃	5	MeOH	30	83:15	74	-
3 ^f	95:5	pip\u00e9ridine	5	Tolu\u00e8ne	50	29:56	n.d	n.d
4	94:6	m\u00e9thimazole	5	MeOH	50	32:68	29	<21
5	95:5	PhSNa	5	MeOH	50	58:42	n.d	52
6	95:5	PhSNa	5	MeOH	30	52:48	n.d	<34
7	95:5	Ph ₃ P	2	<i>i</i> -PrOH	83	100:0	74	>100
8	95:5	TPPS	2	<i>i</i> -PrOH	83	0:100	-	-
9	92:8	Ph ₃ P support	2	<i>i</i> -PrOH	83	0:100	-	-
10	95:5	P(NMe ₂) ₃	2	<i>i</i> -PrOH	83	79:21	42	<43
11	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	2	<i>i</i> -PrOH	83	89:11	59	43
12	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	<i>i</i> -PrOH	83	93:7	82 (58) ^g	79 (-) ^g
13	92:8	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	<i>i</i> -PrOH	50	100:0	80	63
14	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	MeOH	50	91:9	84	77
15	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	MeOH	40	94 :6	70	<63
16	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	tolu\u00e8ne	50	100:0	38	-
17	95:5	<i>n</i> -Bu ₃ P	3	CH ₂ Cl ₂	50	n.d	28	-

(a) Ratio sulfoxyde **23a**/produit d'\u00e9limination-1,2 **18a** d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Temp\u00e9rature du bain d'huile. (c) Ratios relatifs d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹H sur le produit brut. (d) Rendement d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H sur le brut en pr\u00e9sence d'un \u00e9talon interne (Bn₂O) (e) Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s purification par chromatographie sur gel de silice. (f) Un produit suppl\u00e9mentaire non identifi\u00e9 a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 sur le spectre RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. (g) R\u00e9sultats obtenus lors de la tentative de reproduction.



Dans un premier temps, nous avons utilisé 5 équivalents de P(OMe)₃ dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 54a).⁴⁴ Le rapport produit de réarrangement/produit d'élimination-1,2 a été amélioré (**26a:18a** = 85:15, entrée 1). Un rendement modeste de 60% a été déterminé par RMN ¹H. A nouveau, la purification du produit **26a** est rendue difficile à cause des résidus issus de l'agent thiophile P(OMe)₃. L'abaissement de température à 30 °C a modestement amélioré ces résultats (entrée 2). En accord avec les données de la bibliographie (Cf. § 1.2.3), nous avons ensuite testé la pipéridine dans le toluène (entrée 3), le méthimazole (entrée 4), et le thiophénolate de sodium (entrées 5 et 6) dans le MeOH.^{40, 49, 51} Un produit secondaire, non identifié, a été formé avec la pipéridine (entrée 3). Globalement, des baisses significatives du ratio **26a:18a** et des mauvais rendements en produit **26a** ont été observés dans ces conditions.

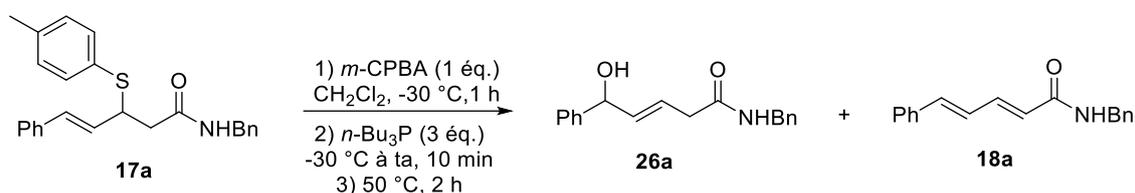
En se basant sur les travaux de Zard et de Debien, nous avons utilisé 2 équivalents de triphénylphosphine, dans l'isopropanol à reflux (entrée 7).⁴⁷ Ces conditions conduisent à une sélectivité totale en faveur du produit de réarrangement **26a** et un rendement par RMN ¹H acceptable de 74%. Malheureusement, la purification s'est avérée délicate à cause de la présence d'oxyde de triphénylphosphine qui co-élue avec le composé **26a**. Pour contourner ce problème, nous avons décidé d'évaluer d'autres phosphines, telles que la TPPS en tant que phosphine hydrosoluble (entrée 8) et la triphénylphosphine sur support solide (co-polymère de styrène et de divinylbenzène, entrée 9). Malheureusement, ces deux dernières conditions ont conduit exclusivement au produit d'élimination **18a**. La tri(diméthylamino)phosphine P(NMe₂)₃ a été également utilisée (entrée 10). Les résultats sont peu probants et des difficultés de purification ont été rencontrées. Finalement, la tri-*n*-butylphosphine s'est révélée être la phosphine de choix (entrée 11). En effet, l'oxyde correspondant peut-être éliminé par un simple traitement aqueux.⁶¹ Malgré un résultat modeste du réarrangement de MBE (43% de rendement), la purification du produit s'est avérée aisée. Nous avons ensuite utilisé 3 équivalents de *n*-Bu₃P dans les mêmes conditions (*i*-PrOH, reflux). Un bon résultat a été obtenu (82% de rendement RMN, entrée 12), mais il n'a malheureusement pas pu être reproduit. Nous avons ensuite abaissé la température à 50 °C (entrée 13), ce qui a permis d'isoler le produit de réarrangement **26a** avec un rendement de 63% (80% estimé par RMN). Un meilleur rendement isolé de 77% (84% de rendement RMN) a été obtenu dans le méthanol

⁶¹ Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739.

à la même température de 50 °C (entrée 14). Par ailleurs, une chute de rendement a été observée à 40 °C (entrée 15). Enfin, l'utilisation de solvants aprotiques tels que le toluène (entrée 16) ou le dichlorométhane (entrée 17) a conduit à des rendements RMN bien plus faibles (38% et 28 % respectivement).

La séquence oxydation-réarrangement de MBE a été tentée sur le sulfure **17a** de manière monotope en additionnant l'agent thiophile *n*-Bu₃P après oxydation à -30 °C par le *m*-CPBA dans le dichlorométhane. Après retour à température ambiante pendant 10 min, le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 2 heures (Tableau 6). La séquence monotope fonctionne bien, même si les rendements obtenus de 61% en produit **26a**, (0,042 M, entrée 1) et de 51% (0,1 M, entrée 2) soient inférieurs à celui obtenu en deux étapes (77%, Tableau 5, entrée 14). Il faut aussi ajouter que les ratios **26a:18a** sont modestes de l'ordre de 85:15. Il est toutefois remarquable d'obtenir ce résultat car il avait été observé précédemment que le dichlorométhane n'était pas adapté pour le réarrangement de MBE (Rdt RMN = 28%, Tableau 5, entrée 16). Nous avons raisonné que la présence d'acide *meta*-chloro benzoïque, dans le mélange réactionnel, issue du *m*-CPBA, devait servir de source de proton, mais moins efficacement qu'un excès de méthanol. Nous avons alors ajouté 74 équivalents du méthanol avant l'addition de *n*-Bu₃P à -30°C (entrée 3). À notre grande satisfaction, une amélioration significative du processus a été observée, surpassant même le résultat obtenu auparavant en deux étapes. Le rendement isolé est de 80% et le rapport **26a:18a** de 94:6. Nous avons ainsi des conditions pratiques d'oxydation-réarrangement de MBE séquencées monotopes sur le précurseur amide **17a**.

Tableau 6.



Entrée	Conc ^a	Additif	26a:18a ^b	Rdt RMN 26a ^c (%)	Rdt 26a ^d (%)
1	0,042	-	86:14	76	61
2	0,1	-	87:13	60	51
3	0,1	MeOH (74 éq.)	94:6	88	80

(a) Concentration de mélange réactionnel d'oxydation en mol.L⁻¹. (b) Ratios relatifs déterminés par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement de produit **26a** déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (Bn₂O). (d) Rendement isolé de produit **26a** après purification par chromatographie sur gel de silice.

II.2.3 Essai avec le 2-sulfanyl-*N*-phénylbenzamide

Gates et *al.* ont développé une méthode biomimétique pour la synthèse de la 2-phénylbenzoisothiazol-3-one **D** à partir du sulfanyl amide **A** (Schéma 55).⁶² Après oxydation de l'atome de soufre du substrat **A**, il se produit une élimination d'acrylate d'éthyle du produit **B** pour former l'acide sulfénique **C**. Cet intermédiaire hautement réactif est ensuite converti en **D** par cyclisation avec la fonction amide.

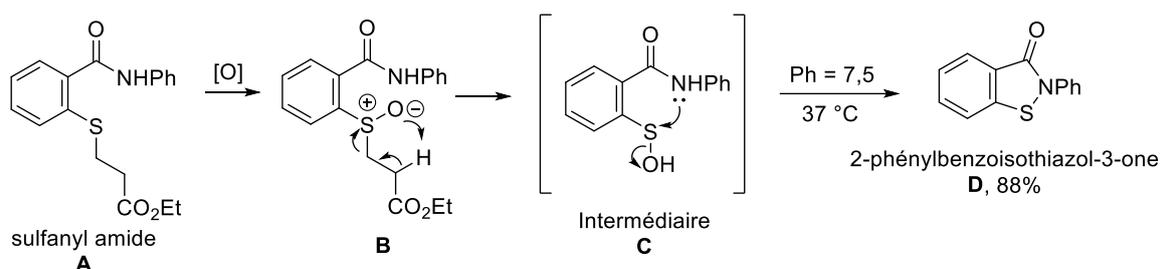


Schéma 55.

Nous avons souhaité exploiter cette réactivité sur les substrats **1** et **12a** que nous avons déjà préparés (Schéma 56). Ceci permettrait de développer une séquence monotope d'oxydation-réarrangement de MBE avec un agent thiophile intramolécule, afin de contrebalancer la réaction d'élimination. Le concept envisagé est le suivant. La première étape consiste à effectuer une addition-1,4 du 2-sulfanyl-*N*-phénylbenzamide **28** sur les accepteurs de Michael vinylogues **1** et **12a** (Schéma 56a). Après oxydation du centre sulfuré des adduits de sulfa-Michael, la fonction amide pourrait jouer le rôle d'agent thiophile intramolécule lors de l'équilibre sulfoxyde-sulfénate pour conduire au produit de réarrangement et à la 2-phénylbenzoisothiazol-3-one (Schéma 56b).

⁶² Sivaramakrishnan, S.; Keerthi, K.; Gates, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10830

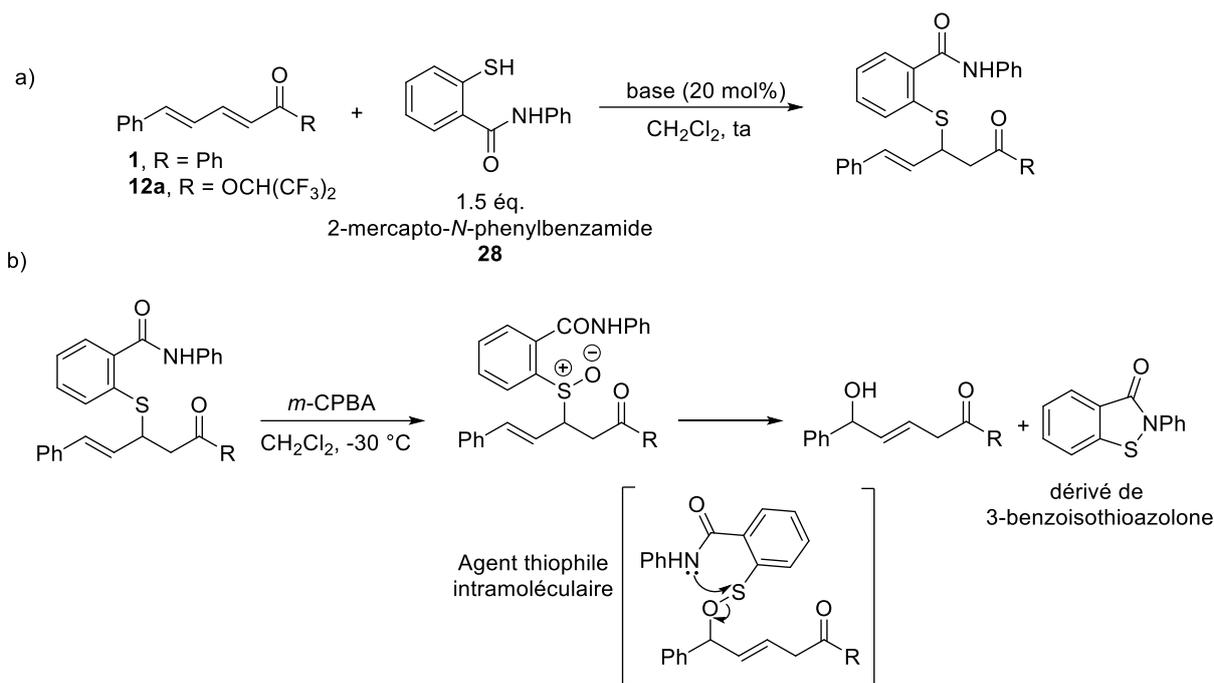


Schéma 56.

Le 2-sulfanyl-*N*-phénylbenzamide **28** n'est pas un produit commercial. Nous l'avons synthétisé en deux étapes. La première étape consiste en l'estérification de l'acide 2-sulfanylbenzoïque **29** à l'aide de méthanol et en présence d'une quantité catalytique d'acide pour conduire au 2-sulfanyl benzoate de méthyle **30** avec un rendement de 70% (Schéma 57a).⁶³ Ce dernier a été engagé dans la réaction d'amidation, en présence d'aniline et de triméthyl aluminium comme décrit par SanMartin et *al* (Schéma 57b).⁶⁴ Le benzamide cible **28** a été obtenu propre après traitement avec un rendement de 83%, sans avoir besoin de mettre en place une purification.

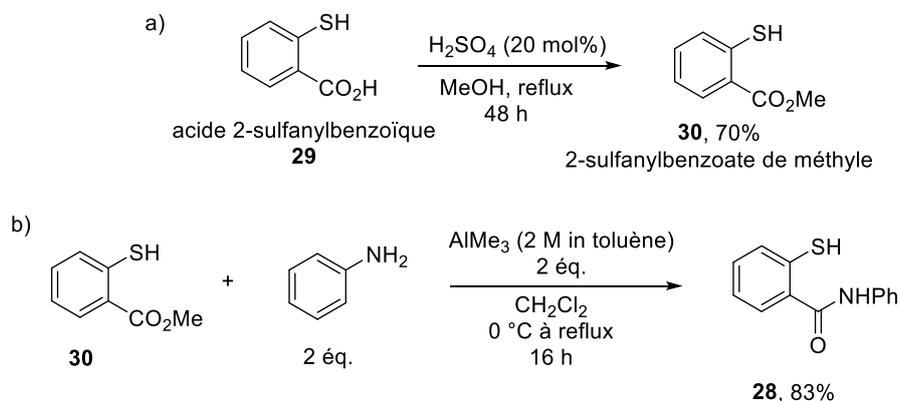


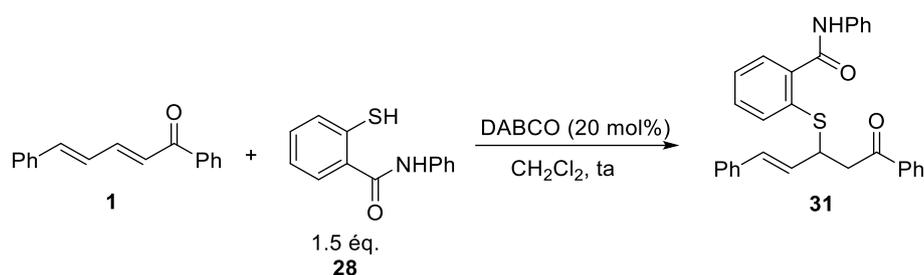
Schéma 57.

⁶³ Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2019**, *63*, 398.

⁶⁴ Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2016**, *21*, 4811.

La réaction de sulfa-Michael du 2-sulfanyl-*N*-phénylbenzamide **28** sur la (2*E*,4*E*)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one **1** (20 mol% de DABCO, CH₂Cl₂) a conduit à un produit d'addition-1,4 **31** avec un rendement de 36% et une conversion de 62% au bout de 24 h (Tableau 7, entrée 1). L'augmentation du temps de réaction à 65 h n'a pas permis d'améliorer les résultats (entrée 2). Cette faible réactivité peut être due au caractère moins moins nucléophile du thiol couplé à l'encombrement stérique causés par la fonction amide en position *ortho* du thiol **27**.

Tableau 7.



Entrée	t (h)	Conv ^a (%)	Rdt ^b 30(%)
1	24	62	36
2	65	50	41

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Malheureusement, après oxydation de l'atome de soufre de l'adduit de sulfa-Michael **31**, le processus d'élimination-1,2 à température ambiante a été observé (Schéma 58).

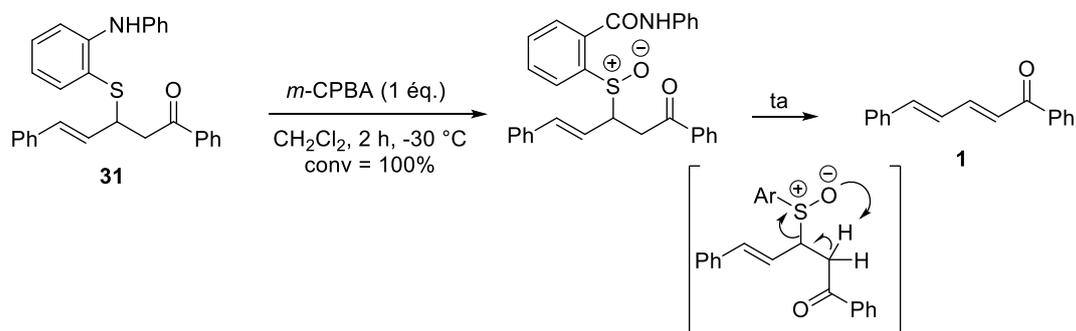


Schéma 58.

Par ailleurs, la réaction de sulfa-Michael sur l'acrylate vinyloque de HFIP **12a** n'a conduit à aucun produit (Schéma 59). Cette stratégie a donc été abandonnée.

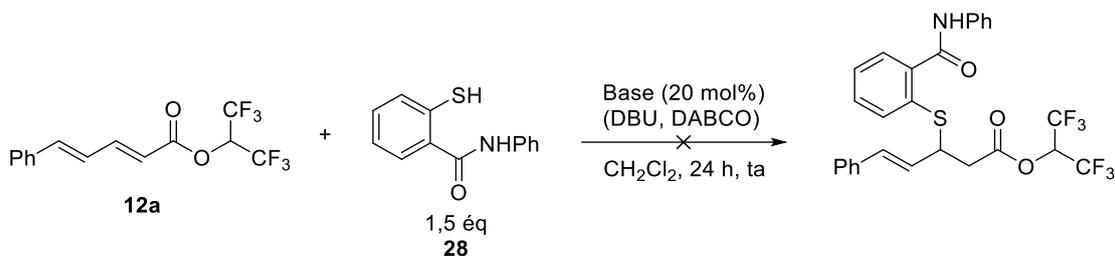


Schéma 59.

Pour la suite, nous avons abordé la version énantiosélective de ce projet en appliquant les conditions optimisées de réarrangement de MBE (*n*-Bu₃P, MeOH, 50 °C).

II.3 Réaction de sulfa-Michael énantiosélective sur l'acrylate vinylogue d'hexafluoroisopropanol

II.3.1 Travaux préliminaires

En 2013, Wang et Fang ont rapporté une réaction de sulfa-Michael énantiosélective de thiols aliphatiques et aromatiques sur les acrylates d'HFIP, impliquant un organocatalyseur bifonctionnel qui comporte une amine tertiaire (base de Brønsted) et une fonction thiourée (Schéma 60).⁵⁸ Les adduits de sulfa-Michael correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements de 82 à 96% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. Malheureusement, le catalyseur utilisé n'est pas commercial et sa synthèse nécessite plusieurs étapes.

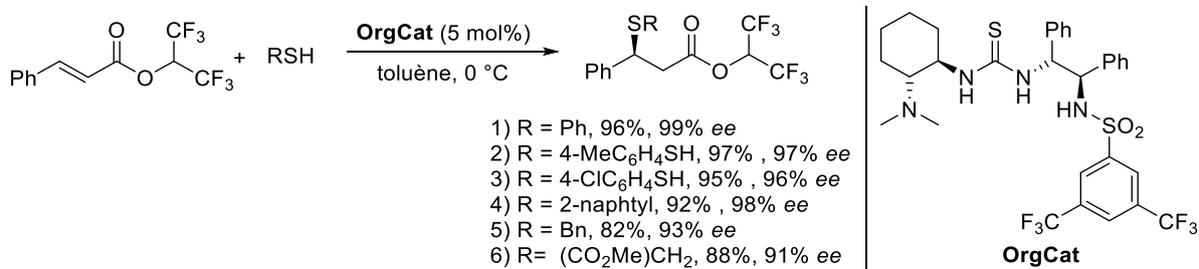


Schéma 60.

En s'inspirant de ces travaux, nous avons effectué une réaction de sulfa-Michael énantiosélective du *p*-méthylthiophénol sur l'acrylate vinylogue d'HFIP **12a** (substrat modèle) dans le dichlorométhane à 20 °C, en présence de 20 mol% de l'amino thiourée commerciale de Takemoto (***R,R***-TUC I (Tableau 8)). La concentration du mélange réactionnel a été fixée à 0,1 M. Après 24 h de réaction, l'adduit de sulfa-Michael **14b** a été isolé avec un rendement de 37% (conversion de 46% et rendement de 45% estimé par RMN ¹H, entrée 1) et un excès énantiomérique très prometteur de 91%. L'augmentation de la concentration à 0,2 M a conduit à une amélioration modeste des résultats (74% de conversion et 65% de rendement

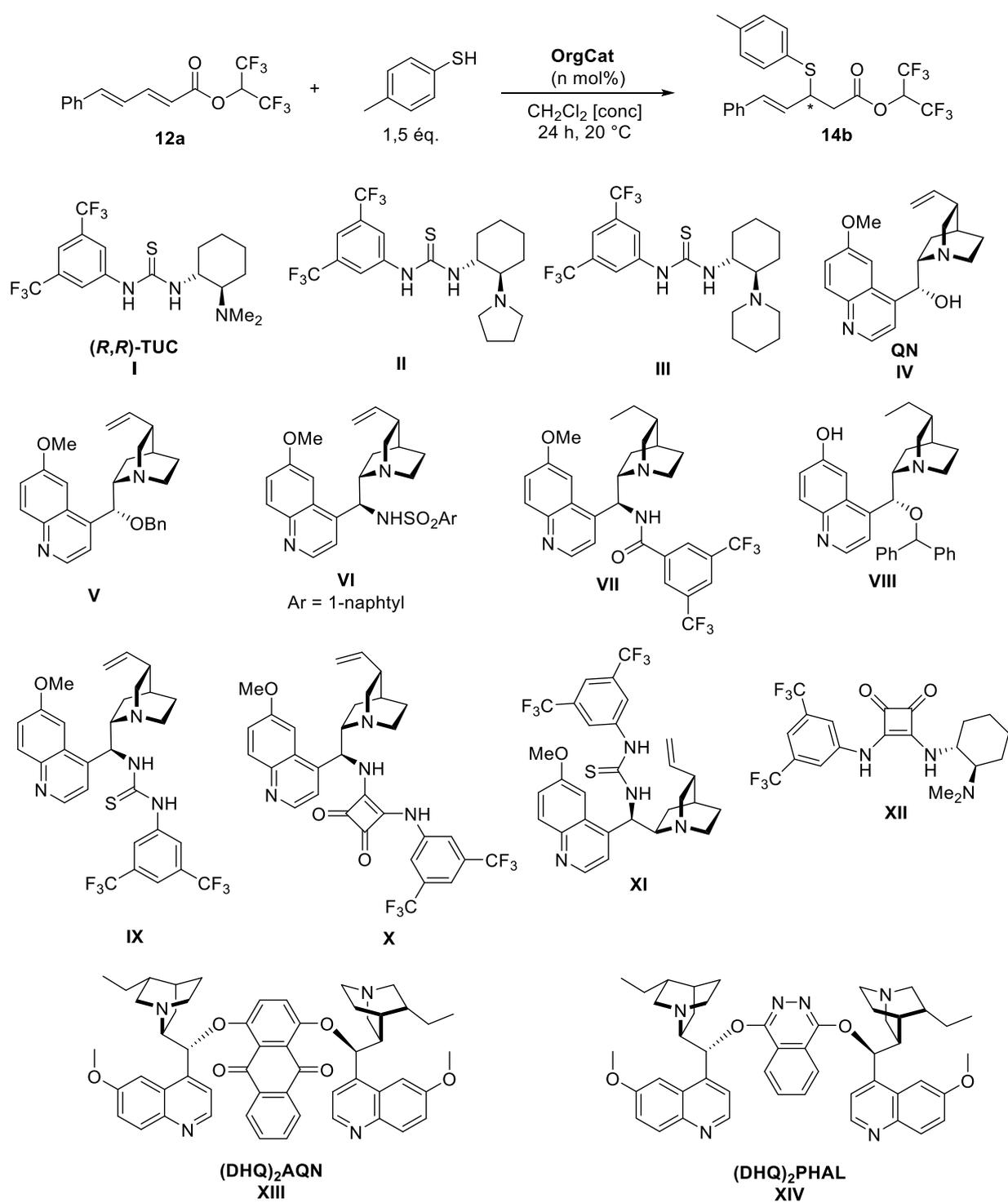
isolé, entrée 2). Les résultats obtenus après diminution de la charge catalytique à 10 mol% n'ont pas été probant (60% de conversion et 55% de rendement isolé, entrée 3). Dans les trois réactions, toutefois, un bon excès énantiomérique de 91% a été mesuré.

Nous avons ensuite réalisé un screening des organocatalyseurs chiraux dans le dichlorométhane avec une charge catalytique de 10 mol% à 20 °C en conservant le *p*-méthylthiophénol comme source sulfurée. Les thiourées chirales **II** et **III**, aussi dérivées de la cyclohexane-1,2-diamine, ont conduit à une chute des conversions de 40% et 17% et des excès énantiomériques de 80% et 3% respectivement (entrées 4 et 5). La diminution de la conversion, du rendement et surtout des excès énantiomériques, peut-être due à l'augmentation de la taille de la base de Brønsted. La quinine (QN) **IV**, la 9-*O*-benzylquinine (QN-9-OBn) **V** et d'autres alcaloïdes dérivés du *Quinquina* **VI**, **VII** et **VIII** ont été également testés. La quinine **IV** conduit à une mauvaise conversion (< 17%) et un excès énantiomérique ne dépassant pas 32% (entrée 6). Les autres organocatalyseurs **V**, **VI**, **VII** et **VIII** (entrées 7-10) n'ont donné aucun produit d'addition. Cette absence de réactivité peut être expliquée par la substitution de la fonction alcool en position C-9, et donc l'impossibilité de donner une liaison hydrogène, ou bien par l'augmentation de la gêne stérique qui limite la réactivité du catalyseur.

Les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus avec les organocatalyseurs bifonctionnels tels que la 9-*épi*-aminoquinine-thiourée **IX** (93% *ee*, entrée 11) et le 9-*épi*-aminoquinine squaramide **X** (95% *ee*, entrée 12), mais avec des conversions inférieures à 30%. L'utilisation de l'*épi*-aminoquinidine thiourée **XI** conduit à une mauvaise conversion (10%) et un excès énantiomériques de 85% (entrée 13). En comparaison avec le catalyseur de Takemoto **I**, le squaramide **XII** a été également testé mais la réaction ne s'effectue qu'avec 29% de conversion et un excès énantiomérique de 89% (entrée 14). Ce résultat montre la subtilité et l'importance de la fonction thiourée comme donneuse de liaisons hydrogène.

Les résultats avec les dimères de Sharpless (DHQ)₂AQN **XIII** (11% conv, 1% *ee*, entrée 15) et (DHQ)₂PHAL **XIV** (0% conv, entrée 16) sont très mauvais. Enfin, nous avons effectué la réaction de sulfa-Michael sans catalyseur, mais elle n'a conduit à aucune conversion avec un temps identique de 24 h (entrée 17).

Tableau 8.



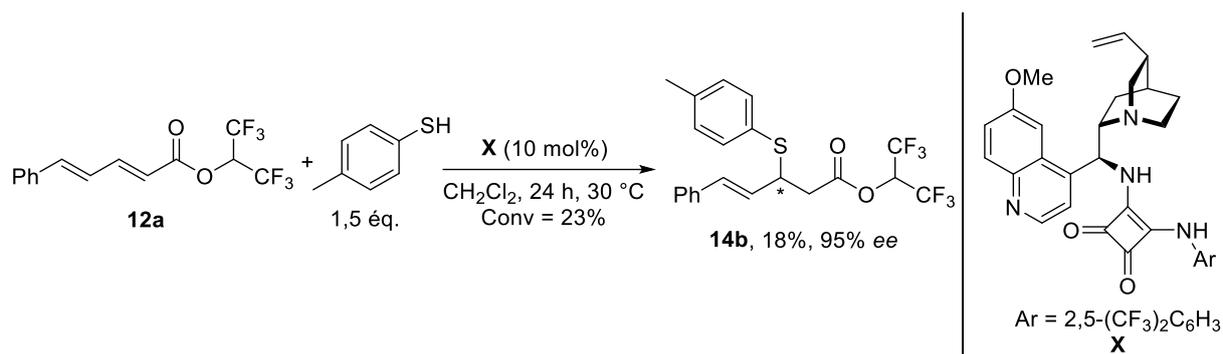
Entrée	OrgCat	n (mol%)	Conc ^a (M)	Conv ^b (%)	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)	ee ^e (%)
1	I	20	0,1	46	45	37	91
2	I	20	0,2	75	74	65	91
3	I	10	0,2	60	57	55	91
4	II	10	0,2	40	36	26	80
5	III	10	0,2	17	16	14	3
6	IV	10	0,2	12	10	3	32
7	V	10	0,2	0	-	-	-
8	VI	10	0,2	0	-	-	-
9	VII	10	0,2	0	-	-	-
10	VIII	10	0,2	0	-	-	-
11	IX	10	0,2	30	29	22	93
12	X	10	0,2	28	25	15	95
13	XI	10	0,2	10	10	7	85
14	XII	10	0,2	29	24	24	89
15	XIII	10	0,2	11	11	9	1
16	XIV	10	0,2	0	-	-	-
17	-	-	0,2	0	-	-	-

(a) Concentration de mélange réactionnel en mol.L⁻¹. (b) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale.

Ces résultats préliminaires permettent de conclure que les organocatalyseurs bifonctionnels **I** (91% ee), **IX** (93% ee) et **X** (95% ee) sont les plus prometteurs en termes d'énantiosélectivité avec l'acrylate vinylogue d'HFIP **12a**. Ils constituent un bon point de départ pour l'étude de l'optimisation de la réaction de sulfa-Michael énantiosélective du *p*-méthylthiophénol sur le substrat modèle **12a**. Ce résultat est d'autant plus remarquable car le catalyseur de Takemoto **I**, sur l'acrylate d'HFIP « non vinylogue » testé lors des travaux de Wang et Fang (Cf. Schéma 60) avait donné seulement 65% d'excès énantiomérique et 95% de rendement en 12 heures de réaction. Cela démontre une importante spécificité de notre substrat vinylogue mais aussi une bien moins bonne réactivité. De même, le dérivé de quinine **IX** (98%, 54% ee) et de quinidine **XI** (95%, 28% ee) bifonctionnelles avec une fonction thiourée ont conduit à des sélectivités bien moindres dans les travaux de Wang et Fang.

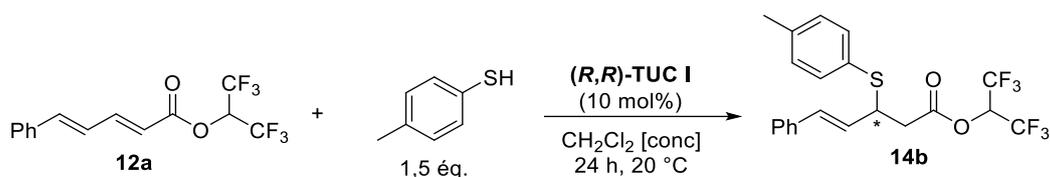
II.3.2 Optimisation de la réaction de sulfa-Michael énantiosélective

Nous avons voulu optimiser la réaction de sulfa-Michael (conversion et rendement) en utilisant d'abord le 9-*épi*-aminoquinine squaramide **X** comme organocatalyseur. La réaction a été effectuée dans différents solvants (toluène, THF et AcOEt, 20 °C, 24h, à une concentration de 0,2 M), mais aucune conversion de substrat **12a** n'a été observée. Le chauffage dans le dichlorométhane à une température de 30 °C a conduit à des résultats proches à ceux obtenus à 20 °C (23% de conversion, 18% de rendement isolé et 95% *ee*, Schéma 61).



Compte tenu que nous n'avons pas pu améliorer le rendement de la réaction en utilisant le 9-*épi*-aminoquinine squaramide **X**. Nous avons abordé l'étude de l'optimisation en utilisant le (*R,R*)-**TUC I** avec une charge catalytique de 10 mol%, qui présentait un compromis entre la réactivité et l'excès énantiomérique. La réaction a été effectuée dans le dichlorométhane en 24 heures dans le but d'évaluer la variation de la conversion trois concentrations différentes (0,2 à 0,6 M) du mélange réactionnel (Tableau 9). Pour les trois entrées, les conversions et les rendements obtenus en produit **14b** n'ont pas été encourageants. Les valeurs sont presque identiques, de même que celles des excès énantiomériques.

Tableau 9.

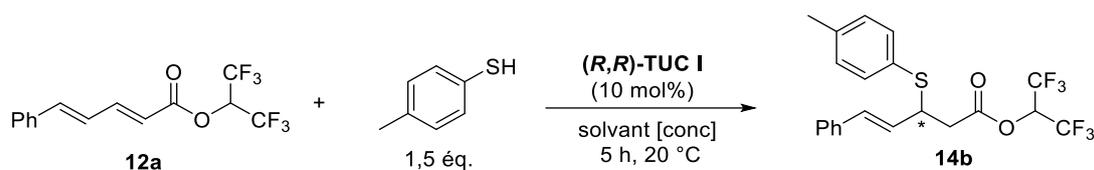


Entrée	Conc ^a (M)	Conv ^b (%)	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)	ee ^e (%)
1	0,2	60	57	55	91
2	0,4	62	55	53	91
3	0,6	71	n.d	60	91

(a) Concentration de mélange réactionnel en mol.L⁻¹. (b) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale.

Nous avons ensuite fait varier le solvant utilisé en 5 heures de réaction à 20 °C dans différentes concentrations de mélange réactionnel (Tableau 10). Les réactions dans l'éther diéthylique (entrée 2), le *m*-xylène (entrée 3) et le toluène (entrée 4) avec une concentration de 0,4 M, ont permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques (95% *ee*) que dans le dichlorométhane (91% *ee*, entrée 1). Cependant, les conversions et les rendements isolés sont mauvais (30-41% conv, 26-32% Rdt isolé). Une mauvaise conversion de 14% a été également obtenue dans le THF (entrée 5). La réaction réalisée dans le trifluorotoluène à des concentrations de 0,4 M (entrée 6) ou de 0,6 M (entrée 7) a conduit à des petites améliorations des conversions et des rendements isolés (60-71% conv, 53-61% Rdt isolé) avec des excès énantiomérique de 93-94%. Des mélanges de solvants tels que les combinaisons PhCH₃/CH₂Cl₂ (0,4 M, entrée 8) et PhCH₃/PhCF₃ (0,4 M, entrée 9) avec un ratio 3:1 ont été également testés. Malheureusement, les résultats obtenus sont faibles (45-53% conv, 34-50% Rdt isolé). Le passage à une concentration de 0,6 M avec le mélange PhCH₃/PhCF₃ a permis d'obtenir une conversion de 69% et un rendement isolé de 60% (92% *ee*, entrée 10). Nous avons constaté que la concentration du mélange réactionnel peut jouer un rôle important pour l'amélioration de la conversion de cette réaction avec des temps plus long.

Tableau 10.

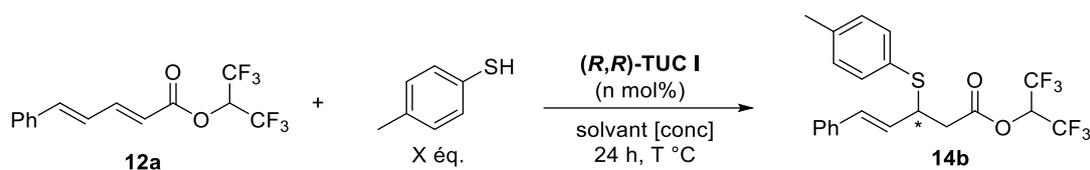


Entrée	Solvant	Conc ^a (M)	Conv ^b (%)	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)	ee ^e (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0,4	58	n.d	47	91
2	Et ₂ O	0,4	30	n.d	26	95
3	<i>m</i> -xylène	0,4	36	n.d	31	95
4	PhCH ₃	0,4	41	33	32	95
5	THF	0,4	14	n.d	n.d	n.d
6	PhCF ₃	0,4	60	58	53	93
7	PhCF ₃	0,6	71	n.d	61	94
8	PhCH ₃ /CH ₂ Cl ₂	0,4	45	41	34	95
9	PhCH ₃ / PhCF ₃	0,4	53	n.d	50	94
10	PhCH ₃ / PhCF ₃	0,6	69	69	60	92

(a) Concentration de mélange réactionnel en mol.L⁻¹. (b) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale.

D'après l'ensemble de ces résultats, nous avons sélectionné le toluène (PhCH₃) et le trifluorotoluène (PhCF₃) pour améliorer la conversion en agitant la réaction pendant 24 h (Tableau 11). Nous avons donc fait varier la concentration du mélange réactionnel, le nombre d'équivalents de thiol ajouté, la charge catalytique et la température. L'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau 11.

Tableau 11.



Entrée	Solvant	n (mol%)	X (éq.)	Conc ^a (M)	T (°C)	Conv ^b (%)	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)	ee ^e (%)
1	PhCH ₃	10	1,5	0,2	20	39	n.d	34	95
2	PhCH ₃	10	1,5	0,6	20	69	64	30	95
3	PhCH ₃	10	1,5	0,6	50	66	63	53	91
4	PhCH ₃	10	2,5	0,6	20	78	64	39	95
5	PhCH ₃	10	2,5	0,6	30	85	78	44	95
6	PhCF ₃	10	1,5	0,6	20	90	88	82	94
7	PhCF ₃	10	1,5	0,6	10	85	68	62	94
8	PhCF ₃	10	1,5	0,6	0	85	71	69	94
7	PhCH ₃ /PhCF ₃	10	1,5	0,6	20	83	80	67	93
9	PhCF ₃	10	2,5	0,6	20	88	84	72	93
10	PhCF ₃	15	1,5	0,6	20	89	77	64	90
11	PhCF ₃	5	1,5	0,6	20	75	63	54	92

(a) Concentration de mélange réactionnel en mol.L⁻¹. (b) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale.

Dans le toluène avec une concentration de 0,2 M, la conversion et le rendement sont faibles (39% conv, 34% Rdt isolé, entrée 1). Un milieu plus concentré à 0,6 M a conduit à des améliorations modestes (69% conv, 64% Rdt RMN, entrée 2). Dans le but d'obtenir une conversion maximale, nous avons chauffé le mélange réactionnel à 50 °C (entrée 3). La conversion et le rendement ont été impactés (66% conv, 63% rdt RMN) et une diminution de l'ee de 4% a été observée (91% ee). Nous avons ensuite augmenté la quantité de thiol à 2,5 équivalents (1,5 équivalent dès le début et un ajout d'1 équivalent après 5 h d'agitation). Dans ce cas, les résultats restaient modestes (78% conv, 64% Rdt RMN, entrée 4). Le chauffage à 30 °C permet d'obtenir des résultats acceptables (85% conv, 78% Rdt RMN). Des bons rendements et des bons excès énantiomériques ont été obtenus dans le trifluorotoluène à 0,6

M (82% Rdt isolé, 94% *ee*, entrée 6), bien que la conversion du substrat **12a** ne soit pas totale (90% conv).

Pour finir, nous avons essayé d'améliorer les résultats en testant ces différentes conditions :

-Effectuer la réaction à des températures basses (10 °C, entrée 7 et 0 °C, entrée 8) : cela a conduit à des baisses des conversions (85% conv) et des rendements en produit **14b** (62% et 69% respectivement). Toutefois, il y a conservation des excès énantiomériques à hauteur de 94%.

-Travailler dans un mélange de solvant PhCH₃/PhCF₃ avec un ratio 3:1 (entrée 9) : de nouveau, une baisse de la conversion et du rendement a été observée (83% conv, 67% Rdt isolé).

-L'utilisation de 2,5 équivalents de thiol a conduit à de bons résultats (88% conv, 72% Rdt isolé et 93% *ee*, entrée 9), mais ces derniers demeurent inférieurs à ceux obtenus auparavant dans l'entrée 6.

-L'augmentation de la charge catalytique à 15 mol% de **(R,R)-TUC I** a conduit à une baisse du rendement isolé et de l'excès énantiomérique (89% conv, 64% Rdt isolé et 90% *ee*, entrée 10). L'utilisation de 5 mol% de **(R,R)-TUC I** a conduit à des résultats moyens en termes de conversion et de rendement isolé (75% conv, 54% Rdt isolé et 92% *ee*, entrée 11).

Malgré ce long travail d'optimisation, nous n'avons pas pu obtenir une conversion totale du substrat **12a**. Cela peut être dû à la nature de l'accepteur de Michael (le groupement électroattracteur n'est pas assez efficace) ou bien à la conversion d'une quantité de thiol utilisé en disulfure correspondant provoquant ainsi l'arrêt de la réaction au bout de certain temps.

D'après les résultats obtenus dans le tableau 11, nous avons adopté les conditions de l'entrée 6 comme conditions optimales de la réaction de sulfa-Michael énantiosélective sur le substrat modèle **12a**. Dans un dernier temps, nous avons tenté d'étudier l'effet de la modification de la structure et de la nature du thiol sur la réactivité et l'énantiosélectivité de cette réaction. Les résultats sont décrits ci-après.

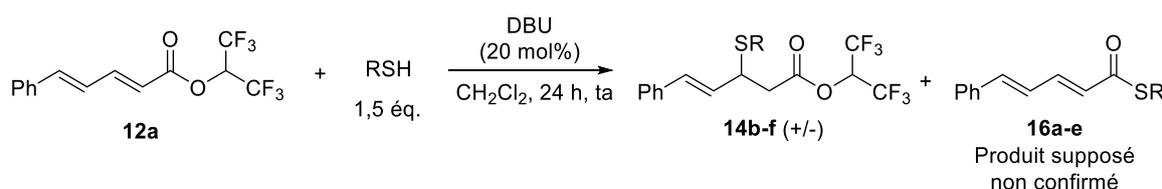
II.3.3 Variation de la nature du thiol

Nous avons utilisé trois thiols aromatiques : le thiophénol (R = Ph), le naphthalène-2-thiol (R = 2-naphtyl), le *p*-chlorothiophénol (R = 4-ClC₆H₄) et *p*-*t*-butylthiophénol

(R = 4-*t*-BuC₆H₄). La réaction de sulfa-Michael a été effectuée avec chacun en version racémique (Tableau 12) et en version énantiosélective en utilisant les conditions optimales (Tableau 13). Les résultats ont été systématiquement comparés avec ceux obtenus avec le *p*-méthylthiophénol (entrée 1, Tableaux 12 et 13).

Pour les trois nouveaux thiols aromatiques utilisés (Tableau 12, entrées 2-5), nous avons obtenus des adduits de sulfa-Michael racémiques avec des rendements faibles compris entre 32-53%. Cette fois, nous avons observé clairement sur le spectre RMN ¹H du brut la présence de quantités importantes des produits secondaires d'addition-1,2 **16b** (R = Ph), **16c** (R = 2-naphtyl), **16d** (R = 4-ClC₆H₄) et **16e** (R = 4-*t*-BuC₆H₄). Ces réaction parasites sont à l'origine de la chute de rendement des réactions. Les produits d'addition-1,2 n'ont pas été isolés mais la structure a été confirmée par comparaison de l'analyse par RMN ¹H du brut de la réaction de l'entrée 4 (R = 4-ClC₆H₄) avec celle de la molécule **16e** décrite par Sugiura et *al.*⁶⁵

Tableau 12.



Entrée	R	Conv ^a (%)	12:14:16 ^b	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	4-MeC ₆ H ₄	82	-	- (14b)	62
2	Ph	81	19:61:20	58 (14c)	53
3	2-naphtyl	74	26:50:24	42 (14d)	30
4	4-ClC ₆ H ₄	66	14:36:30	48 (14e)	32
5	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	84	16:66:18	n.d (14f)	53

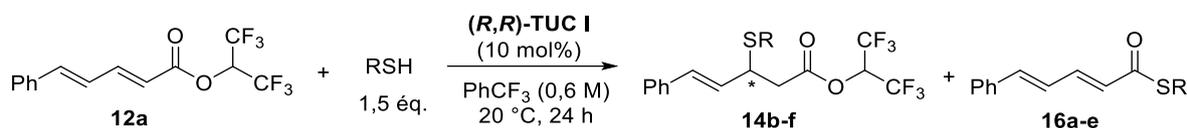
(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratio relatif déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Pour la version énantiosélective (Tableau 13), les adduits de sulfa-Michael avec les nouveaux thiols ont été isolés avec de bons rendements (68-82%, entrées 2-5) et des excès énantiomériques constants compris entre 90-91%, ce qui est légèrement inférieur au substrat modèle (entrée 1, 94% *ee*). De plus, la proportion des produits secondaires **16b-e**, a priori

⁶⁵ Boateng, A.; Haradab, T.; Ashikarib, Y.; Nakajimab, M.; Sugiuraa, M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152280.

issue d'une addition-1,2 concurrente, a été diminuée par rapport à la version racémique (environ 10%). Pour l'entrée 4 (R = 4-ClC₆H₄), nous avons rencontré des difficultés pour isoler le produit **14e** d'une manière suffisamment propre, même après une seconde purification. Ceci explique la chute de rendement à 68% par rapport au rendement RMN (82%).

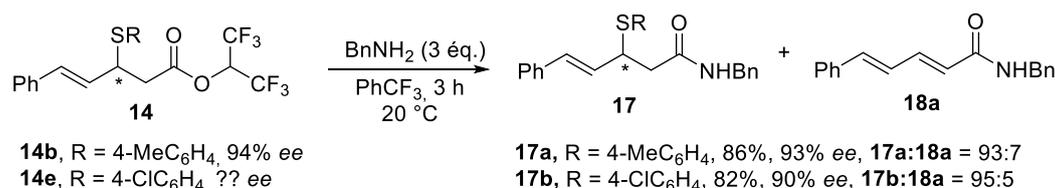
Tableau 13.



Entrée	R	Conv ^a (%)	12:14:16 ^b	Rdt RMN ^c (%)	Rdt ^d (%)	ee ^e (%)
1	4-MeC ₆ H ₄	90	-	88 (14b)	82	94 (-)
2	Ph	89	11:79:11	75 (14c)	75	90 (-)
3	2-naphtyl	91	09:82:09	82 (14d)	82	90 (-)
4	4-ClC ₆ H ₄	90	10:78:12	82 (14e)	68	90 ^f (-)
5	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	92	08:81:11	n.d (14f)	75	91 (-)

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratio relatif déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale. (f) ee déterminé après réaction d'amidation.

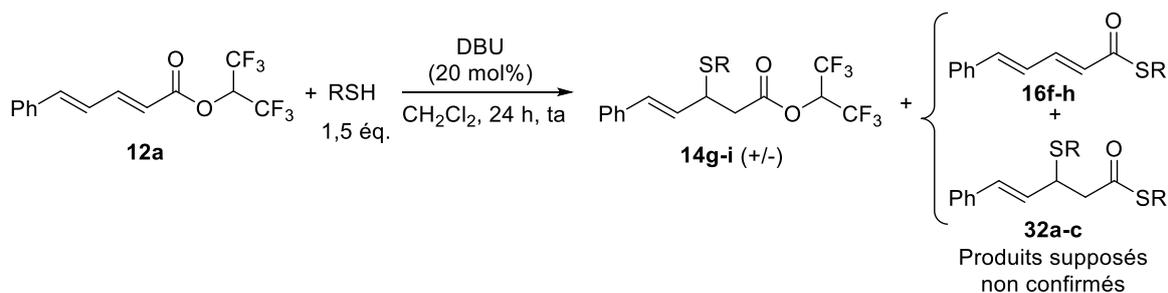
Remarque : Il est important de noter qu'au cours de ce projet la séparation des adduits de sulfa-Michael de HFIP racémiques sur CLHP chirale n'a pas toujours été aisée. A titre d'exemple, le substrat modèle **14b** issu du *para*-méthylthiophénol se sépare modestement avec l'heptane comme éluant, ce qui est peu compatible avec les colonnes HPLC. De plus, nous n'avons jamais réussi à séparer sur CLHP l'adduit **14e** avec le pendant *para*-chlorophénylsulfanyle. Toutefois, leurs excès énantiomériques ont été déterminés plus aisément après une réaction d'amidation (Schéma 62). La réaction a été d'abord appliquée sur le substrat modèle énantiorenrichi **14b**. Les énantiomères sont alors bien séparés et nous avons bien confirmé que cette réaction s'effectue avec un maintien de l'excès énantiomérique de l'ester polyfluoré de départ **14b** (Schéma 62, 94% ee pour **14b** versus 93% ee pour **17a**). Cette approche a alors été utilisée pour déterminer l'excès énantiomérique du produit *para*-chloré **14e** à 90%.



Sch\u00e9ma 62.

Nous avons \u00e9galement test\u00e9 les thiols aliphatiques en version rac\u00e9mique (Tableau 14) tel que le benzylmercaptan (R = Bn), le *n*-octanethiol (R = *n*-octyl) ainsi que le 2-sulfanylac\u00e9tate de m\u00e9thyle. Pour ces trois thiols, nous avons observ\u00e9 une formation importante des produits secondaires **16f-h** et **32a-c** difficiles \u00e0 purifier (structures suppos\u00e9es et non confirm\u00e9es \u00e0 l'heure actuelle) avec les produits **14g-i**. Les ratios et les conversions pour chaque entr\u00e9e ont \u00e9t\u00e9 tr\u00e8s difficiles \u00e0 d\u00e9terminer \u00e0 cause d'un probl\u00e8me de recouvrement des pics sur le spectre RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. Avec le benzylmercaptan, le produit d'addition-1,4 d'acrylate vinylogue de HFIP **14g** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 propre avec un rendement de 41% et le sous-produit **32a** avec un rendement de 35% (entr\u00e9e 1), tandis que le sous-produit **16f** (R = Bn) n'a pas pu \u00eatre isol\u00e9 \u00e0 cause de sa faible quantit\u00e9. Le *n*-octanethiol (entr\u00e9e 2) et le 2-sulfanylac\u00e9tate de m\u00e9thyle (entr\u00e9e 3) ont conduit \u00e0 des rendements tr\u00e8s mauvais, aussi bien pour les produits d'addition-1,4 **14h** (17%) et **14i** (28%) que pour les sous-produits d'addition-1,4 et 1,2 **32b** (17%) et **32c** (11%).

Tableau 14.



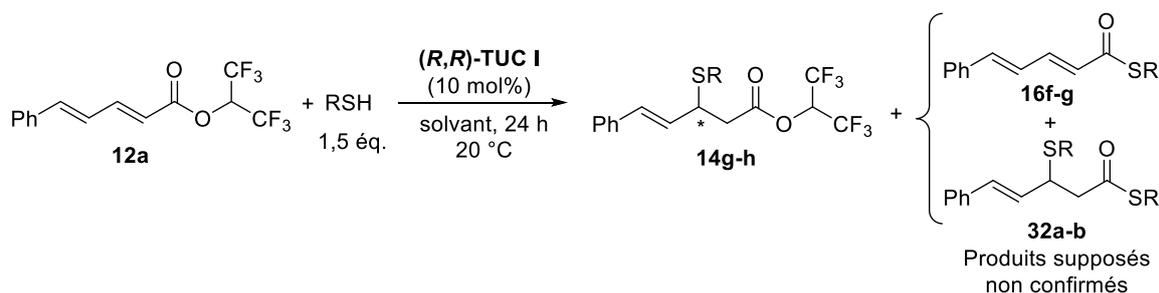
Entr\u00e9e	R	Conv ^a (%)	14:16:32 ^b	Rdt RMN 14 ^c (%)	Rdt 14 ^d (%)	Rdt 32 ^d (%)
1	Bn	100	n.d	n.d (14g)	41	<35 (32a)
2	<i>n</i> -octyl	n.d	n.d	42 (14h)	<17	<17 (32b)
3	CH ₃ CO ₂ CH ₂	n.d	n.d	45 (14i)	28	11 (32c)

(a) Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratio relatif d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H sur le brut par un \u00e9talon interne (DMSO). (d) Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s purification par chromatographie sur gel de silice.

La formation importante des sous-produits (**16f-h**, **32a-c**) est expliquée par la forte nucléophilie des thiols aliphatiques ce qui provoque une compétition entre l'addition-1,4 et l'addition-1,2.

L'utilisation du benzylmercaptan et du *n*-octanethiol en présence de l'organocatalyseur de Takemoto (**(R,R)**-TUC I, dans le dichlorométhane, a conduit à un échec (Tableau 15, entrées 1 et 2). Mais en utilisant l'acétonitrile comme solvant (R = Bn, entrée 3), l'adduit de sulfa-Michael **14g** a été isolé avec un rendement de 21% et un très mauvais excès énantiomérique de 8%. La faible valeur de cet excès énantiomérique peut-être expliquée par la compétition de l'acétonitrile lors de la création de liaisons hydrogène. Le travail dans les conditions de la réaction de sulfa-Michael optimisées (PhCF₃ à 0,6 M, 20°C, 24 h) a conduit à la formation majoritaire du produit d'addition-1,2 **16f** (R = Bn) par rapport au produit d'intérêt **14g** (ratio **16f**:**14g** = 74:26, entrée 4). D'après ces résultats, l'utilisation des thiols aliphatiques a été complètement abandonnée pour la suite de projet.

Tableau 15.



Entrée	R	Solvant	Conv ^a (%)	14:16:32 ^b	Rdt RMN 14 ^c (%)	Rdt 14 ^d (%)	Rdt 32 ^d (%)	ee ^e (%)
1	Bn	CH ₂ Cl ₂	0	-	- (14g)	-	- (32a)	-
2	<i>n</i> -octyl	CH ₂ Cl ₂	0	-	- (14h)	-	- (32b)	-
3	Bn	MeCN	n.d.	n.d.	(14g)	21	- (32a)	8 ^f
4	Bn	PhCF ₃	58	26:74:0	n.d (14g)	n.d	- (32a)	n.d

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratio relatif déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (d) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (e) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation sur HPLC chirale. (f) excès énantiomérique (ee) déterminé après réaction d'amidation.

On conclut d'après cette étude de la réaction de sulfa-Michael énantiosélective que les thiols aromatiques en particulier le *p*-méthylthiophénol est le thiol le plus adapté pour le développement de la stratégie envisagée d'addition-1,6 formelle sur plusieurs accepteurs de

Michael vinylogues de HFIP. En effet, celui-ci donne le meilleur excès énantiomérique (93-94% *ee*), un bon rendement de 82% et limite la réaction concurrente d'addition-1,2.

II.3.4 Vers une séquence de sulfa-Michael / réarrangement de MBE améliorée

Notre stratégie d'addition-1,6 dans les trois étapes optimisées séparément est résumée ci-dessous (Schéma 63).

La première étape est une réaction de sulfa-Michael énantiosélective sur le substrat **12a** dérivé de l'HFIP (Schéma 63a). Après purification, l'adduit de sulfa-Michael **14b** obtenu a été converti en amide **17a** à l'aide de la benzylamine (Schéma 63b), à cause de l'instabilité, à température ambiante, du sulfoxyde issu du substrat **14b**.

Le produit **17a**, isolé par purification, a été ensuite engagé dans la séquence monotope d'oxydation-réarrangement de MBE, pour conduire à l'hydroxy amide **26a** (Schéma 63c) avec un rendement de 80% (rendement de 69% pour les deux étapes par rapport au substrat **14b**) et un excès énantiomérique de 92%. Un excellent transfert de chiralité a été observé avec le maintien de l'excès énantiomérique du substrat de départ **17a** au cours de réarrangement de MBE (93% *ee* pour **17a** versus 92% *ee* pour **26a**).

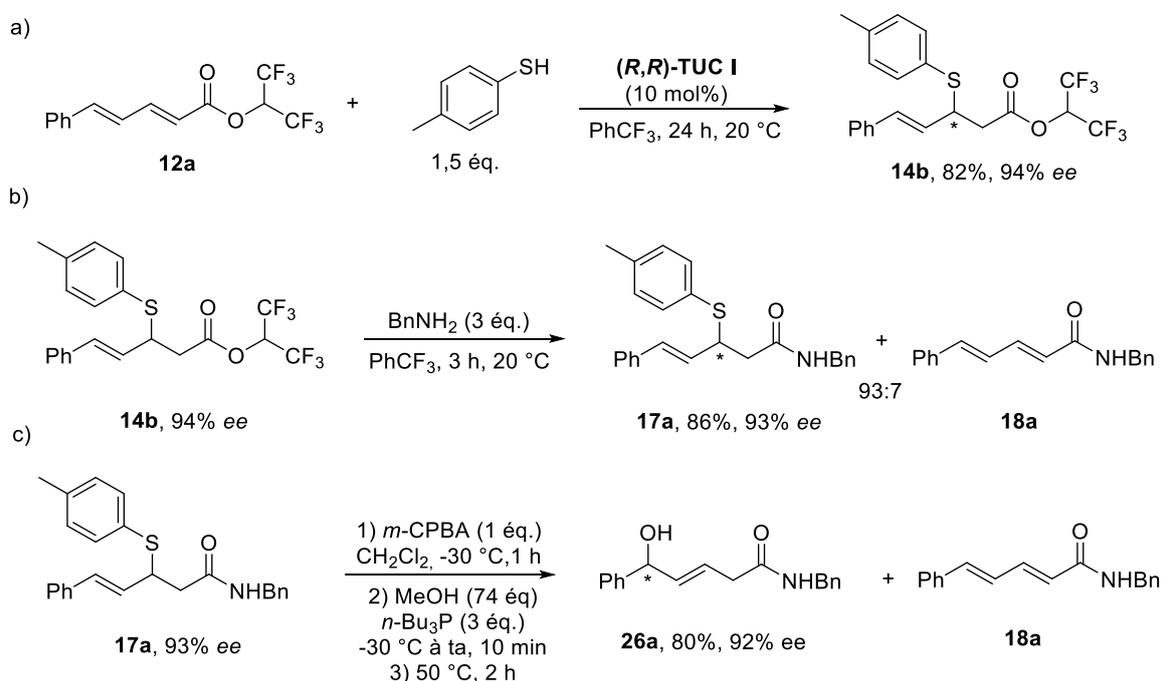
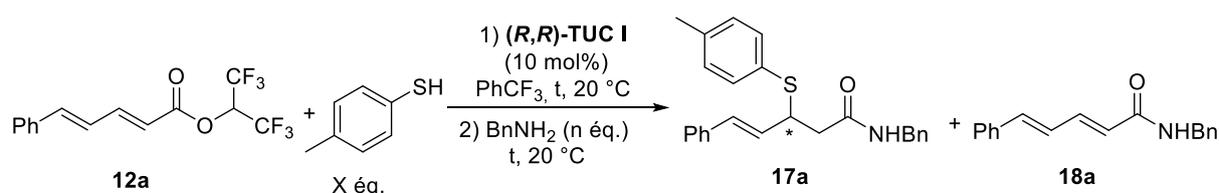


Schéma 63.

Par la suite, nous avons tenté de raccourcir la séquence réactionnelle, jugée trop longue (Tableau 16) Nous avons commencé par l'addition de la benzylamine juste après la réaction de sulfa-Michael avec le *p*-méthylthiophénol (1,5 éq.) en présence du catalyseur **(R,R)-TUC I**,

dans le but d'effectuer une séquence monotope de sulfa-Michael-amidation. Dans une première tentative, 5 équivalents de BnNH₂ ont été ajoutés après un temps de réaction de 5 h pour l'addition-1,4 (entrée 1). Le mélange réactionnel a été ensuite agité pendant 19 h. Une conversion totale du substrat **12a** a été observée et le produit **17a** a été isolé avec un meilleur rendement de 88%, mais un excès énantiomérique plus faible de 75%. L'abaissement de la valeur de l'excès énantiomérique pourrait être expliquée par un phénomène de catalyse racémique concurrentielle de la réaction de sulfa-Michael par l'amine primaire BnNH₂. Ensuite, nous avons répété la réaction de sulfa-Michael en utilisant un plus large excès de thiol (2,5 éq.) et avec une agitation prolongée à 24 h dans le but de maximiser la conversion (entrée 2). 3 équivalents d'amine BnNH₂ ont été ensuite ajoutés et le mélange a été agité pendant 3 h. Le produit **17a** a été isolé cette fois avec un rendement plus faible de 65%, mais avec une augmentation de l'excès énantiomérique (88% *ee*). Ces résultats ont montré à nouveau que la réaction de sulfa-Michael n'a jamais été totale et qu'une catalyse racémique par l'amine opérait en parallèle. Pour contourner ce problème, nous avons pensé à éliminer le thiol restant après 24 h par un lavage basique du brut réactionnel avec une solution aqueuse froide de Na₂CO₃, après l'avoir hydrolysé avec une solution de HCl à 0,1 M (entrée 3). Le brut ainsi obtenu a été engagé dans la réaction d'amidation. Malheureusement, ce traitement n'a pas conduit à des améliorations (ratio **17a:18a** = 88:12, 73% de Rdt isolé, 89% *ee*).

Tableau 16.



Entrée	X (éq.)	t (h)	BnNH ₂ (n éq.)	t (h)	17a:18a ^a	Rdt RMN 17a ^b (%)	Rdt 17a ^c (%)	ee ^d (%)
1	1,5	5	5	19	99:1	-	88	75
2	2,5	24	3	3	99:1	77	65	88
3	1,5	24	3	3	88:12	-	73	89

(a) Ratio relatif **17a:18a** déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (Bn₂O). (c) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (d) excès énantiomérique (*ee*) déterminé après séparation sur HPLC chirale.

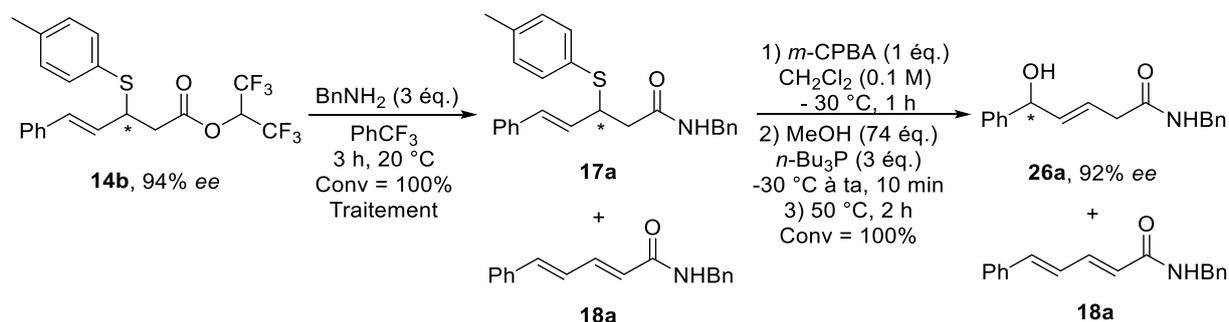
Au regard des résultats obtenus, nous avons abandonné la phase d'optimisation d'une éventuelle séquence monotope de sulfa-Michael-amidation à cause de l'abaissement de l'excès énantiomérique (valeur < 90%). Nous avons alors décidé de tenter la séquence « télescopée » suivante (Tableau 17, entrée 1, rappel des conditions précédemment utilisées):

-Effectuer la réaction de sulfa-Michael énantiosélective sur le substrat **12a**, isoler l'adduit de sulfa-Michael énantioenrichi **14b** et mesurer son excès énantiomérique si possible (Schéma 63a).

-Effectuer une réaction d'amidation sur le substrat **14b** avec la BnNH₂ et réaliser sur le brut de cette réaction un traitement afin d'éliminer la benzylamine restante grâce à un lavage à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl (entrée 2), soit par une simple filtration sur une petite colonne de silice (entrée 3).

-Engager le brut de la réaction d'amidation dans la séquence monotope d'oxydation-réarrangement de MBE.

Tableau 17.



Entrée	Traitement	17a:18a ^a	Rdt 17a (%)	Rdt RMN 26a ^c (%)	26a:18a ^d	Rdt 26a ^e (%)
1	Purif. sur colonne	97:3	86	80	93:7	74(69) ^f
2	Lavage avec NH ₄ Cl sat	96:4	93 ^b	88	95:5	67(65) ^f
3	Filtration sur silice	95:5	101 ^b	91	94:6	71(71) ^f

(a) Ratio relatif **17a:18a** déterminé sur le RMN ¹H de brut. (b) Rendement déterminé sur la masse de brut. (c) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (Bn₂O) par rapport au sulfure de HFIP **14b**. (d) Ratio relatif **26a:18a** déterminé sur le RMN ¹H de brut de produit de réarrangement. (e) Rendement déterminé après purification par chromatographie sur gel de silice. (f) Valeurs entre parenthèse correspondent aux rendements isolés calculés en deux étapes.

Si l'on compare aux conditions précédentes, impliquant une purification intermédiaire de l'amide **17a**, un meilleur rendement en produit de réarrangement **26a** a été obtenu selon

les conditions utilisées en entrée 3 (71% de rdt isolé par rapport au substrat **14b**), c'est avec une simple filtration sur silice de ce même amide **17a**. De plus, nous avons validé que cette séquence décrite dans l'entrée 3 ne favorisait ni le produit d'élimination **18a** ni la chute d'excès énantiomérique. Enfin, il est aussi notable, qu'il est beaucoup plus aisé de séparer le produit d'élimination **18a** de l'alcool **26a** que de l'amide **17a** qui souvent co-élue sur la colonne de silice. Cette séquence améliorée (Tableau 17, entrée 3) a ainsi été utilisée pour exemplifier la réaction d'addition-1,6 formelle sur différents substrats dérivés des esters de HFIP.

II.3.5 Étendue de la réaction de sulfa-Michael

II.3.5.1 Synthèse des substrats

Avec les conditions optimisées en main pour la réaction de sulfa-Michael énantiosélective et pour le réarrangement de MBE subséquent, un panel d'acrylates vinylogues de HFIP **12a-m** a été préparé dans le but d'exemplifier notre stratégie, au travers de la variation de la nature des groupements R¹ (Schéma 64). Dans un contexte de diversité moléculaire et l'étude de l'influence de la substitution sur la réactivité et/ou la sélectivité, le groupement R¹ est (1) un substituant aromatique fonctionnalisé en position *ortho*, *meta* ou *para* par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (2) ou un groupement alkyle (Schéma 64). Nous avons essayé aussi de fonctionnaliser les autres positions avec des groupements R² et R³. La synthèse des substrats a été effectuée à partir des acides 2,4-diénoïques δ-substitués *via* une estérification de Steglich. Ces composés de départ ont été préalablement obtenus par saponification des esters d'éthyle correspondants.

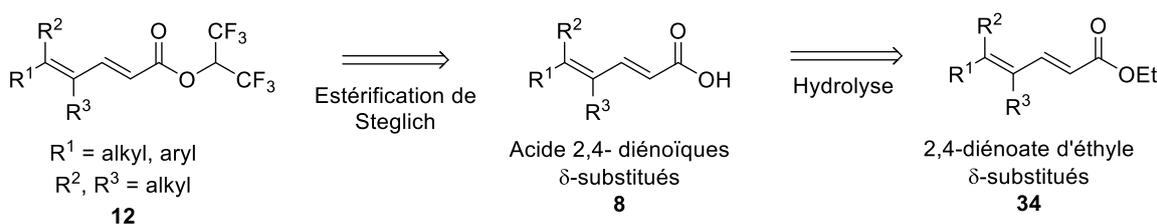
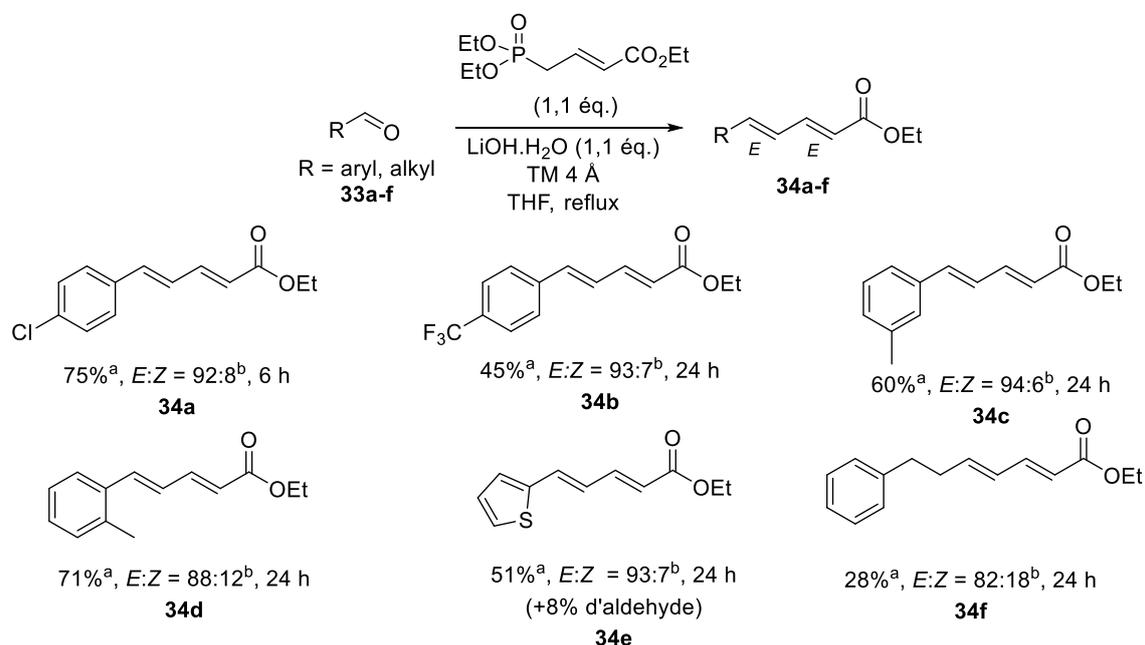


Schéma 64.

Synthèse des acrylates d'éthyle vinylogues

En accord avec des chemins réactionnels décrits dans la bibliographie, les 2,4-diénoates d'éthyle **34** ont été préparés par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) dans le but de contrôler la stéréochimie de la double liaison créée. Elle doit être *E* selon le mécanisme. Cette réaction a été envisagée sur des aldéhydes, des dérivés du cinnamaldéhyde ou des

cétones, suivant l'accessibilité des précurseurs. Pour les aldéhydes commerciaux **33a-f**, nous sommes basés sur une méthode décrite par Takacs et *al.* utilisant les 4-phosphonocrotonates de triéthyle comme réactifs d'oléfination de HWE vinylogue (Schéma 65).⁶⁶ La réaction est conduite au reflux du THF, en présence de lithine monohydratée (LiOH.H₂O) et de tamis moléculaires. D'autres bases (NaH, LDA, LiHMDS) peuvent être utilisées. Cependant, elles peuvent conduire dans certains cas à de mauvais rendements et/ou une quantité importante de l'isomère indésirable, de stéréochimie Z.⁶⁶ Les produits de la réaction **34a-f** ont été isolés avec des rendements compris entre 28 et 74%. La réaction a conduit à un mélange d'isomères E:Z avec un rapport estimé à 93:7 d'après l'analyse du spectre RMN ¹H du brut, sauf pour les molécules **34d** et **34f** pour lesquelles le ratio est autour de 85:15. Des difficultés ont été rencontrées lors de la purification du produit **34e**, à cause de la co-élution du thiophèncarboxaldéhyde de départ qui n'a pas réagi. En effet, il reste 8% de ce précurseur sur le spectre RMN ¹H du produit isolé **34e**, même après une seconde purification. Concernant le produit **34f**, la chute de rendement à 28% est attribuée à la formation de 18% d'isomère Z, dont la séparation de l'isomère E d'intérêt a été difficile.



^aRendement isolé en isomère E déterminé après purification par chromatographie sur gel de silice.

^bRatio E:Z déterminé sur le spectre RMN ¹H de brut.

Schéma 65.

⁶⁶ Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Clement, F.; Walters, C. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 6757.

En utilisant les dérivés de *trans*-cinnamaldéhyde commerciaux **35a** et **35c-d** comme substrats, nous nous sommes basés sur une méthode décrite par Brückner et Walleser utilisant le phosphonoacetate de triéthyle, en présence d'hydrure de sodium (NaH à 60% dispersé dans l'huile minérale).⁶⁷ Le 3-phénylbut-2-éнал **35b** (réactif non commercial) a été synthétisé préalablement en deux étapes à partir du (*E*)-3-phénylbut-2-énoate d'éthyle **36** (Schéma 66). La première étape consiste à réduire cet ester **36** en l'alcool primaire correspondant **37**, à l'aide de DIBAL-H dans le dichlorométhane à 0 °C.⁶⁸ Ce dernier a été engagé, sans purification, dans une réaction d'oxydation à l'aide du périodinate de Dess-Martin à température ambiante comme décrit par Reddy et *al.*⁶⁹ L'aldéhyde **35b** a été isolé avec un rendement de 50%. La réduction du substrat **36** l'aide de LiAlH₄ a été tentée comme décrit par les mêmes auteurs.⁶⁹ Malheureusement, une réduction supplémentaire de la double liaison éthylénique s'est produite.

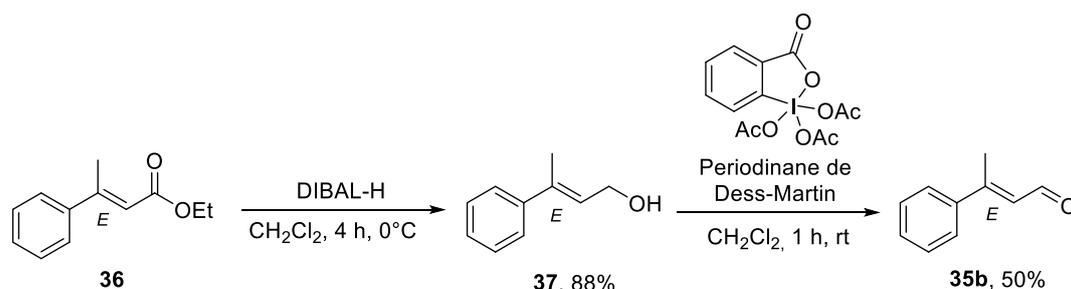


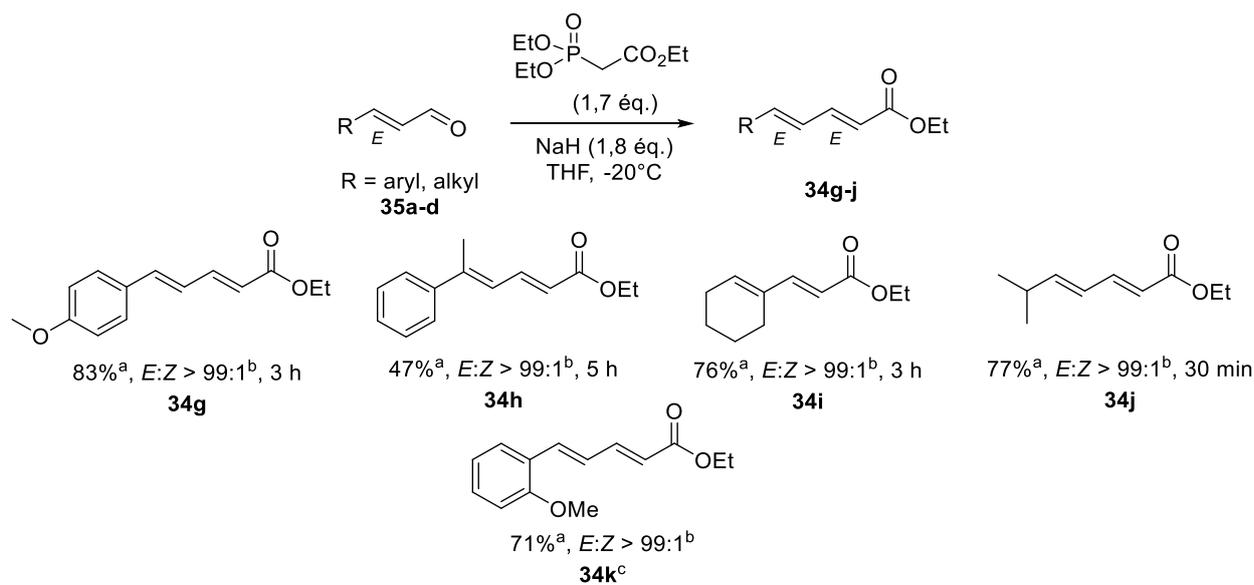
Schéma 66.

Les produits obtenus **34g-k** ont été isolés avec des bons rendements compris entre 47 et 83% avec une excellente sélectivité *E:Z* (>99:1) (Schéma 67).

⁶⁷ Walleser, P.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4802.

⁶⁸ Carlet, F.; Bertarini, G.; Brogini, G.; Pradal, A.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2162.

⁶⁹ Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Ram Reddy, M. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2329.



^aRendement isolé en isomère *E* déterminé après purification par chromatographie sur gel de silice.

^bRatio *E*:*Z* déterminé sur le spectre RMN ¹H de brut.

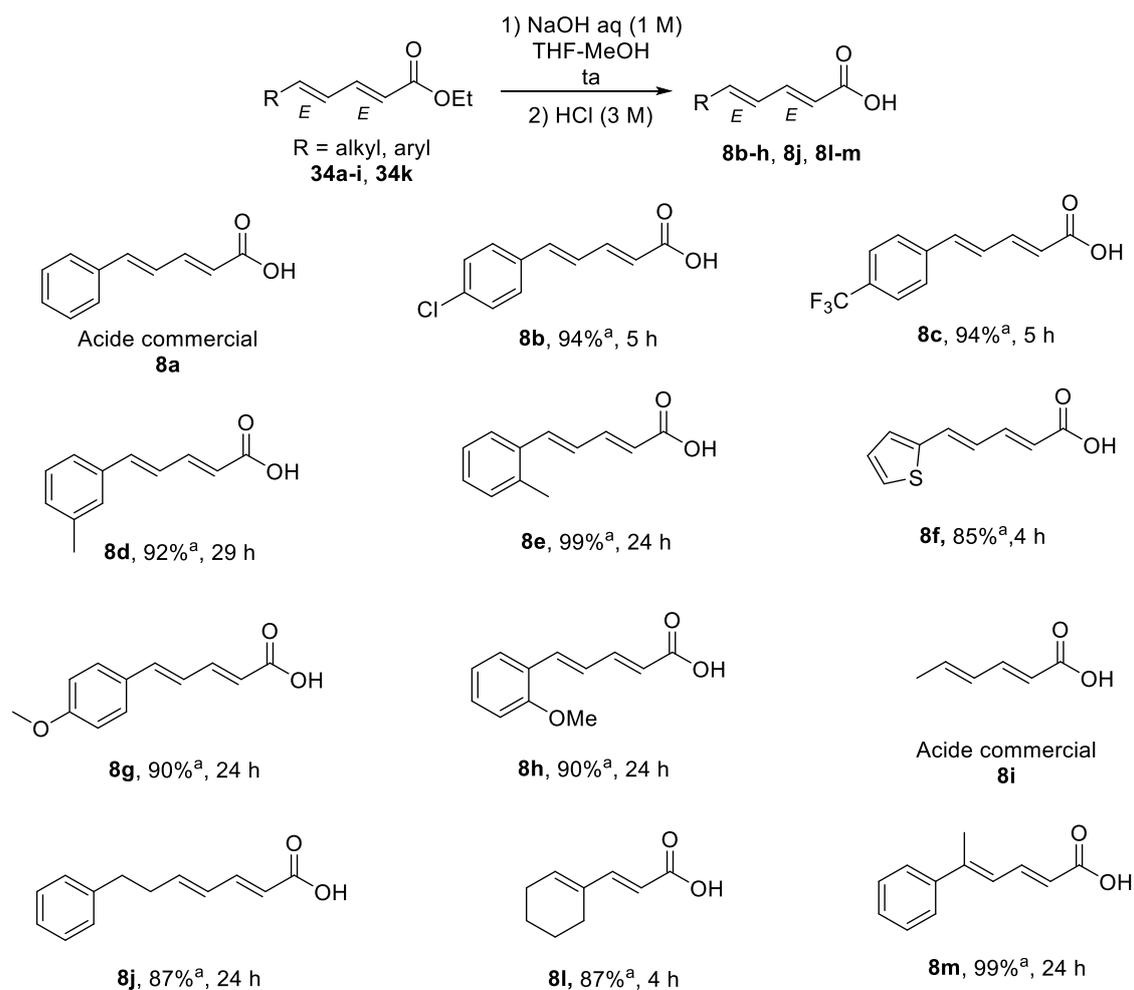
^cConditions : 4-phosphonocrotonates de triéthyle (1,2 \u00e9q.), NaH (1,5 \u00e9q.), 0 \u00b0C \u00e0 22 \u00b0C, 2 h

Sch\u00e9ma 67.

R\u00e9actions de saponification

Tous les 2,4-di\u00e9noates d'\u00e9thyle δ -substitu\u00e9s synth\u00e9tis\u00e9s **34a-i** et **34k** ont \u00e9t\u00e9 ensuite saponifi\u00e9s \u00e0 l'aide de soude aqueuse pour obtenir les acides **8b-h** et **8j-m** correspondants selon la proc\u00e9dure d\u00e9velopp\u00e9e par Nakanishi *et al.*, (Sch\u00e9ma 68).⁷⁰ Cette m\u00e9thode a permis d'isoler les acides correspondants **8b-h** et **8j-m**, apr\u00e8s pr\u00e9cipitation dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3 M) avec de bons rendements compris entre 85-94% et avec un excellent rapport *E*:*Z* (> 99:1) pour chaque mol\u00e9cule. Dans cette s\u00e9rie, les acides **8a** et **8i** sont commerciaux.

⁷⁰ Gargiulo, D.; Ikemoto, N.; Odingo, J.; Bozhkova, N.; Iwashita, T.; Berova, N.; Nakanishi K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3760.



^aRendement isolé en isomère *E* déterminé par précipitation à l'aide de HCl à 3 M.

Schéma 68.

L'hydrolyse basique du 6-méthylhepta-2,4-diénoate d'éthyle **34j** a été effectuée, en présence de potasse, selon la procédure décrite par Grierson et *al.* Après précipitation à l'aide d'une solution aqueuse de HCl de concentration 2 M, l'acide **8k** a été isolé avec un rendement de 70% (Schéma 69).⁷¹

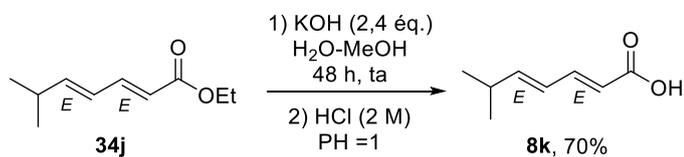


Schéma 69.

⁷¹ Bennacer, B.; Trubuil, D.; Rivalle, C.; Grierson, D.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4561.

Conversion des acides en acrylate l'hexafluoroisopropanol correspondants

Nous avons ensuite abordé la conversion des acides **8a-m** en esters de HFIP analogues, par le biais d'une estérification de Steglich par l'hexafluoroisopropanol (HFIP) à l'aide d'EDC.HCl en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 70). Cette réaction a conduit à une librairie d'acrylates vinylogues de HFIP **12a-m** avec des rendements compris entre 41 et 91%. Cependant, un mauvais rendement de 25% a été obtenu pour le produit **12i** à cause des difficultés de purification sur colonne de gel de silice. En effet, il y a des problèmes de co-élution d'un sous-produit formé au cours de la réaction qui pourrait être issu du manque de stabilité du substrat de départ ou du produit d'arrivée.

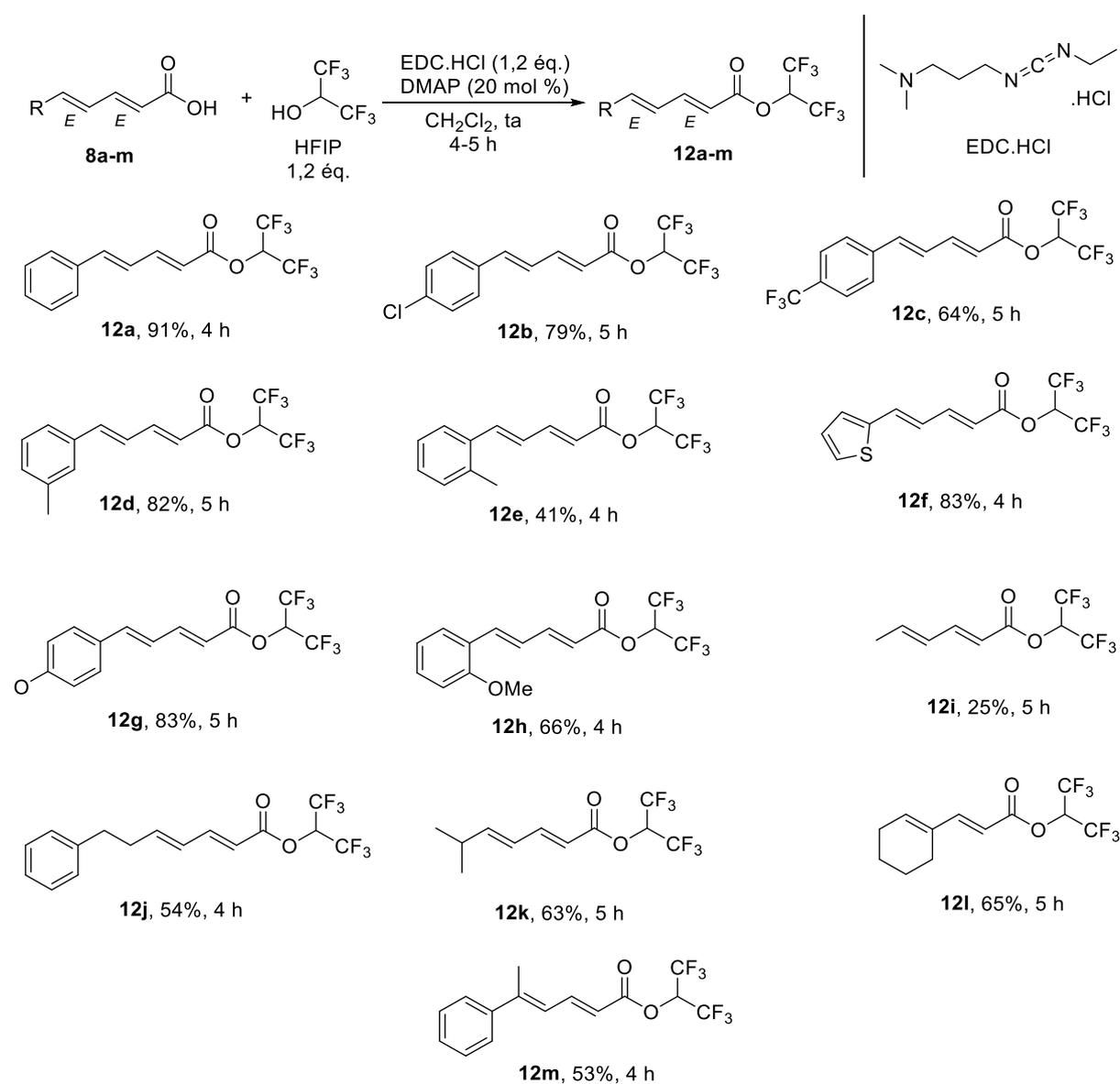


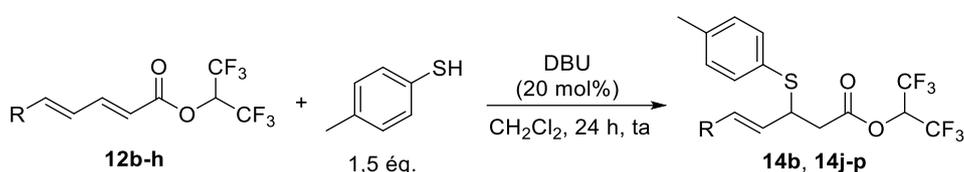
Schéma 70.

Ces substrats **12b-m** ont été ensuite évalués dans la réaction de sulfa-Michael racémique et énantiosélective en utilisant le *p*-méthylthiophénol comme source sulfurée.

II.3.5.2 Réaction de sulfa-Michael

Nous avons commencé par étudier la version racémique de la réaction de sulfa-Michael sur les esters de HFIP **12b-h** qui possèdent un cycle aromatique en position δ (Tableau 18). Les résultats seront comparés avec ceux obtenus auparavant avec le substrat modèle **12a** (entrée 1). Pour ces substrats, la conversion n'est pas totale et des rendements modestes en produits isolés **14j-p** ont été obtenus (conversions de 52 à 91%, rendements de 35 à 72%, entrées 2-8). Nous ne sommes pas sûrs de la formation des produits secondaires d'addition-1,2.

Tableau 18.



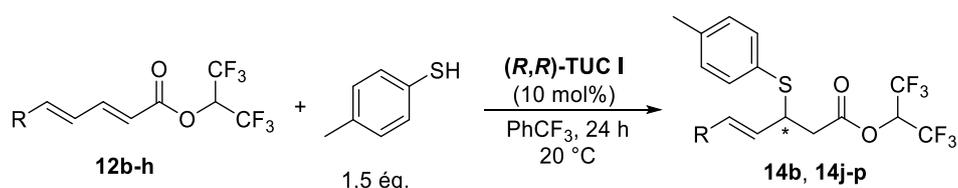
Entrée	R	Conv ^a (%)	Rdt RMN ^b (%)	Rdt ^c (%)
1	Ph (12a)	82	- (14b)	62
2	4-ClC ₆ H ₄ (12b)	84	74 (14j)	72
3	4-(CF ₃)C ₆ H ₄ (12c)	91	73 (14k)	45
4	3-MeC ₆ H ₄ (12d)	82	66 (14l)	55
5	2-MeC ₆ H ₄ (12e)	90	71 (14m)	59
6	2-thiényl (12f)	81	66 (14n)	35
7	4-(MeO)C ₆ H ₄ (12g)	52	nd (14o)	40
8	2-(MeO)C ₆ H ₄ (12h)	62	62 (14p)	59

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (c) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Les substrats **12b-h**, ont été engagés, en parallèle, dans une réaction de sulfa-Michael énantiosélective en présence du catalyseur de Takemoto (*R,R*)-TUC I (Tableau 19). Les résultats obtenus sont généralement satisfaisants, bien que la conversion ne soit pas totale. Elle a atteint des valeurs supérieures à 90% au bout de 24 h de réaction, pour les substrats avec des pendants aryles *ortho*, *mé*ta et *para*-substitués par des groupements méthyle ou électroattracteurs **12b-e**. Les rendements isolés sont bons (73-82%, entrées 1-5) et les excès énantiomériques restent excellents (92-95% *ee*). Pour les entrées 6 et 7, où est impliqué le

substrat **12f** avec l'hétérocycle sulfuré thiényl, les mêmes conversions et rendements estimés par RMN ^1H ont été obtenus en doublant le temps de la réaction (48 h d'agitation, entrée 7). Toutefois, le rendement isolé a été amélioré de 55% à 69%, tout en conservant un très bon excès énantiomérique de 93%. Une baisse de réactivité a aussi été observée avec le substrat **12g** possédant un substituant *para*-méthoxy (entrée 8). Il conduit à une conversion de 81% et un rendement isolé de 60%, mais avec un très bon excès énantiomérique de 93%. En complément, nous avons observé une baisse de l'excès énantiomérique à 88% avec groupement *ortho*-méthoxy et un rendement moyen de 55% a été obtenu (entrée 9). Ce résultat est moins bon que celui observé avec le précurseur **12e** qui possède un méthyle en *ortho* (75% de Rdt isolé, 95% *ee*, entrée 5). Cette différence peut être expliquée par l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy en position *ortho* par rapport au groupement méthyl, couplé à son encombrement stérique. Il en résulte une réversibilité partielle de la réaction de sulfa-Michael et une chute de l'excès énantiomérique.

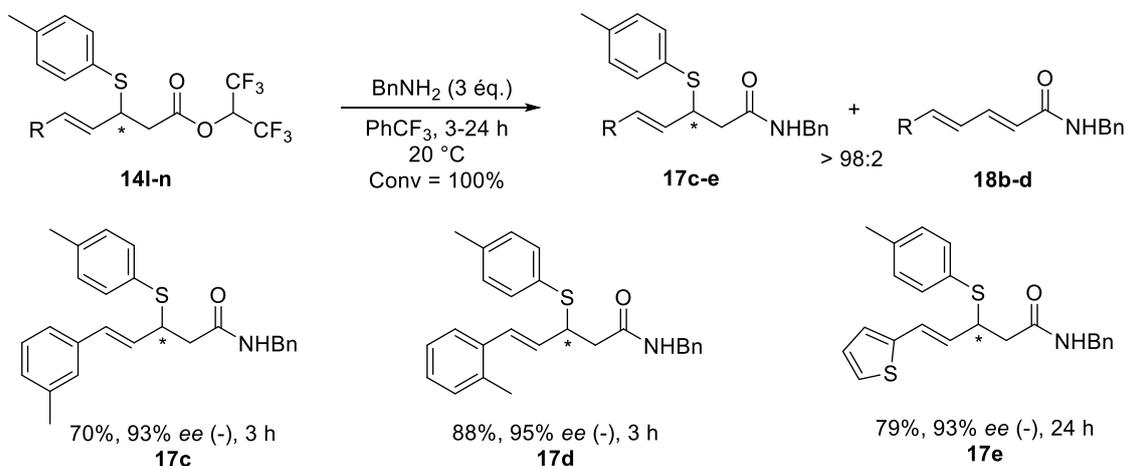
Tableau 19.



Entrée	R	t (h)	Conv ^a (%)	Rdt RMN ^b (%)	Rdt ^c (%)	ee ^d (%)
1	Ph (12a)	24	90	88 (14b)	82	94 (-)
2	4-ClC ₆ H ₄ (12b)	24	91	89 (14j)	80	92 (-)
3	4-(F ₃ C)C ₆ H ₄ (12c)	24	96	95 (14k)	82	93 (-)
4	3-MeC ₆ H ₄ (12d)	24	89	83 (14l)	73	93 ^e (-)
5	2-MeC ₆ H ₄ (12e)	24	95	92 (14m)	76	95 ^e (-)
6	2-thiényl (12f)	24	82	70 (14n)	55	93 ^e (-)
7	2-thiényl (12f)	48	89	71 (14n)	69	93 ^e (-)
8	4-(MeO)C ₆ H ₄ (12g)	24	81	73 (14o)	60	93 (-)
9	2-(MeO)C ₆ H ₄ (12h)	24	70	63 (14p)	52	88 (-)

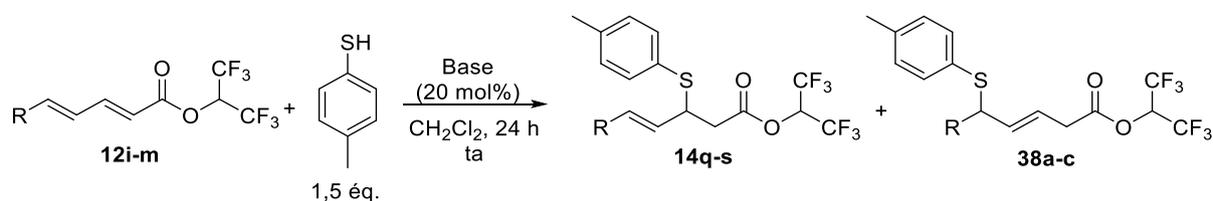
(a) Conversion déterminée par RMN ^1H sur le produit brut. (b) Rendement déterminé par RMN ^1H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (c) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (d) excès énantiomérique (*ee*) déterminé après séparation sur HPLC chirale (entre parenthèse est indiqué le signe de pouvoir rotatoire de chaque produit qui est lévogyre). (e) excès énantiomérique (*ee*) déterminé après réaction d'amidation.

Pour les produits **14l-n**, la réaction d'amidation a été mise en place pour déterminer les excès énantiomériques des échantillons (Schéma 71). De bons rendements isolés des amides **17c-e**, compris entre 70 et 88%, ont été déterminés. Les produits secondaires d'élimination-1,2 **18b-d** n'ont pas été observés sur les spectres RMN¹H des bruts réactionnels.



Les acrylates vinylogues de HFIP, δ -substitués par des chaînes alkyles **12i-K**, ont été également testés dans la réaction de sulfa-Michael racémique en présence de *p*-méthylthiophénol (Tableau 20).

Tableau 20.



Entrée	R	Base	Conv ^a (%)	14:38 ^b	Rdt 14 ^c (%)	Rdt 38 ^c (%)
1	Me (12i)	DBU	91	9:91	- (14q)	- (38a)
2	Me (12i)	TBD	91	9:91	- (14q)	- (38a)
3	Me (12i)	DABCO	100	-	-	-
4	Ph(CH ₂) ₂ (12j)	DBU	100	11:89	n.d (14r)	30 (38b)
5	<i>i</i> -Pr (12k)	DBU	100	32:68	6 (14s)	31 (38c)

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Ratio relatif **14:38** déterminé sur le RMN ¹H de. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

Le substrat **12i** (R = Me) a été engagé en présence de 20 mol% de DBU dans le dichlorométhane (entrée 1). De manière surprenante, nous avons observé la formation

majoritaire du produit d'addition-1,6 **38a** par rapport à celui d'addition-1,4 **14q** (Ratio **14q:38a** = 9:91, 91% conv). Il a été difficile de séparer proprement ces deux sulfures isomères à cause des valeurs de R_f proches. D'autres bases ont été testées, telles que le triazabicyclodécène (TBD) et le DABCO. Les mêmes résultats qu'avec le DBU ont été obtenus avec le TBD (ratio **14q:38a** = 9:91, 91% conv, entrée 2). Avec le DABCO (entrée 3), le spectre RMN ¹H du brut réactionnel a été difficile à étudier car il est particulièrement complexe. Avec le composé de départ **12j** possédant une chaîne aliphatique plus longue (R = Ph(CH₂)₂), une conversion totale du substrat a été observée avec une formation de 89% du produit d'addition-1,6 **38b** (**14r:38b** = 11:89, entrée 4). Ce dernier a été isolé avec un rendement de 30%. Nous avons supposé que l'addition-1,6 avait lieu sur ces deux substrats étant donné que les chaînes aliphatiques linéaires n'étaient pas suffisamment encombrantes. Ainsi, ces groupements ont été remplacés par un groupement isopropyle (R = *i*-Pr, substrat **12k**) afin d'augmenter l'effet stérique en position δ, et ainsi favoriser l'addition 1,4 (entrée 5). A nouveau, la réaction a conduit à un ratio en faveur du produit d'addition-1,6, mais avec un rapport **14s:38c** qui a diminué à 32:68. Nous avons donc une influence de l'encombrement stérique mais qui ne suffit pas à favoriser l'addition-1,4. Les deux adduits de sulfa-Michael **14s** et **38c** ont été isolés avec des faibles rendements, de 6% et 31% respectivement.

Le substrat **12l** γ,δ-substitué dérivé du motif cyclohexyle (Schéma 72) a mené à une amélioration modeste en faveur du produit d'addition-1,4 (**14t:38d** = 69:31). Ce résultat est en accord avec l'encombrement stérique accru en bout de chaîne. Les deux adduits de sulfa-Michael **14t** et **38d** ont été isolés avec des rendements respectifs de 33 et de 24%.

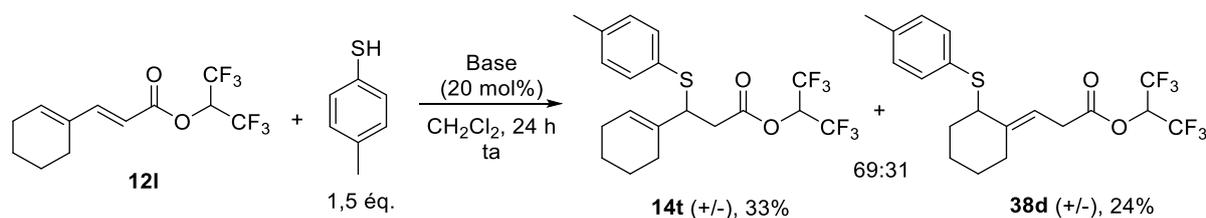
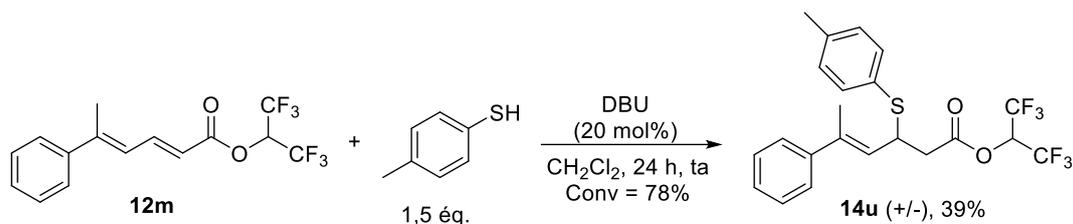


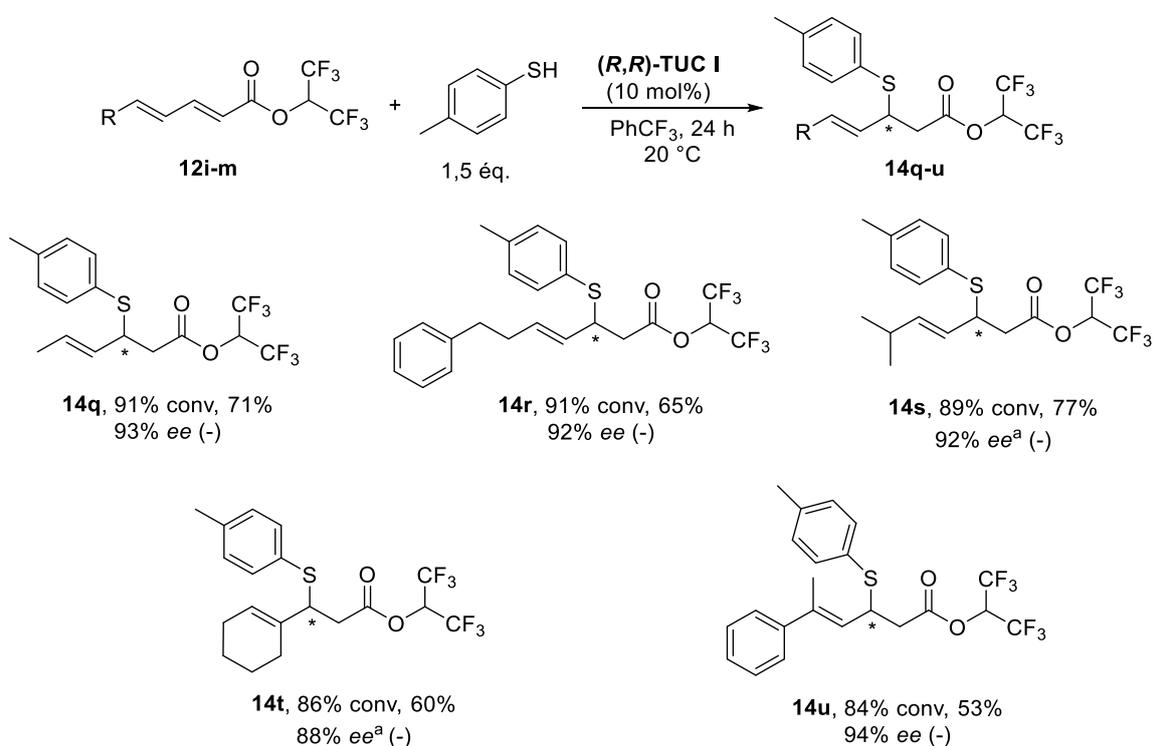
Schéma 72.

Une ramification en δ par les groupements méthyle et phényle (substrat **12m**) a conduit au produit d'addition-1,4 **14u** avec une conversion de 78% et un rendement faible de 39% (Schéma 73). Le produit d'addition-1,6 n'a pas été formé, probablement à cause de l'encombrement stérique important de la position δ avec cette substitution.



Nous voyons donc que, contrairement aux diènes avec un substituant aryle, l'addition du *p*-méthylthiophénol sur des acrylates vinylogues de HFIP possédant un substituant aliphatique en position δ , et catalysée par le DBU, conduit majoritairement aux produits d'addition-1,6.

Nous avons ensuite abordé la version énantiosélective dans le trifluorotoluène, en présence du catalyseur de Takemoto **(R,R)-TUC I** (Schéma 74). À notre grande satisfaction, la réaction de sulfa-Michael sur les mêmes substrats **12i-m** a conduit, dans ces conditions, exclusivement aux produits d'addition-1,4 **14q-u**, avec des conversions allant jusqu'à 91%. Le catalyseur de Takemoto **(R,R)-TUC I** permet à la fois le contrôle de la régio et de l'énantiosélectivité de la réaction de sulfa-Michael sur les substrats avec un R aliphatique.



^aExcès énantiomérique déterminé après amidation

Lorsque le substituant en position δ est une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée ($R = \text{Me}$, $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ et $i\text{-Pr}$), les rendements isolés en produits **14q-u** sont bons et les excès énantiomériques restent aussi excellents (65-77% rdt isolé, 92-93% *ee*). Il faut noter que la purification du produit **14q** ($R = \text{Me}$) a été délicate à cause de la co-élution d'un produit secondaire (structure non déterminée). L'utilisation du substrat **12l** (dérivé du cyclohexène) a conduit à un rendement moyen de 60% en produit **14t** et altère légèrement l'excès énantiomérique de la réaction (88% *ee*). Ces résultats pourraient être expliqués par la ramification de la position γ et une gêne stérique avec le catalyseur chiral. Le dérivé **14u** a ainsi été isolé avec un rendement moyen de 53% mais avec un excellent excès énantiomérique de 94%. Cette baisse de réactivité peut être causée par l'encombrement de la position β .

Enfin, les excès énantiomériques des produits **14s-t**, ont été déterminés à l'aide d'une réaction d'amidation subséquente (Schéma 75).

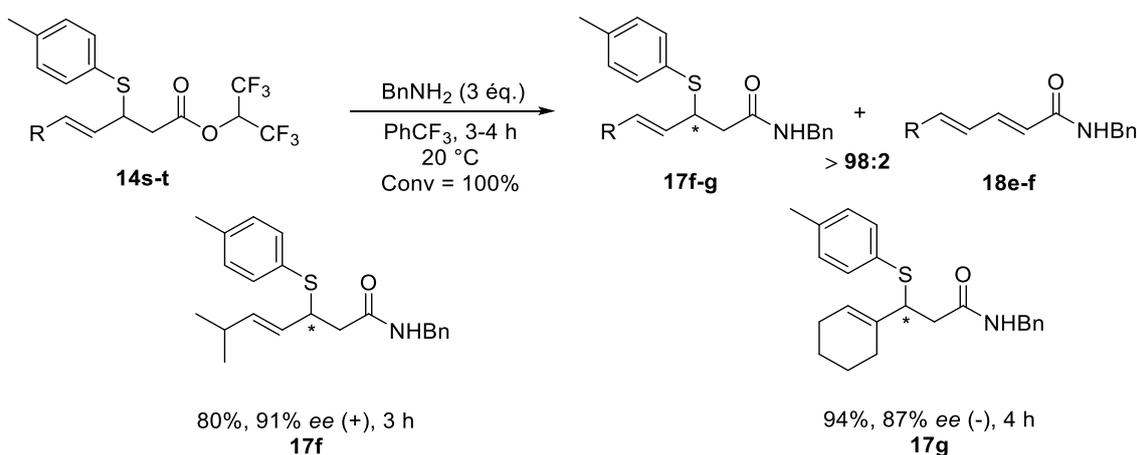
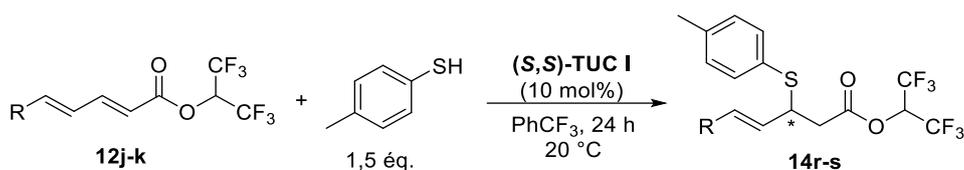


Schéma 75.

Compte tenu des difficultés rencontrées avec la synthèse des produits racémiques en présence de DBU, qui conduit essentiellement aux produits d'addition-1,6, les adduits de sulfa-Michael d'addition-1,4 **14q**, **14r** et **14s** racémiques ont été préparés par un mélange équimolaire des deux énantiomères (*R*) et (*S*) préparés individuellement en utilisant chaque énantiomère du catalyseur de Takemoto (***R,R***-TUC I et (***S,S***-TUC I (Tableau 21). Nous observons que pour les entrées 2 et 3, en utilisant le (***S,S***-TUC I comme catalyseur, la réactivité diminue (64-66% conv, 51-62% rdt isolé) par rapport aux mêmes réactions effectuées en utilisant l'énantiomère (***R,R***-TUC I. Nous n'avons pas d'explications en l'état mais cela est peut-être dû à la qualité des différents lots de catalyseur. Toutefois, au regard des analyses CLHP, les excès énantiomériques restent similaires, tout en fournissant l'autre énantiomère.

Tableau 21.



Entrée	R	Conv ^a (%)	Rdt RMN ^b (%)	Rdt ^c (%)	ee ^d (%)
1	Me (12i)	90	80	71	93 (+)
2	Ph(CH ₂) ₂ (12j)	88	64 (14r)	51	92 (+)
3	<i>i</i> -Pr (12k)	89	66 (14s)	62	92 ^e (+)

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H sur le produit brut. (b) Rendement déterminé par RMN ¹H sur le brut par un étalon interne (DMSO). (c) Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. (d) excès énantiomérique (ee) déterminé après séparation par HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale. (e) ee déterminé après réaction d'amidation.

II.3.6 Détermination de la configuration absolue des adduits de sulfa-Michael

Pour déterminer la configuration absolue des adduits de sulfa-Michael préparés, nous avons décidé de synthétiser une molécule dérivée de la 1,5-dihydrobenzothiazépinone, dont la configuration absolue a été décrite dans la bibliographie.⁷² La méthode de synthèse des dérivés de ces hétérocycles sulfurés et azotés a été décrite par Feng et *al.*, (Schéma 76a). Elle est basée sur une séquence domino de sulfa-Michael énantiosélective-cyclisation utilisant le 2-aminothiophénol sur des substrats dérivés de pyrazolamides catalysée par complexes d'ytterbium (III) impliquant un ligand chiral dérivé d'un *N,N'*-dioxyde.^{72a} Par ailleurs, une approche alternative décrite par Ding et *al.* s'effectue par le biais d'une réaction d'annélation (3+4) formelle entre le 2-aminothiophénol et un dérivé d'acylazolium généré par l'action d'un carbène *N*-hétérocyclique sur des dérivés de 2-bromoacrylaldehydes (Schéma 76b).^{72b}

⁷² (a) Wang, G.; Tang, Y.; Zhang, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 554. (b) Fang, C.; Lu, T.; Zhu, J.; Sun, K.; Du, D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3470.

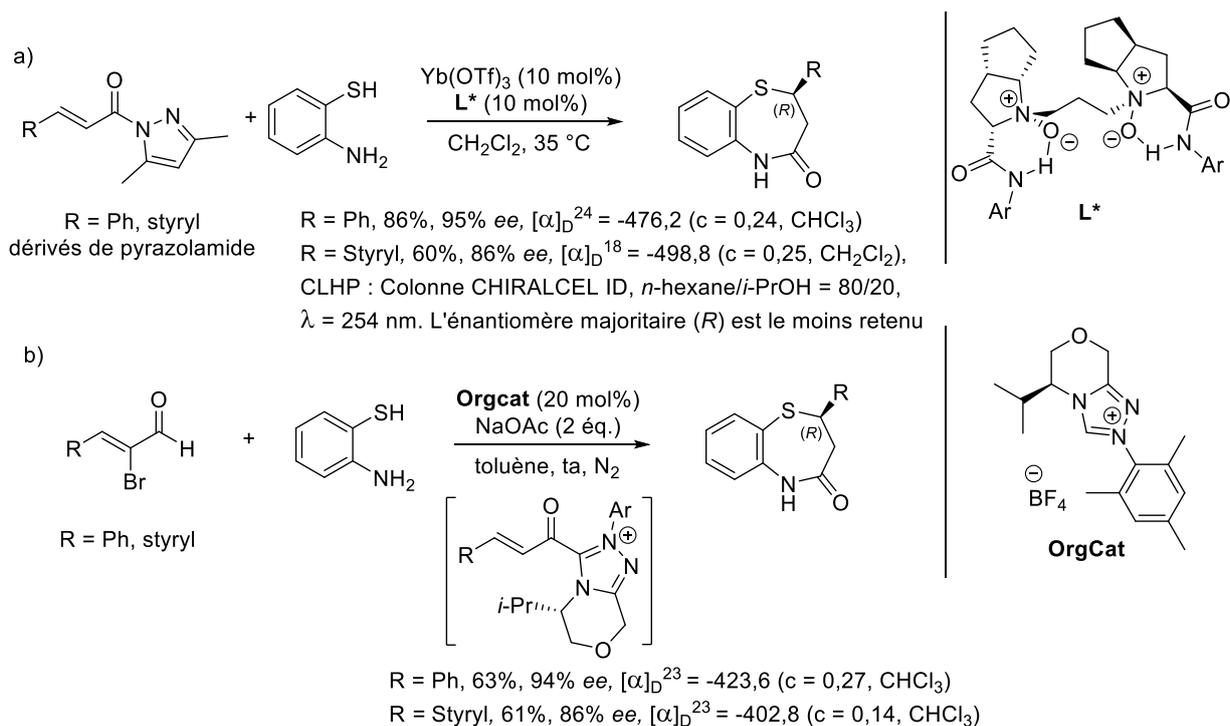


Schéma 76.

La configuration (*R*) des produits obtenus a été déterminée par comparaison avec le pouvoir rotatoire du composé avec des substituants phényle (Schéma 76a et b, R = Ph) qui a été précédemment déterminé par Wang et Fang ($[\alpha]_D^{25} = -519,9$, c = 0,63 CHCl₃).⁵⁸ Par analogie, la même configuration (*R*) a été attribuée par les auteurs au produit avec un pendant styryle (Schéma 76a et b, R = styryl). Nous allons nous baser sur ces résultats pour déterminer la configuration absolue des adduits de sulfa-Michael que nous avons obtenus en synthétisant la molécule avec un pendant styryl. La méthode de synthèse a été inspirée des travaux de Wang et Fang.⁵⁸ Nous avons d'abord effectué une réaction de sulfa-Michael, en utilisant le 2-aminothiophénol, sur le substrat modèle **12a** en version racémique (Schéma 77a) et en version énantiosélective (Schéma 77b). Les deux adduits de sulfa-Michael **14v** racémiques et énantiomériquement enrichis ont été isolés avec des rendements faibles à moyens (38-57%). Il faut noter que le thiol utilisé contenait environ 8% de disulfure analogue. Cependant, pour les deux réactions une quantité importante (41-42%) d'un produit secondaire a été formé que nous avons supposé être le produit d'addition-1,2 **39**.

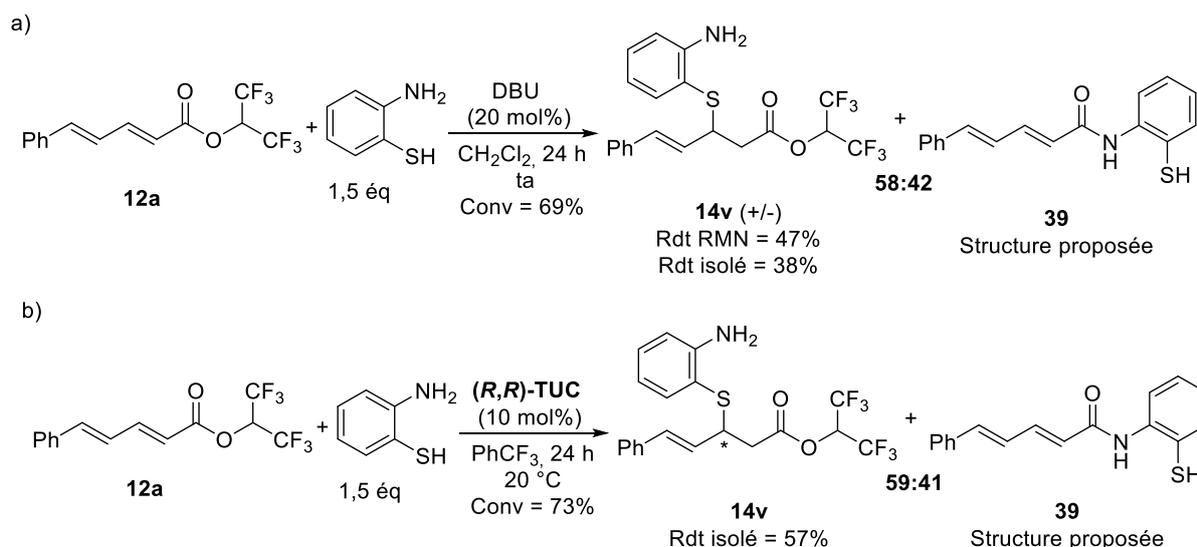


Schéma 77.

Les deux adduits racémique **14v (+/-)** et énantiomérique **14v**, ont été engagés dans une réaction de cyclisation, initiée par une quantité catalytique (20 mol%) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté TsOH.H₂O (Schéma 78).⁵⁸ Les produits cycliques **40** dérivés de thiazépinone sous forme racémique (Schéma 78a), ou sous forme énantiomérique (Schéma 78b) ont été isolés avec de bons rendements (90-93%). L'échantillon énantiomérique a été obtenu avec un excès énantiomérique de 78%.

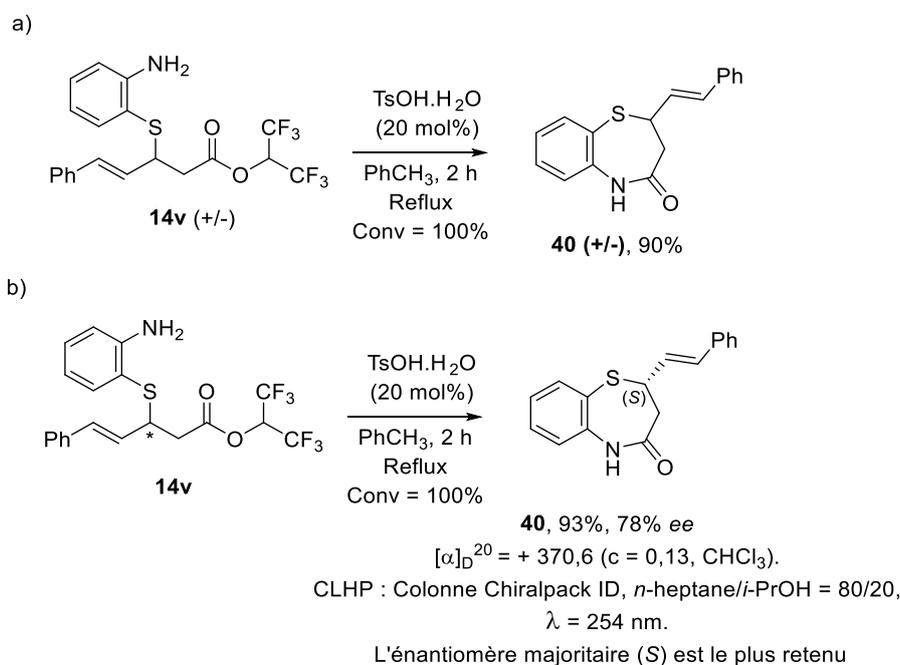


Schéma 78.

La comparaison du chromatogramme de CLHP utilisant une phase stationnaire chirale du produit **40** (Figure 3), ainsi que son pouvoir rotatoire dextrogyre ($[\alpha]_D^{25} = +370,6$, $c = 0,13$ CHCl_3) avec ceux décrits dans la bibliographie (Schéma 78),⁷² nous a permis d'attribuer la configuration (*S*) à l'énantiomère majoritaire. L'énantiomère majoritaire **40** de la bibliographie était lévogyre et le pic majoritaire dans les mêmes conditions de CLHP était celui du composé le moins retenu.

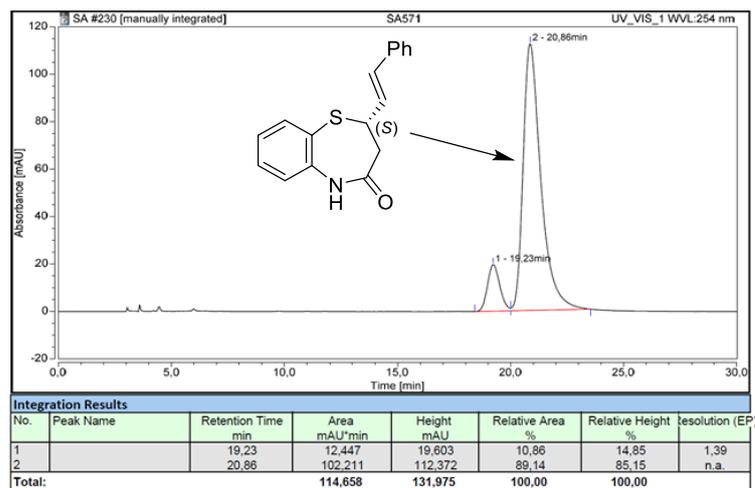


Figure 3.

Il faut aussi noter que la configuration absolue (*S*) a été attribuée par Wang et Fang à l'adduit de sulfa-Michael synthétisé à partir de l'acrylate d'hexafluoroisopropyle en utilisant le (*R,R*)-TUC **I** comme organocatalyseur (Schéma 79).⁵⁸ Il semble donc probable que cet organocatalyseur se comporte de la même façon avec l'acrylate vinylogue **12a** que nous avons utilisé.

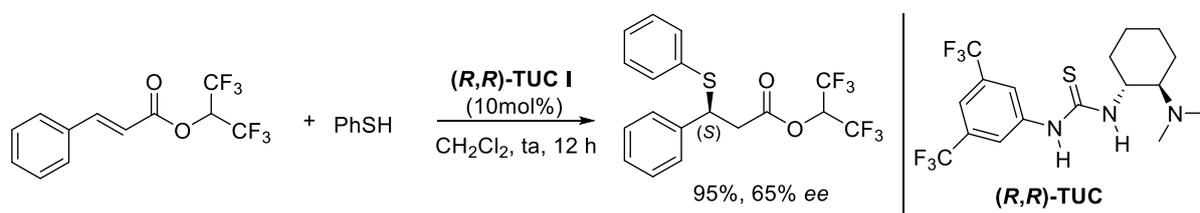


Schéma 79.

Par la suite, nous avons extrapolé l'attribution de cette configuration absolue (*S*) à tous les adduits de sulfa-Michael de HFIP **14b-f** et **14j-u** synthétisés au cours de ce projet. Les pouvoirs rotatoires sont tous négatifs et par conséquent les énantiomères majoritaires sont invariablement lévogyres. Nous avons aussi montré que la réaction d'amidation était non-racémisante. On peut donc conclure que cette réaction s'effectue avec une conservation de

la configuration (*S*) des amides correspondants sauf pour le produit **17f** (R = *i*-Pr), où le signe de pouvoir rotatoire est positif (Schéma 80).

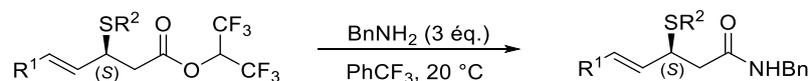


Schéma 80.

II.3.7 Considération mécanistiques

II.3.7.1 Modèle d'induction

Il existe trois modèles d'induction asymétrique pour rendre compte des énantiosélectivités obtenues avec les organocatalyseurs bifonctionnels possédant une partie amine tertiaire en tant que base de Brønsted et une thiourée en tant que donneur de liaison hydrogène (Figure 4).⁷³ Takemoto *et al.* ont initialement proposé une addition-1,4 de l'énolate dérivé du malonate de diéthyle sur le *trans*- β -nitrostyrène. L'énolate a été formé par déprotonation avec l'amine tertiaire du catalyseur et l'électrophile est activé par la fonction thiourée (modèle A).^{73a} Sur la base d'études DFT, le groupe de Pápai a proposé un modèle alternatif (modèle B) présentant une situation inversée où le nucléophile est positionné par la thiourée et l'électrophile par l'ammonium tertiaire. Il est important de noter que les deux modèles conduisent au même énantiomère. Enfin, Wang a trouvé une situation intermédiaire (modèle C) lors de l'addition d'un butyrolactame insaturé sur des chalcones. Récemment, Houk a étudié la réaction de sulfa-Michael sur la cyclohexènone par des calcul DFT en présence de catalyseurs bifonctionnels issus des *epi*-aminoquinines avec un motif thiourée. Il a proposé un modèle d'induction dans l'esprit du modèle B de Pápai.

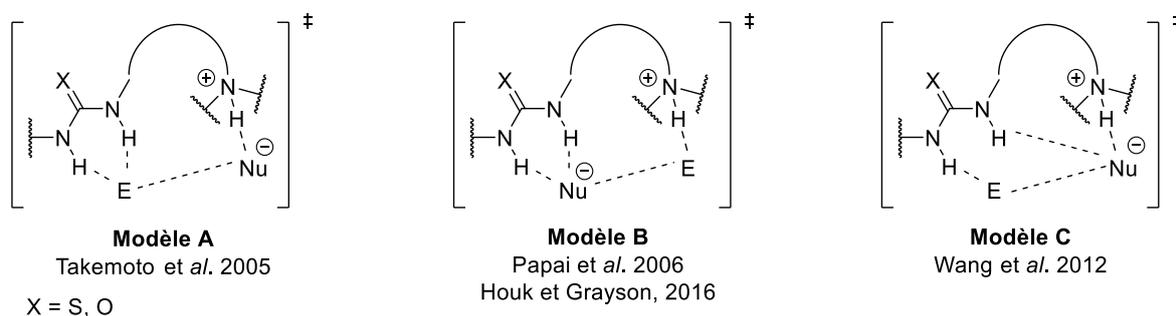


Figure 4.

⁷³ (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. (b) Hamza, A.; Schubert, G.; Soos, T.; Papai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (c) Zhu, J. L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813. (d) Grayson, M, N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9041.

Sans support théorique, il a été difficile de trancher pour notre étude entre ces trois modèles d'induction. Toutefois, de manière spéculative, nous avons proposé le modèle d'induction suivant sur la base du modèle A de Takemoto (Figure 5). La fonction amine tertiaire (base de Brønsted) du catalyseur déprotonerait le *p*-méthylthiophénol en formant une paire d'ions thiolate-ammonium. La formation de liaisons hydrogène entre le motif thiourée et la fonction carbonyle de l'acrylate, permettrait l'activation de l'électrophile et le positionnement des deux partenaires. L'addition-1,4 du *p*-méthylthiophénolate pourrait ensuite s'effectuer sur la face *Re* ou sur la face *Si* de l'accepteur de Michael. Deux états de transitions **ET1** et **ET2** peuvent ainsi être proposés (Figure 5). Sur la base de la configuration absolue (*S*) des adduits de sulfa-Michael obtenus, l'état de transition **ET1** impliquant la face *Re* de l'acrylate serait privilégié. Nous supposons que dans l'état de transition **ET2** (approche sur la face *Si*), le groupement HFIP induit une répulsion stérique avec le groupement 3,5-*bis*(trifluorométhyl)phényle du catalyseur conduisant à un état de transition énergétiquement défavorable. Ces groupements sont positionnés à l'opposé dans l'état de transition **ET1**.

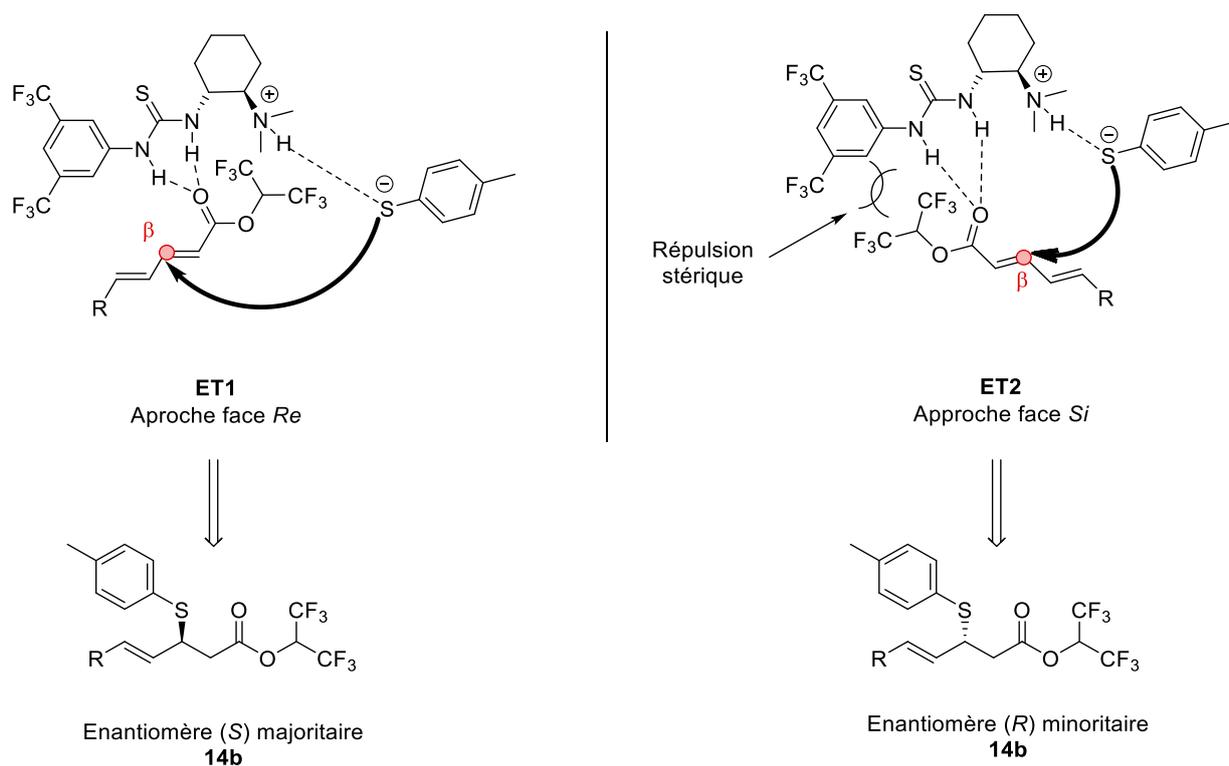


Figure 5.

Il est plus difficile de raisonner sur le modèle B de Pápai sur de simples considérations stériques car ce dernier est certainement plus flexible,^{73b} mais nous pouvons supposer que le *p*-méthylthiophénolate déprotoné par la base Brønsted forme des liaisons hydrogène avec la

partie thiourée, tandis que l'accepteur de Michael serait activé par une liaison hydrogène avec le groupement l'ammonium. Pour avoir une configuration (*S*) du centre stéréogène de l'adduit de sulfa-Michael, l'approche du thiolate doit s'effectuer sur la face *Re* de l'acrylate vinylogue de HFIP (Figure 6). Il semble aussi d'après ces modèles que ce complexe ternaire permet le rapprochement idéal des deux partenaires et d'assurer une régiosélectivité de l'addition du thiol en position-1,4.

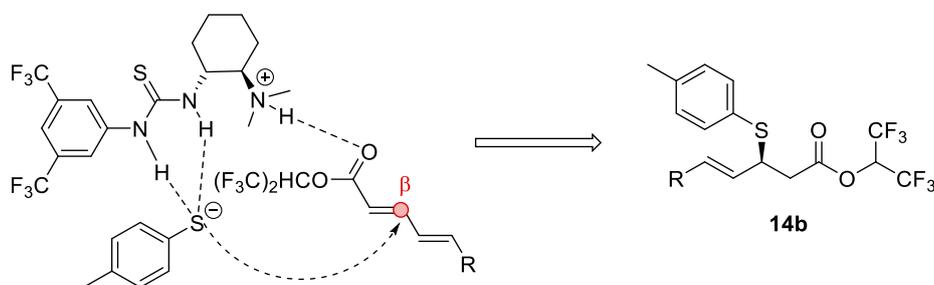


Figure 6.

Après détermination de la configuration absolue, nous avons suggéré, ci-dessous, un cycle catalytique de réaction de sulfa-Michael énantiosélective (Figure 7).

II.3.7.2 Cycle catalytique

Dans un premier temps, il se produit une déprotonation de *p*-méthylthiophénol en thiolate correspondant par l'amine tertiaire du catalyseur TUC, conduisant à la formation d'une paire d'ions (étape **A**), tandis que l'acrylate vinylogue **12a** serait simultanément activé grâce aux liaisons hydrogène de la fonction thiourée (étape **B**). L'intermédiaire ainsi formé permettrait à la fois l'approche du *p*-méthylthiophénolate par la face *Re* de l'accepteur de Michael **12a** et de sécuriser la régiosélectivité de l'addition-1,4 grâce au positionnement à bonne distance des deux partenaires à l'aide de l'organocatalyseur bifonctionnel (étape **C**). L'énolate intermédiaire ainsi obtenu subirait une protonation par le sel d'ammonium (étape **D**) pour fournir l'adduit de sulfa-Michael **14b** et régénérer l'organocatalyseur chiral. Le catalyseur de Takemoto est donc impliqué à la fois dans l'activation, l'induction asymétrique et le contrôle de la régiosélectivité de cette réaction de sulfa-Michael *via* une addition-1,4 sur des acrylates vinylogues.

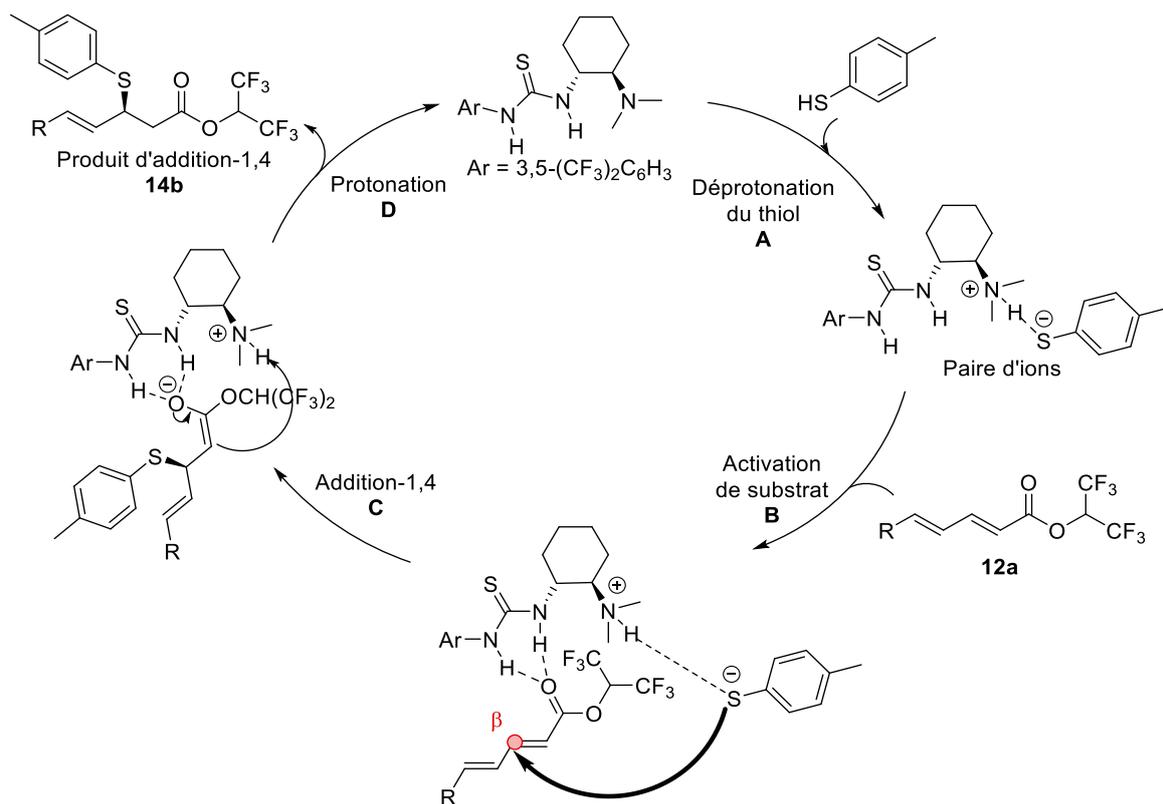


Figure 7.

Nous allons aborder, par la suite, les résultats obtenus lors de l'application de la réaction d'amidation suivie de la séquence monotope oxydation-réarrangement de Mislow-Braverman-Evans sur les adduits de sulfa-Michael de HFIP énantiométriques préparés **14j-u**.

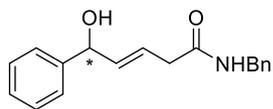
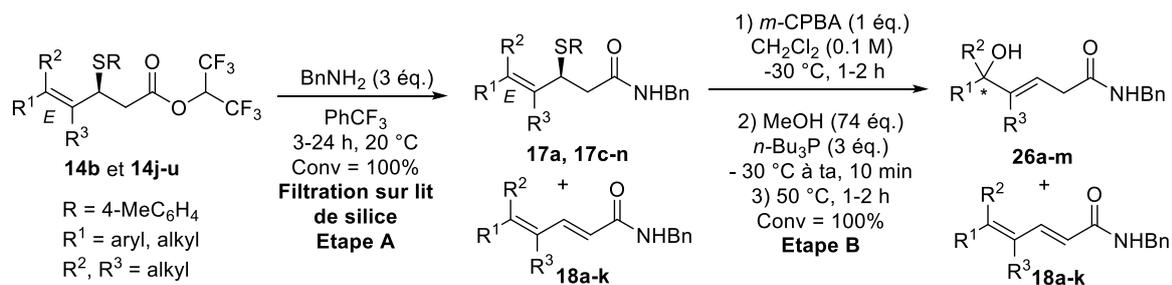
II.4 Etude de réarrangement de Mislow-Braverman-Evans sur les adduits de sulfa-Michael énantiométriques

Les adduits de sulfa-Michael d'hexafluoroisopropyle **14b** et **14j-u** ont été engagés successivement dans la réaction d'amidation (Schéma 81, étape A) et la séquence monotopie oxydation-réarrangement MBE (étape B) pour accéder aux produits d'addition-1,6 formelle de type oxa-Michael **26a-k** (Schéma 81). Nous avons étudié en même temps l'influence de la nature du groupement R¹ (aromatique fonctionnalisé ou aliphatique) sur les résultats de la sigmatropie. Ces résultats sont à comparer à ceux obtenus avec le substrat modèle **14b** utilisé dans la phase d'optimisation précédente.

Dans un premier temps, nous avons évalué les substrats **14j** (R = 4-ClC₆H₄) et **14k** (R = 4-(CF₃)C₆H₄), avec des pendants aryle *para*-substitués avec des groupements électroattracteurs. La réaction d'amidation, en présence de benzylamine, est effectuée avec une conversion totale au bout de 3 h, avec un ratio **17:18** de l'ordre de 95:5. Après la séquence oxydation par le *m*-CPBA et réarrangement de MBE à 50 °C en présence de *n*-Bu₃P, l'alcool allylique attendu **26b** (R = 4-ClC₆H₄) a été isolé avec un rendement de 76% avec un bon excès énantiométrique de 93% *ee*. En revanche, la purification de l'analogue **26c** (R = 4-(CF₃)C₆H₄) a été difficile, conduisant à un rendement faible de 43%. Par ailleurs, l'excès énantiométrique de **26c** chute à 86%, alors que celui du substrat de départ **14k** était de 92%. Nous avons supposé que le groupement électroattracteur CF₃ provoque une racémisation partielle et rapide du sulfoxyde allylique intermédiaire à 50 °C, lors de l'équilibre sulfoxyde-sulfénate. Ce phénomène interviendrait avant que le sulfénate soit piégé par l'agent thiophile *n*-Bu₃P. Enfin, nous n'avons pas observé de formation significative des produits d'élimination **18** pendant le chauffage à 50°C.

Pour les adduits de sulfa-Michael avec des pendants aryle *ortho*, *meta* et *para*-substitués avec des groupements méthyle et méthoxy **14l-o**, les rendements en produits de réarrangement **26d-g** sont satisfaisants et les excès énantiométriques sont maintenus au cours du processus (67-85%, 87-94% *ee*). Il a été observé sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel pour le composé avec R = 3-MeC₆H₄, la présence d'environ 7% d'amide de départ. Avec des groupements électrodonneurs sur les substrats, nous n'avons observé aucune chute des excès énantiométrique lors de réarrangement de MBE.

Pour le substrat ayant un hétérocycle thiénylyle **14p**, une conversion totale de la réaction d'amidation a été observée pour un temps d'agitation prolongé à 24 h. L'alcool **26h**, issu de la séquence oxydation-réarrangement subséquente, a été isolé avec un bon rendement de 70% et un excès énantiomérique de 90%. On a donc perdu 3% d'en au cours de la séquence. Il est aussi important de noter que quelques traces (environ 5%) d'un produit secondaire non identifié (peut-être de l'isomère Z de produit de réarrangement) sont observables dans le spectre RMN ^1H du brut.



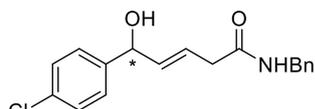
26a

A partir de **14b** (94% ee)

Etape A : 99%^a, **17a:18a** = 95:5, 3 h

Etape B : 71%^b, 92% ee, **26a:18a** = 94:6

1 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



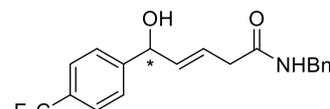
26b

A partir de **14j** (92% ee)

Etape A : 97%^a, **17h:18g** = 97:3, 3 h

Etape B : 76%^b, 93% ee, **26b:18m** = 96:4

1 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



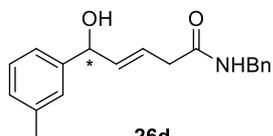
26c

A partir de **14k** (93% ee)

Etape A : 93%^a, **17i:18h** = 95:5, 3 h

Etape B : 43%^b, 86% ee, **26c:18h** = 95:5

2 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



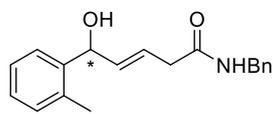
26d

A partir de **14l** (93% ee)

Etape A : 98%^a, **17c:18b** = 97:3, 3 h

Etape B : 85%^b, 93% ee, **26d:18b** = 93:7

2 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



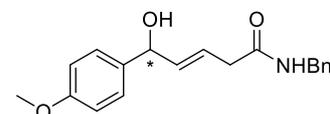
26e

A partir de **14m** (95% ee)

Etape A : 84%^a, **17d:18c** = >98:2, 3 h

Etape B : 67%^b, 94% ee, **26e:18c** = >98:2

2 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



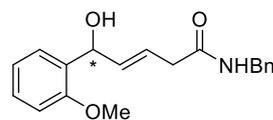
26f

A partir de **14n** (93% ee)

Etape A : 99%^a, **17j:18i** = >98:2, 3 h

Etape B : 78%^b, 93% ee, **26f:18i** = >98:2

1 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



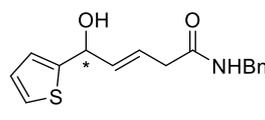
26g

A partir de **14o** (88% ee)

Etape A : 129%^a, **17k:18j** = >98:2, 3 h

Etape B : 67%^b, 87% ee, **26g:18j** = >98:2

1 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



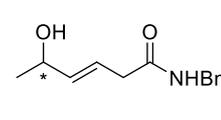
26h

A partir de **14p** (93% ee)

Etape A : 114%^a, **17e:18d** = >98:2, 24 h

Etape B : 71%^b, 90% ee, **26h:18d** = >98:2

2 h d'oxydation puis 1 h à 50 °C



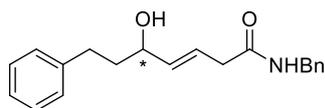
26i

A partir de **14q** (93% ee)

Etape A : 103%^a, **17l:18k** = >98:2, 3 h

Etape B : 49%^b, 87% ee, **26i:18k** = >98:2

1 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



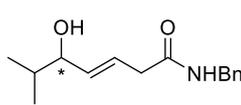
26j

A partir de **14r** (92% ee)

Etape A : 95%^a, **17m:18l** = >98:2, 24 h

Etape B : 73%^b, 91% ee, **26j:18l** = >98:2

2 h d'oxydation puis 1 h à 50 °C



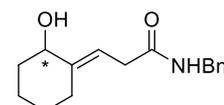
26k

A partir de **14s** (91% ee)

Etape A : 80%^a, **17f:18e** = >98:2, 3 h

Etape B : 54%^b, 94% ee, **26k:18e** = >98:2

2 h d'oxydation puis 2 h à 50 °C



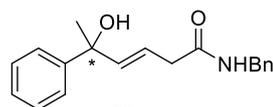
26l

A partir de **14t** (87% ee)

Etape A : 107%^a, **17g:18f** = >98:2, 4 h

Etape B : 85%^b, 84% ee, **26l:18f** = >98:2

2 h d'oxydation puis 1 h à 50 °C



26m

A partir de **14u** (93% ee)

Etape A : 100%^a, **17n:18m** = >98:2, 3 h

Etape B : 59%^b, 90% ee, **26m:18m** = >98:2

2 h d'oxydation puis 1 h à 50 °C

^aRendement brut après filtration sur silice

^bRendement déterminé sur les deux étapes

Schéma 81.

Les substrats **14q-s** possédant des groupement R aliphatiques ont ensuite été étudiés. Pour le substrat **14q** avec un méthyle (R = Me), la séquence a permis d'isoler le produit final **26i** avec un rendement de 49% avec un excès énantiomérique de 87%. Cette chute de 6% de l'excès énantiomérique peut être expliquée par une potentielle isomérisation de la double liaison de l'adduit de sulfa-Michael avant le réarrangement. En effet, cet adduit de sulfa-Michael **26i**, s'est avéré instable dans le temps. Ainsi, le substrat avec la double liaison Z pourrait également subir le réarrangement et conduire à l'autre énantiomère. Dans le cas des substrats avec R = *i*-Pr et Ph(CH₂)₂ **14r-s**, les produits de réarrangement **26j-k** ont été isolés avec des rendements respectivement de 54 et de 74%. Une nouvelle fois, les excès énantiomériques sont maintenus en comparaison avec ceux des substrats de départ (93 et 91% *ee*).

La séquence a été répétée sur les substrats **14u-v** plus encombrés. Le diène **14v** possédant une double substitution en bout de chaîne avec des groupements phényle et méthyle a subi la séquence d'amidation-réarrangement de MBE avec un rendement isolé sur 2 étapes de 59% (**26m**) et un bon excès énantiomérique de 90% (légère chute de 4%). Ce résultat est remarquable compte tenu de l'encombrement stérique de ce produit qui comporte un centre quaternaire tétrasubstitué. De même, le précurseur **14u**, possédant une double substitution en position- δ et γ (structure cyclohexyle) a permis d'obtenir le produit **26l** avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique 87%, en accord avec l'*ee* de 88% du précurseur. Il faut noter que certaines réactions d'oxydation à l'aide du *m*-CPBA ont été laissées sous agitation pendant 2 h afin d'avoir une conversion totale. Après seulement une heure de réaction, une conversion partielle était observée lors du suivi par CCM. De plus, par précaution, un chauffage à 50 °C a été effectué pendant 1 h ou 2 h lors du réarrangement de MBE pour éviter la formation d'un produit secondaire non identifié qui a été observé sur certains spectres RMN ¹H des bruts réactionnels de la version racémique.

II.5 Transformation du produit de réarrangement 26a

Afin de montrer l'utilité de alcools inédits **26a-m** que nous avons préparés, nous avons envisagé des transformations sélectives avec, pour deuxième objectif, de déterminer la configuration absolue des produits de réarrangement.

II.5.1 Réduction de la double liaison

Nous avons envisagé de transformer l'alcool insaturé **26a** en *N*-benzyl-5-hydroxy-5-phénylpentanamide correspondant par réduction de la double liaison carbone-carbone. La synthèse de ce composé a été décrite par Takacs et *al.*, en exploitant une réaction d'hydroboration énantiosélective du *N*-benzyl-5-phénylpent-4-énamide à l'aide de pinacolborane, suivie d'une réaction d'oxydation par H₂O₂ (Schéma 82).⁷⁴ L'excès énantiomérique du produit ainsi que la configuration absolue du centre hydroxylé stéréogène ont été déterminés par le biais d'une conversion en ester de Mosher correspondant et d'analyses par RMN ¹H et ¹⁹F.

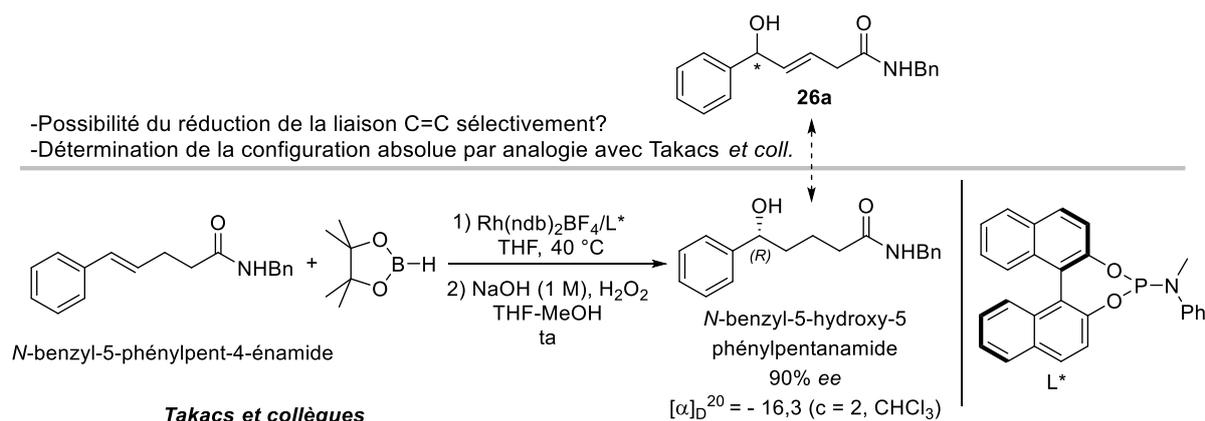


Schéma 82.

La réduction de la double liaison du substrat **26a**, pose des soucis de chimiosélectivité. La fonction amide devrait être résistante dans diverses conditions réductrices, mais elle est susceptible de complexer des métaux. La présence d'un alcool benzylique exclut *de facto* une réaction d'hydrogénation catalysée au palladium. Ces conditions réactionnelles conduiraient au clivage du motif alcool benzylique par hydrogénolyse. Le réactif diimide « HN=NH » permet de mettre en oeuvre des méthodes de réduction de la double liaison très sélectives et sans-métaux.⁷⁵ Diverses équipes ont développé des protocoles efficaces de génération de ce réactif

⁷⁴ Hoang, G. L.; Zhang, S.; Takacs, J. M. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 4838.

⁷⁵ Pasto, D. J.; Taylor, R. T. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 1991; Vol. 40, p 91.

in situ.⁷⁶ Nous nous sommes intéressés en particulier aux travaux de Carbery et Marsh qui ont décrit la réduction de différents alcènes dont certains possédant un groupement benzyle en utilisant le 2-nitrobenzènesulfonylhydrazide (NBSH) comme précurseur accessible.^{76c} En présence de K₃PO₄ dans l'acétonitrile, le 2-nitrobenzènesulfonylhydrazide (NBSH) génère du diimide par élimination *in situ* d'acide 2-nitrobenzènesulfonique (Schéma 83). Au cours de la réaction de réduction de la double liaison, le diimide est converti en diazote N₂.

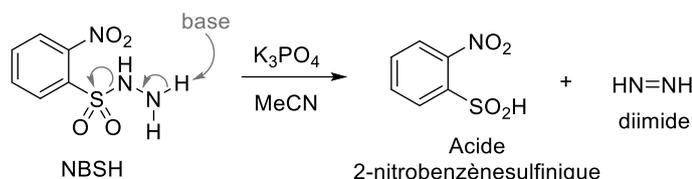


Schéma 83.

Le 2-nitrobenzènesulfonylhydrazide (NBSH) a été synthétisé en suivant un protocole décrit par Movassaghi et *al.*, utilisant le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle et l'hydrazine monohydratée comme réactifs (Schéma 84).⁷⁷ Après une agitation pendant 3 h et traitement, le NBSH a été isolé avec un rendement de 68%.

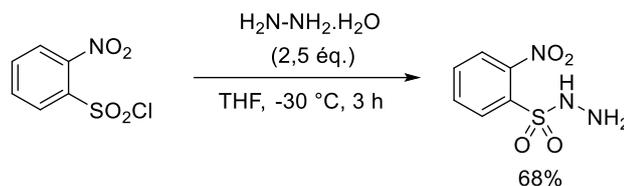


Schéma 84.

En s'inspirant de leurs travaux, et en collaboration avec Anthony Lapray, doctorant du Laboratoire, nous avons effectué la réaction de réduction de la double liaison du substrat **26a** à l'aide de NBSH en présence de K₃PO₄ (Schéma 85). Deux ajouts successifs des réactifs ont été effectués, une période de 48 h, pour assurer une conversion maximale du substrat. Durant des essais préliminaires, nous avons observé des conversions partielles avec un ajout unique de NBSH, même en excès. Une conversion partielle conduit à une purification difficile du produit **41** car les valeurs de R_f sur colonne de silice sont proches entre le substrat **26a** et le produit **41**. Dans ces conditions de réduction chimiosélective, nous avons obtenu une conversion de 94%, ce qui a permis d'isoler le produit désiré **41** avec un rendement de 74%.

⁷⁶ (a) Menges, N.; Balci, M. *Synlett* **2014**, 25, 0671. (b) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1771. (c) Marsh, B. J.; Carbery, D. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3186.

⁷⁷ Myers, A, G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7507.

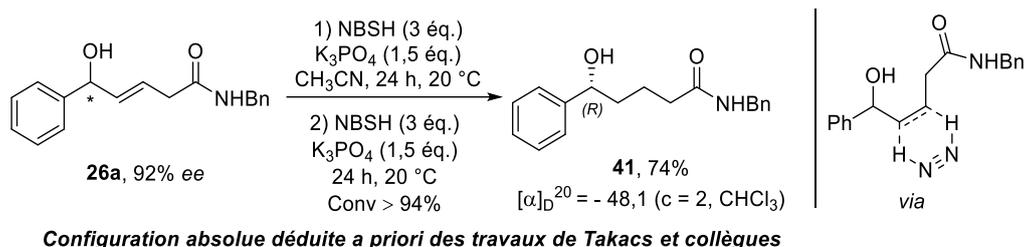


Schéma 85.

Par comparaison du pouvoir rotatoire lévogyre du produit **41** obtenu ($[\alpha]_D^{20} = -48,1$, $c = 2$ CHCl_3) avec celui aussi lévogyre décrit dans la bibliographie par Takacs *et al.* ($[\alpha]_D^{20} = -16,3$, $c = 2$ CHCl_3 , Schéma 82), nous pourrions attribuer la configuration (*R*) à l'alcool dont nous disposons.

D'un point de vue mécanistique, nous pouvons proposer un état de transition du réarrangement de MBE de notre sulfoxyde-(*S*) **23a** en accord avec l'état de l'art actuelle (Figure 8). En se basant sur la bibliographie, un réarrangement suprafacial prend en général place positionnant le groupement phényle en position *pseudo*-équatorial, *via* un état de transition *transoïde* à 5 chaînons. Malheureusement, ce raisonnement mène au produit **26a** de configuration absolue (*S*), ce qui n'est pas en accord avec la configuration absolue déterminée précédemment. Ceci peut s'expliquer 1) soit car nous aurions un cas unique de réarrangement de MBE antarafacial, 2) soit car nous nous serions trompés sur la détermination de la configuration absolue de notre sulfure, malgré la convergence de nos données, 3) soit car il y aurait une erreur dans la publication de Takacs *et al.*

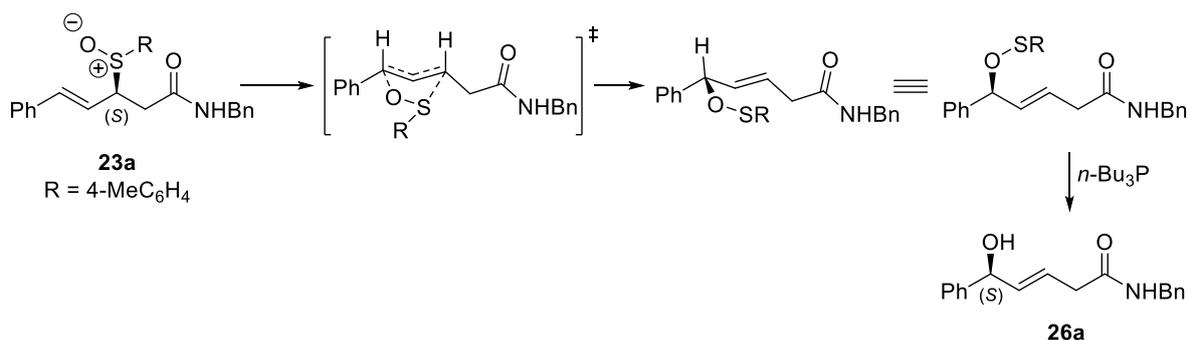


Figure 8.

Nous avons aussi tenté de réduire la double liaison du substrat **26e** dont le produit correspondant **42** est décrit dans la même publication avec, contrairement au produit **26a**, la description d'une séparation en CLHP sur phase stationnaire chirale (colonne chiralpak IC, 60% *n*-pentane, 40% *i*-PrOH) (Schéma 86). Cette réaction nous a permis d'obtenir le produit **42**

avec un rendement de 49% (conversion de 93%) avec deux ajouts successifs des réactifs (NBSH + K₃PO₄). Malheureusement, nous n'avons pas réussi à reproduire les conditions de séparation sur CLHP chirale décrites par les auteurs. Cet échec nous a conduit à nous interroger sur la fiabilité et la véracité des résultats de cette publication de référence.

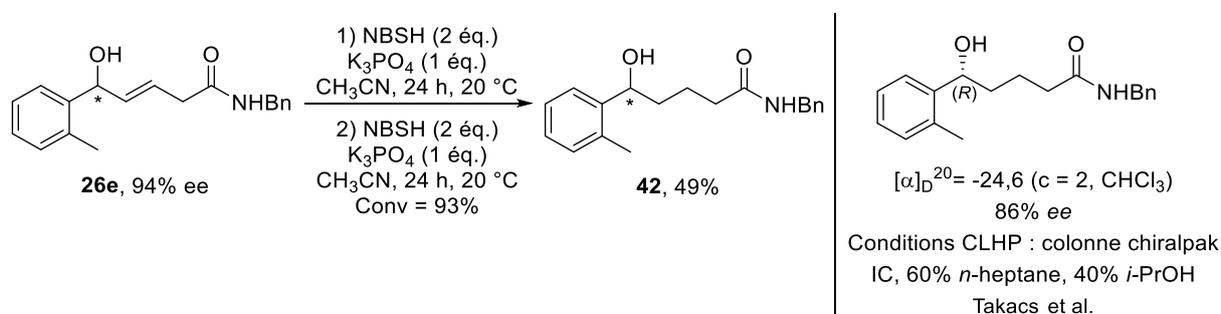


Schéma 86.

II.5.2 Réaction d'époxydation

Nous avons ensuite cherché à exploiter la double liaison qui est dans une position non-conjuguée inédite (Schéma 87). Le substrat **26a** a été engagé dans des conditions classiques d'époxydation d'alcènes à l'aide de *m*-CPBA à -78 °C pendant 1 h, puis le mélange réactionnel a été laissé sous agitation durant 23 h à 20 °C, en s'inspirant des travaux de De la Pradilla.⁷⁸ La réaction a conduit à un bon rendement de 92% en époxydes correspondants **43**, sans avoir besoin d'une purification. Toutefois, un faible rapport diastéréoisomérique a été déterminé (*syn:anti* = 68:32). Cela est surprenant car la réaction d'époxydation des alcools allyliques chiraux est en général hautement diastéréosélective. Afin de simplifier les discussions suivantes, nous avons arbitrairement dessiné un alcool de configuration (*S*) bien que nous ne connaissions pas la configuration absolue de ce dernier.

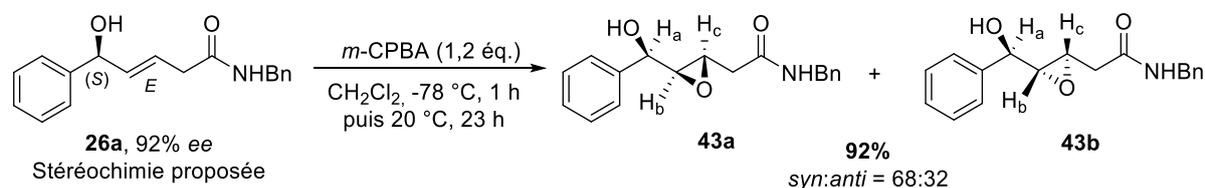


Schéma 87.

La réaction a conduit exclusivement aux époxydes diastéréoisomères **43a** et **43b** « *trans* » (et confirmant ainsi la géométrie *E* du substrat **26a**). Cette conclusion provient de la comparaison des constantes de couplage ³J_{Hb-Hc} des époxydes **43a** et **43b** (2,2 Hz) avec celles

⁷⁸ Colomer, I.; Ureña, M.; Viso, A.; De la Pradilla, R. F. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4620.

des époxydes similaires **A** (*trans*, $^3J_{Hb-Hc} = 2,4$ Hz) et **B** (*cis*, $^3J_{Hb-Hc} = 4,3$ Hz) décrits dans la bibliographie par Xiao et *al* (Figure 9).⁷⁹

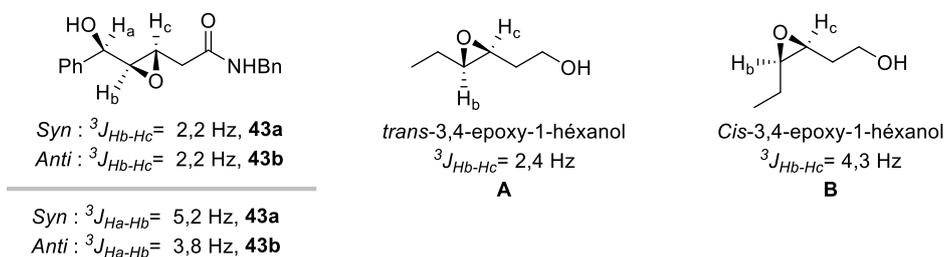


Figure 9.

Afin d'identifier le diastéréoisomère majoritaire obtenu lors de la réaction d'époxydation (cf. Schéma 87), nous nous sommes basés sur les travaux de Baba et *al*.⁸⁰ Les auteurs ont effectué une réduction diastéréosélective de la 1,3-diphényl-2,3-époxypropan-1-one en utilisant deux agents réducteurs différents (Schéma 88). Chaque condition a conduit à un diastéréoisomère majoritaire différent, noté « *anti* » **C** ou « *syn* » **D**. Pour le diastéréoisomère *anti*, une constante de couplage $^3J_{Ha-Hb}$ faible, de l'ordre de 2-3 Hz, a été mesurée. Pour le diastéréoisomère *syn*, une valeur plus élevée est indiquée (4-5 Hz).

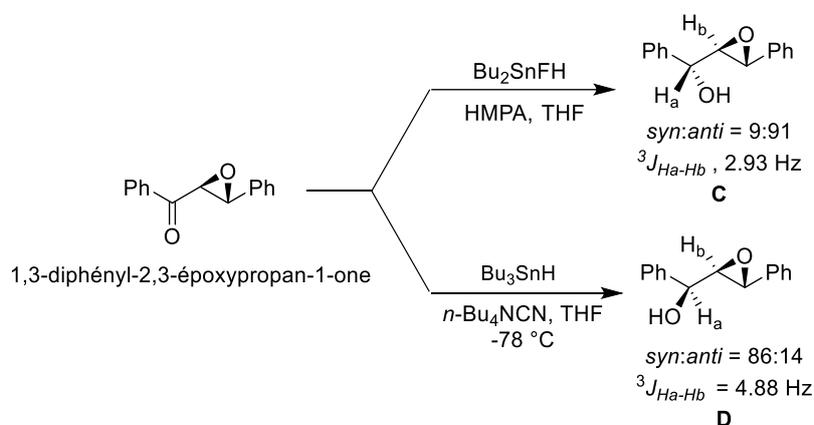


Schéma 88.

Le calcul des constantes de couplage $^3J_{Ha-Hb}$ sur le spectre RMN ^1H du produit brut de la réaction d'époxydation effectuée sur le composé **26a** donne une valeur de 5,2 Hz pour $^3J_{Ha-Hb}$, qui correspondrait au diastéréoisomère majoritaire « *syn* » **43a**. Le diastéréoisomère minoritaire « *anti* » **43b** possède quant à lui $^3J_{Ha-Hb}$ de 3.8 Hz et donc plus faible (cf. Figure 9).

⁷⁹ Treadwell, E. M.; Yan, Z.; Xiao, X. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94*, 640.

⁸⁰ Kawakami, T.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 82.

Les réactions d'époxydation d'alcools allyliques chiraux sont en général diastéréosélectives en accord avec l'état de transition ci-dessous. En effet, la liaison hydrogène formée avec l'alcool dans l'état de transition doit diriger le *m*-CPBA sur la même face que le groupement hydroxyle OH (Figure 10), avec une hypothèse d'un alcool (*S*), dans une conformation minimisant les répulsions allyliques-1,3 (entre H_a et H_c). Cet état de transition est en accord avec la stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire obtenu **43a**. Dans notre cas, nous pouvons imaginer une compétition avec une possible liaison hydrogène de l'atome d'azote non stéréogène. Cette interaction compétitive ne peut donc pas induire de stéréosélectivité et conduirait, *in fine*, à faire chuter la diastéréosélectivité globale de la réaction.

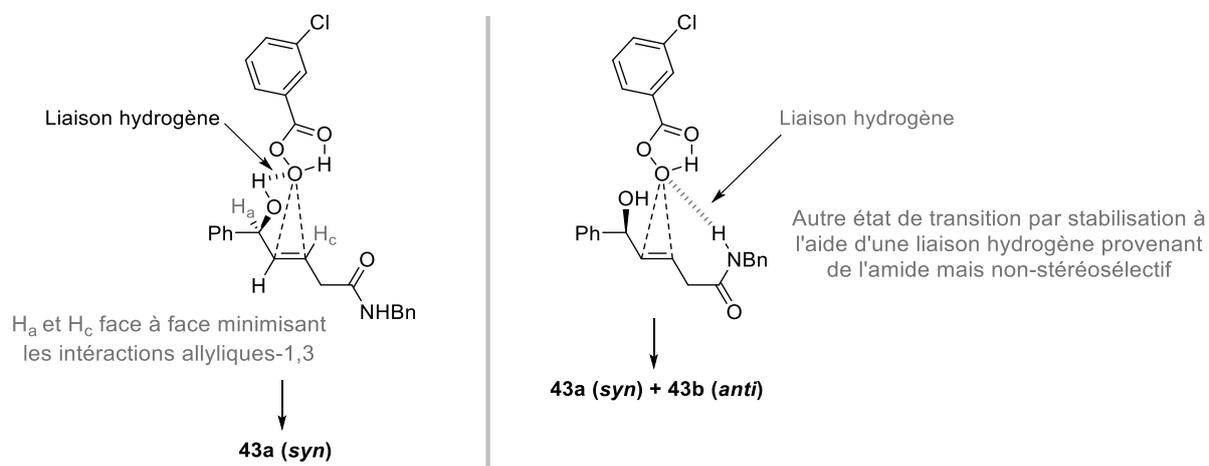


Figure 10.

Pour conclure sur cette partie concernant la transformation du produit **26a**, bien qu'il ait été possible soit 1) de réduire la double liaison du produit **26a** pour former le composé **42**, ou 2) d'époxyder cette double liaison pour conduire au composé **43**, il nous faut résoudre le problème d'attribution de la configuration absolue du composé de départ **26a**. Ce travail est actuellement en cours au laboratoire.

Chapitre III. Conclusion et perspectives

Durant mes trois années de thèse, nous nous sommes focalisés sur le développement d'une nouvelle méthodologie d'addition-1,6 formelle (addition en position-*gamma*), organocatalytique et énantiosélective, sur des accepteurs de Michael vinylogues. Nous avons exploité une réaction de sulfa-Michael d'addition-1,4 de thiols en position-*beta*, hautement énantiosélective, qui nous a permis ensuite, par le biais du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (réarrangement sigmatropique [2,3] d'un sulfoxyde allylique en ester sulfénique allylique correspondant), d'introduire un groupement hydroxyle en position-*gamma* avec un bon transfert de chiralité-1,3. (Schéma 89).

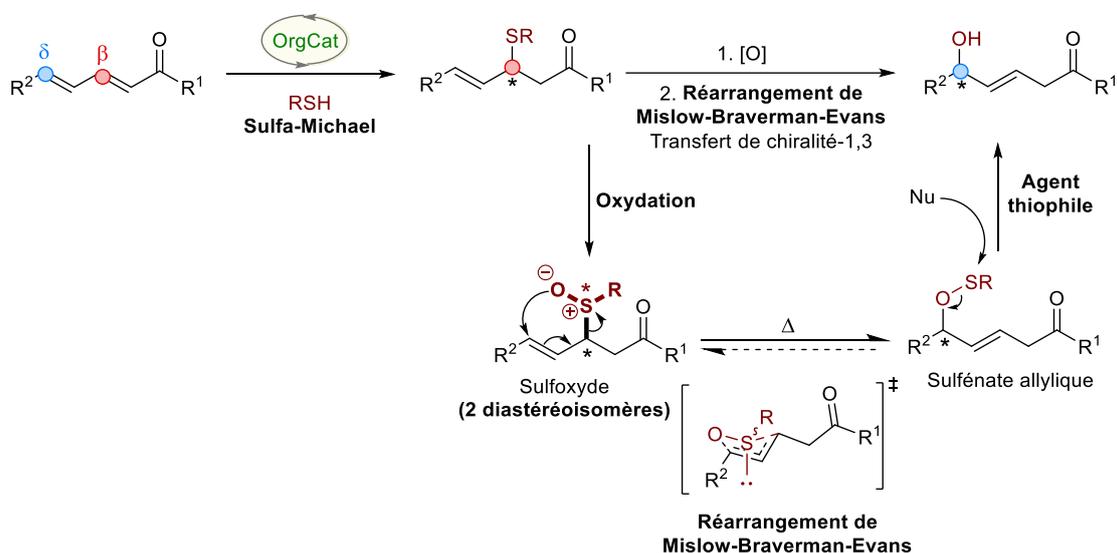


Schéma 89.

Dans une étude préliminaire, la version racémique de la réaction de sulfa-Michael sur la (2*E*,4*E*)-1,5-diphénylpenta-2,4-diène-1-one **1** a permis d'isoler les sulfures cibles **2a-b** avec de bons rendements (83-85%, Schéma 90a). Cependant, lors de l'oxydation du centre sulfuré de ces adduits, afin d'accéder aux sulfoxydes correspondants **3a-b** précurseurs du réarrangement, un processus concurrentiel d'élimination-1,2 d'acide sulfénique (RSOH) a été observé (Schéma 90b). Nous nous sommes alors orientés vers la réduction préalable de la fonction carbonyle en alcool secondaire **4** (exemple du substrat **2b** pour R = 4-(MeO)-C₆H₄). Dans ce cas, les sulfoxydes correspondants **4b** (mélange de diastéréoisomères) se sont révélés stables. Ce résultat a permis de valider que le processus subséquent d'oxydation-réarrangement sigmatropique [2,3] pouvait être initié et conduire au 1,5-diol envisagé. Par

ailleurs, nous avons déduit que la présence d'une fonction cétone avait le désavantage de favoriser l'élimination-1,2.

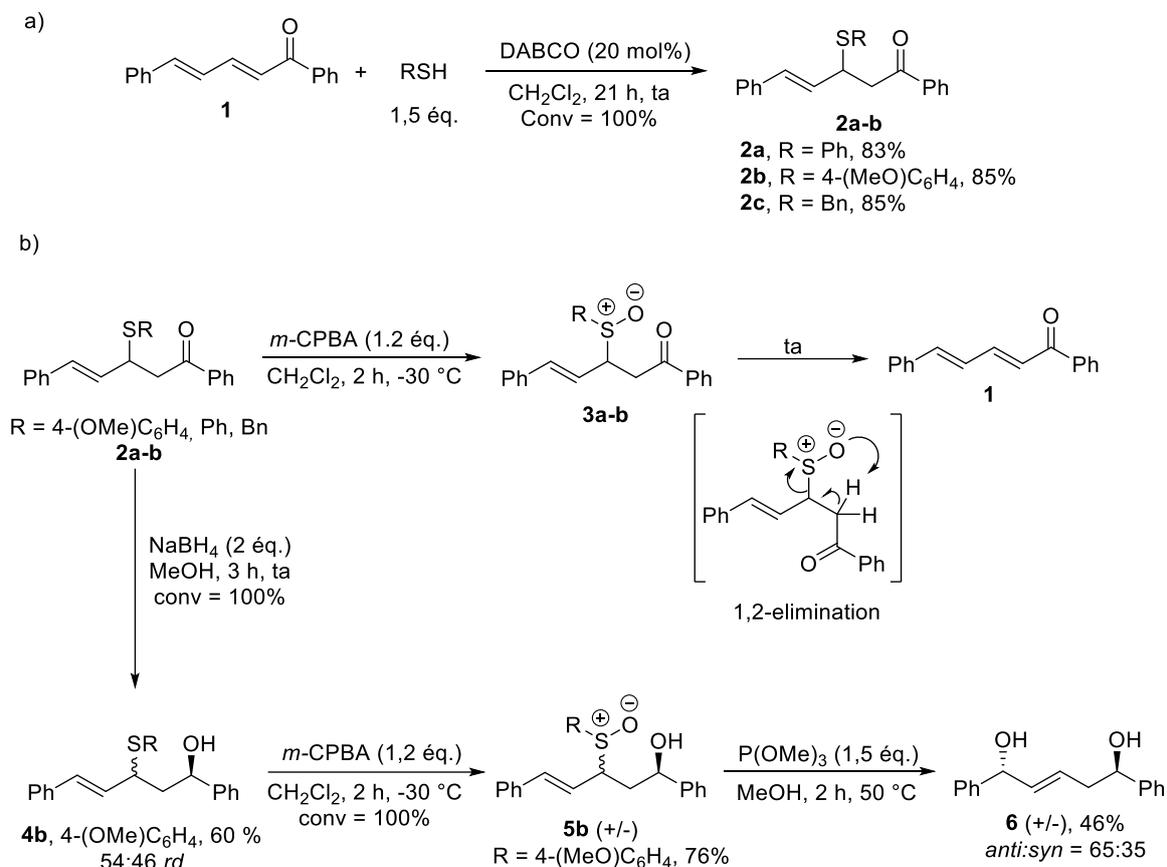


Schéma 90.

Nous nous sommes ensuite dirigés vers la modification de caractère électronique de l'accepteur de Michael vinylogue avec la synthèse d'un dérivé d'oxazolidinone, d'acrylate vinylogue d'éthyle et de trifluoroéthanol. Malheureusement, la réaction de sulfa-Michael sur ces substrats a conduit à des produits instables. Nous avons également synthétisé et effectué la réaction de sulfa-Michael énantiosélective, en présence du catalyseur bifonctionnel de Takemoto **(R,R)-TUC I**, sur l'acrylate vinylogue d'hexafluoro *iso*-propanol (HFIP) **12a** conduisant au produit **14b** avec un bon rendement de 82% et un excès énantiomérique satisfaisant de 94% (Schéma 91).

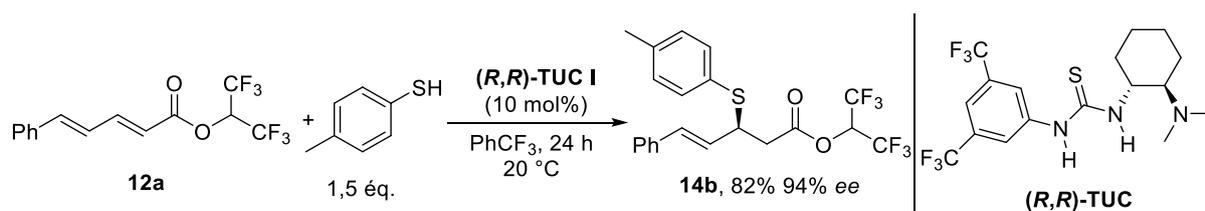


Schéma 91.

Malheureusement, après oxydation de cet adduit **14b**, le processus élimination-1,2 a de nouveau été observé (Schéma 92).

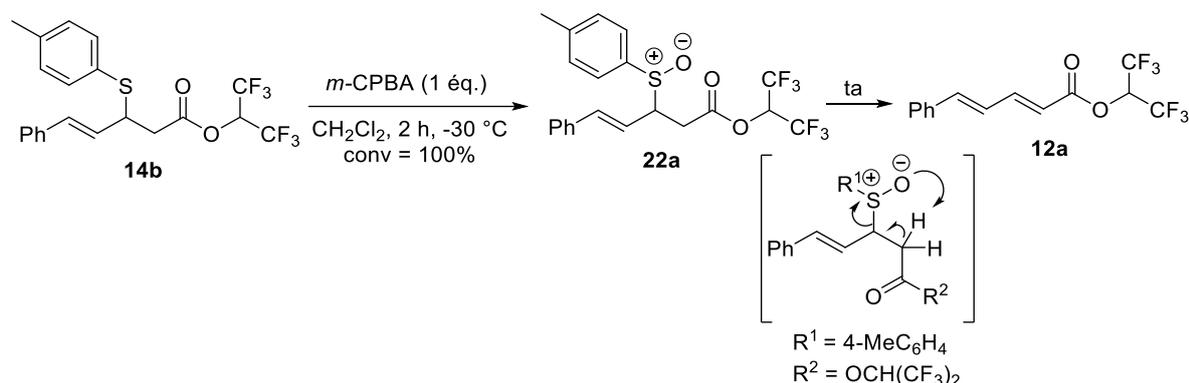


Schéma 92.

Par la suite, nous sommes parvenus à montrer que le sulfoxyde **23a** issu du précurseur **17a**, possédant une fonction amide moins électroattractrice, était plus stable. Le réarrangement de MBE a lieu d'une manière efficace dans le méthanol, en présence de tributylphosphine *n*-Bu₃P. Il a ainsi été possible d'obtenir le produit d'addition-1,6 formelle **26a** avec un excès énantiomérique de 92% et un rendement isolé de 71% sur 2 étapes (Schéma 93).

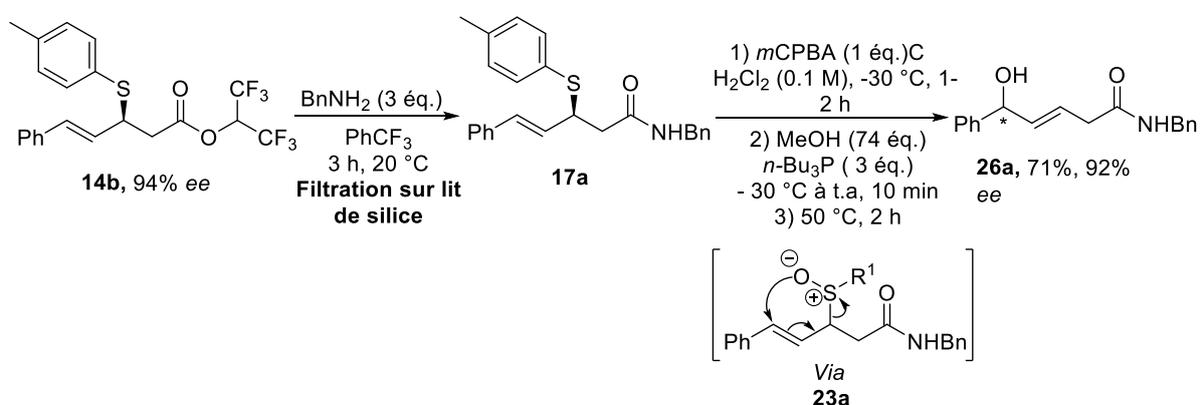


Schéma 93.

Avec ces résultats encourageants, nous avons ensuite étendu avec succès la réaction de sulfa-Michael énantiosélective, grâce au catalyseur **(R,R)-TUC I**, sur un panel d'acrylates vinylogues **12a-m** (13 exemples). Les produits d'addition-1,4 ont été obtenus de manière hautement régio- et énantiosélective (jusqu'à 95% ee), avec des rendements allant de moyens à bons (53–82%, Schéma 94).

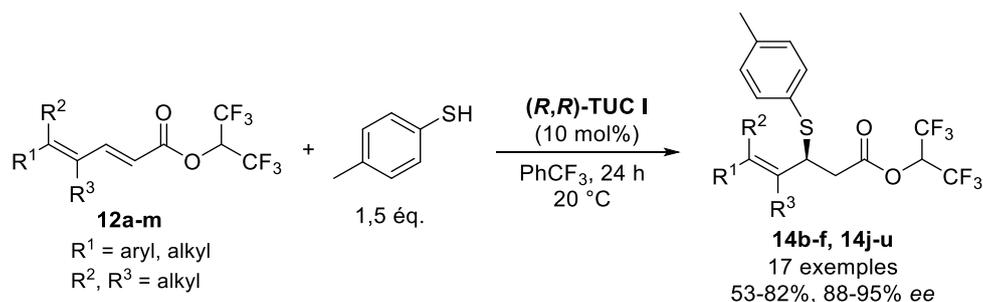


Schéma 94.

La séquence précédemment développée d'amidation puis oxydation-réarrangement de MBE a été ensuite appliquée aux adduits de sulfa-Michael de HFIP **14b**, **14j-u** (Schéma 95). Nous avons ainsi accédé aux produits **26a-m** avec des rendements compris entre 43 et 86%. Dans la majorité des cas, il y a conservation de l'excès énantiomérique des substrats de départ **14b**, **14j-u** (86-94% ee).

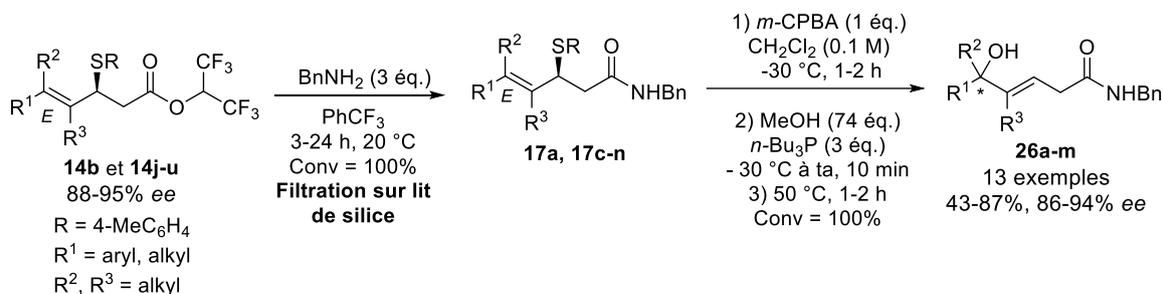


Schéma 95.

Deux transformations du produit **26a** ont également été réalisées avec succès (Schéma 96). Dans un premier temps, nous avons effectué une réduction chimiosélective de la double liaison carbone-carbone à l'aide de diimide pour obtenir le composé **41** avec un bon rendement de 74% (Schéma 94a). Une réaction d'époxydation a aussi été mise au point pour conduire au produit **43** avec un très bon rendement de 92% et une diastéréosélectivité modérée (ratio 68:32).

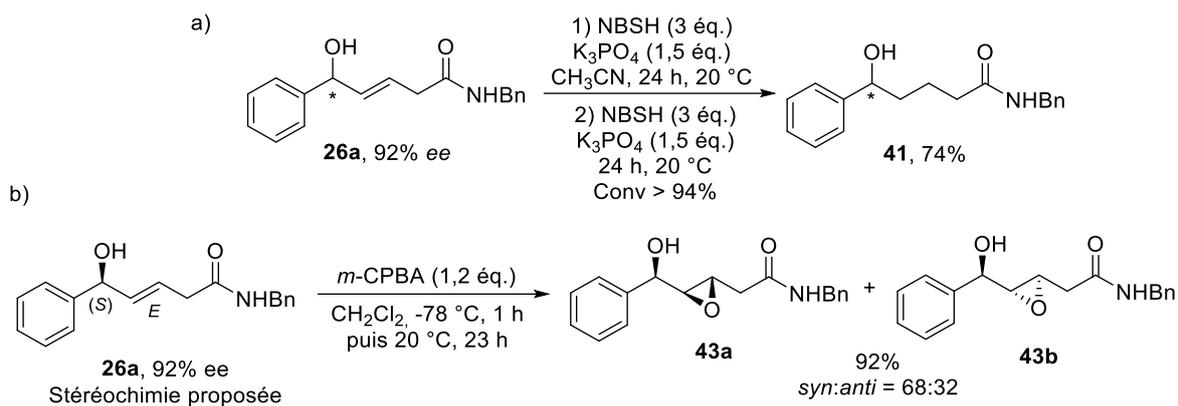


Schéma 96.

Dans la continuité de notre projet, nous envisageons d'effectuer des réactions d'addition-1,6 formelles de type aza-Michael en exploitant un réarrangement d'aza-Mislow-Braverman-Evans (aza-MBE), sur la base des travaux de Julia et Lorne.⁸¹ En effet, l'action de la chloramine-T sur les adduits de sulfa-Michael énantiométriques ($R^2 = \text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ ou NHBn) pourrait conduire à des *N*-tosylsulfimides (Schéma 97). Ces intermédiaires sont susceptibles d'évoluer *in situ* selon un réarrangement sigmatropique [2,3] avec un transfert de chiralité-1,3. Enfin, une désulfénylation pourrait être effectuée par l'action de l'agent thiophile *n*-Bu₃P dans le méthanol à 50 °C et conduire globalement à l'introduction d'un groupement NHTs en position *gamma*.

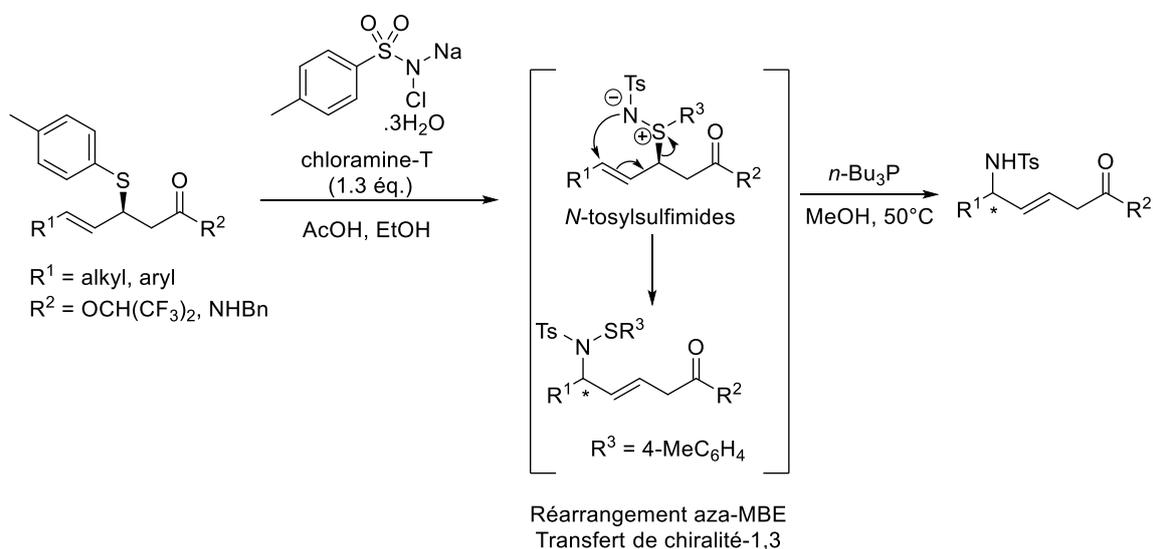


Schéma 97.

⁸¹ Lorne, R.; Julia, S. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 317.

En s'inspirant des travaux de De la Pradilla et *al.*,⁸² un réarrangement de type carba-MBE pourrait aussi être initié afin d'introduire un substituant carboné en position δ . En effet, un yltre de sulfonium devrait être formé, en traitant les adduits de sulfa-Michael ($R^2 = \text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ ou NHBn) par la combinaison $\text{ZnEt}_2/\text{CH}_2\text{I}_2$ dans du toluène oxygéné. Un réarrangement sigmatropique [2,3] subséquent ferait intervenir la double liaison carbone-carbone adjacente (Schéma 98).

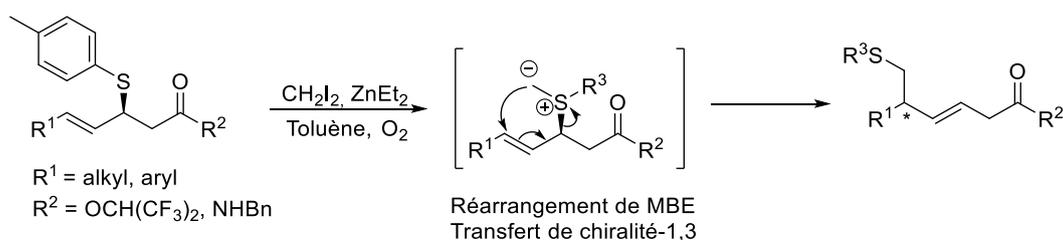


Schéma 98.

Étendre la méthodologie que nous avons menée à partir de sulfoxydes pour effectuer ensuite des additions-1,6 formelles de type aza et carba-Michael, avec un bon transfert de chiralité, nous permettrait d'attester du caractère général de cette stratégie de synthèse originale.

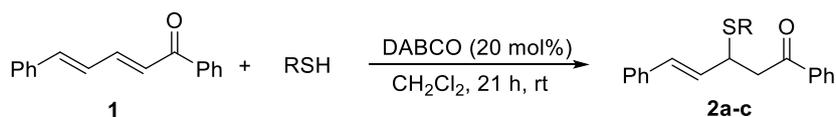
⁸² Velado, M.; De la Pradilla, R. F.; Viso, A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 202.

Chapitre IV. Partie expérimentale

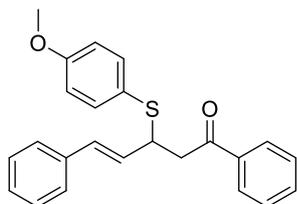
IV.1 General information

Reactions were carried out under inert atmosphere of argon or nitrogen. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals were commercially available and used without further purification. THF, toluene and CH₂Cl₂ were dried over MBRAUN MB SPS-800 apparatus. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F₂₅₄ precoated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV/visible light ($\lambda = 254$ nm) and phosphomolybdic acid staining. Chromatography purifications of compounds were achieved with 60 silica gel (40-63 μ m). Melting points were measured on a WME Köfler hot-stage (Stuart SMP3) and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on PerkinElmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Data are reported in cm⁻¹. Optical rotations were determined with a PerkinElmer 341 micropolarimeter with a 10 cm cell. Specific rotations were reported in deg.cm².g⁻¹ and concentrations in g per 100 mL. ¹H NMR spectra (300 MHz), ¹⁹F spectra (282 MHz) and ¹³C NMR spectra (75 MHz) were recorded on Bruker Advance300. Data appear in the following order: chemical shift in ppm (calibrated to the internal solvent signal for ¹H and ¹³C), multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, quint: quintuplet, sept: septuplet, oct: octuplet, m: multiplet, br: broad and combinations thereof) and coupling constant *J* in Hertz. Accurate Mass measurements (HRMS) were performed by the Mass Spectrometry Laboratory of the University of Rouen using a Waters LCT Premier XE mass spectrometer or a JEOL AccuTOF 4G mass spectrometer. Atmospheric Pressure Ionisation (API), ElectroSpray Ionisation (ESI) of Chemical Ionisation (CI) were used. HPLC analyses were performed using a Daicel Chiralpak® column (250 mm x 4.6 mm) on a ThermoFisher Scientific Dionex Ultimate 3000 apparatus with UV-Visible diode array detector.

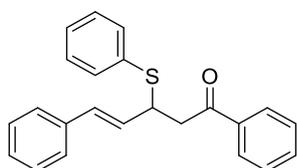
IV.2 Organocatalytic sulfa-Michael reaction on (2*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one



General procedure A. Compound **2** was synthesized according to the procedure developed by Boratynski et al.⁸³ To a solution of (2*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one **1** (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.2 M) were added the corresponding thiol (1.5 equiv) and DABCO (20 mol%) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 hours and filtered on a short pad of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with *n*-pentane to yield the desired sulfanyl ketone **2** as a solid. No further purification is required.



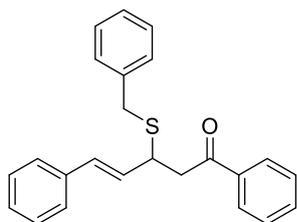
(2*E*,4*E*)-1,5-diphenyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)pent-4-en-1-one 2a. Following general procedure **A**, a solution of (2*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one **1** (1.23 g, 5.25 mmol), 4-methoxythiophenol (R = 4-(MeO)C₆H₄, 5.2 mL, 7.8 mmol) and DABCO (11 mg, 0.1 mmol) in dichloromethane (27 mL) was stirred at room temperature for 21 hours. The title compound **2a** was obtained as a yellow solid (1.68 g, 86%). mp = 81–83 °C. IR (neat) ν_{max} = 3024, 2841, 1683, 1590, 1491, 1447, 1411 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.95–7.92 (m, 2H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.50–7.39 (m, 4H), 7.28–7.20 (m, 5H), 6.85–6.79 (m, 2H), 6.24–6.11 (m, 2H), 4.35–4.29 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 16.7, 7.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 197.2 (C), 160.1 (C), 137.04 (CH), 136.97 (C), 136.8 (C), 133.4 (CH), 131.3 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 123.8 (C), 114.5 (CH), 55.4 (CH₃), 48.1 (CH), 43.2 (CH₂). HRMS (APCI⁺): calculated for C₂₄H₂₃O₂S [(M+H)⁺]: 375.1413; found : 375.1418.



(2*E*,4*E*)-1,5-diphenyl-3-(phenylsulfanyl)pent-4-en-1-one 2b. Following general procedure **A**, a solution of (2*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one **1** (2 g, 8.5 mmol), thiophenol (R = Ph, 1.32 mL, 12.8 mmol) and DABCO (19 mg, 1.7 mmol) in dichloromethane (0.2 M, 43 ml) was stirred at room temperature for 21 hours. The title compound **2b** was obtained as a yellow

⁸³ Kowalczyk, R.; Boratynski, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1289.

solid (2.44 g, 83%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.96–7.92 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 4H), 7.33–7.17 (m, 7H), 6.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 15.8, 8.2$ Hz, 1H), 4.52–4.45 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 16.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 16.9, 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 197.8 (C), 136.9 (C), 136.7 (C), 133.8 (CH), 133.4 (CH), 131.6 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 47.1 (CH), 43.4 (CH_2). Spectral data were in accordance with the published ones.⁸³



(2E,4E)-1,5-diphenyl-3-(benzylsulfanyl)pent-4-en-1-one 2c. Following general procedure A, a solution of (2E,4E)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one **1** (1 equiv, 2 g, 8.5 mmol), benzylmercaptan (R = Bn, 1.51 mL, 12.8 mmol) and DABCO (19 mg, 1.7 mmol) in 43 mL of dichloromethane was stirred at room temperature for 21 hours. The title compound **2c** was obtained as a yellow solid (2.60 g, 85%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.91–7.88 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.38–7.20 (m, 10 H), 6.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.06–3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.32 (dd, $J = 16.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 16.7, 6.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 196.9 (C), 138.2 (C), 136.9 (C), 136.6 (C), 133.4 (CH), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.76 (CH), 128.68 (CH), 128.66 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 43.4 (CH_2), 43.0 (CH), 35.6 (CH_2). Spectral data were in accordance with the published ones.⁸³

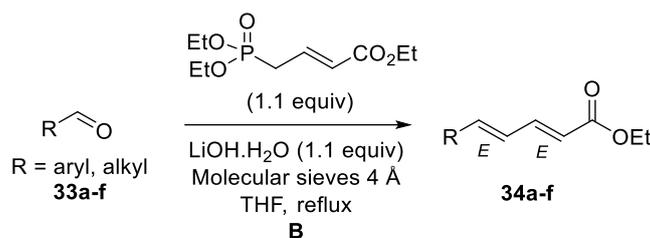
IV.3 Organocatalytic sulfa-Michael reaction on hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters

IV.3.1 Synthesis of starting materials ($\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated acids)

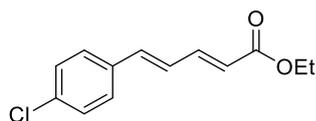
Starting Materials were synthesized through Wittig-Horner-Wadsworth reaction from aldehydes (procedure B) or cinnamaldehyde derivatives (procedure C).

IV.3.1.1 Synthesis of vinylogous ethyl acrylate derivatives

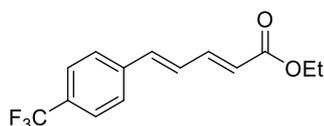
General Procedure B for the preparation of vinylogous acrylate ester derivatives from aldehydes.



Ethyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters **34a-f** were synthesized according to the procedure developed by Walters *et al.*⁸⁴ A suspension of the appropriate aldehyde **33a-f** (1 equiv), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.1 equiv, 92% of purity), LiOH.H₂O (1.1 equiv), and activated 4 Å molecular sieves in dry THF (0.2 M *versus* aldehyde) was heated at reflux under a nitrogen atmosphere. After the reaction was completed (followed by TLC), the crude reaction mixture was filtered through a short plug of silica gel by means of ether as solvent. The filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was purified by column chromatography on silica gel.



Ethyl (2E,4E)-5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoate 34a. Following general procedure **B**, a suspension of 4-chlorobenzaldehyde **33a** (R = 4-ClC₆H₄, 1 g, 7.11 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.89 mL, 7.83 mmol), LiOH.H₂O (328 mg, 7.83 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (35.6 mL) was stirred at reflux for 6 hours. The title compound **34a** was obtained as a white solid (1.26 g, 75%) after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9/1–8/2). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.46–7.29 (m, 5H), 6.89–6.77 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁸⁵

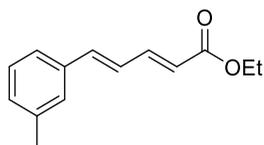


Ethyl (2E,4E)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-pentadienoate 34b. Following general procedure **B**, a suspension of 4-trifluoromethylbenzaldehyde **33b** (R = 4-(CF₃)C₆H₄, 0.78 mL, 5.74 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.52 mL, 6.32 mmol), LiOH.H₂O (265 mg, 6.32 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (29 mL) was stirred at reflux for 24

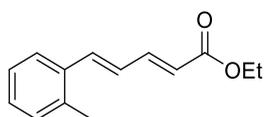
⁸⁴ Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Clement, F.; Walters, C. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 6757.

⁸⁵ Huang, Y.; Shen, Y.; Zheng, J.; Zhang, S. *Synthesis* **1985**, *1*, 57.

hours. The title compound **34b** was obtained as a white solid (693 mg, 45%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9/1–8/2). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.62–7.53 (m, 4H), 7.44 (ddd, *J* = 10.3, 7.8, 2.4 Hz, 2H), 6.99–6.87 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz; CDCl₃) δ_F -62.7 (s, 3F). Spectral data were in accordance with the published ones.⁸⁶



Ethyl (2E,4E)-5-(3-methylphenyl)penta-2,4-dienoate 34c. Following general procedure **B**, a suspension of 3-methylbenzaldehyde **33c** (R = 3-MeC₆H₄, 0.69 ml, 5.83 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.55 mL, 6.41 mmol), LiOH·H₂O (269 mg, 6.41 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (29 mL) was stirred at reflux for 24 hours. The title compound **34c** was obtained as a colorless oil (750 mg, 60%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5–9/1). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.38–7.30 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 3H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.83–6.70 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Remark: this compound has been previously synthesized, but the NMR analyses were not described.⁸⁷

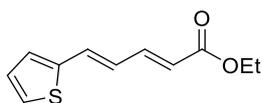


Ethyl (2E,4E)-5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoate 34d. Following general procedure **B**, a suspension of 2-methylbenzaldehyde **33d** (R = 2-MeC₆H₄, 0.48 ml, 4.16 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.51 mL, 6.24 mmol), LiOH·H₂O (262 mg, 6.24 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (41.6 mL) was stirred at reflux for 24 hours. The title compound **34d** was obtained as a colorless oil (640 mg, 71%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9,7/0.3–9/1). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.56–7.44 (m, 2H), 7.24–7.13 (m, 4H), 6.88 (ddd, *J* = 15.3, 11.1, 0.6 Hz, 1H), 6.0 (dt, *J* = 15.3, 0.6 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Remark: this compound has been previously synthesized and used as a precursor, but the NMR analyses were not described.⁸⁸

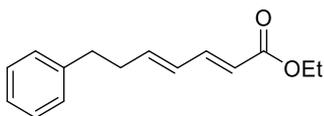
⁸⁶Magrioti, V.; Nikolaou, A.; Smyrniotou, A.; Shah, I.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5823.

⁸⁷Tomazic, A.; Ghera, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4352.

⁸⁸Wang, L.; Wang, L.; Li, M.; Chong, Q.; Meng, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12755.



Ethyl (2E,4E)-5-(2-thienyl)penta-2,4-dienoate 34e. Following general procedure **B**, a suspension of 2-thiophenecarboxaldehyde **33e** (R = 2-thienyl, 0.83 mL, 8.92 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (2.37 mL, 9.81 mmol), LiOH.H₂O (412 mg, 9.81 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (44.6 mL) was stirred at reflux for 9 hours. The title compound **34e** was obtained as a brown oil (949 mg, 51%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5–9/1). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.38 (ddd, *J* = 15.2, 11.2, 0.7 Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H), 5.95 (dt, *J* = 15.3, 0.8 Hz, 1H), 4.22 (qd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Remark: 8% of starting 2-thiophenecarboxaldehyde was present on the ¹H NMR spectrum. Spectral data were in accordance with the published ones.⁸⁹

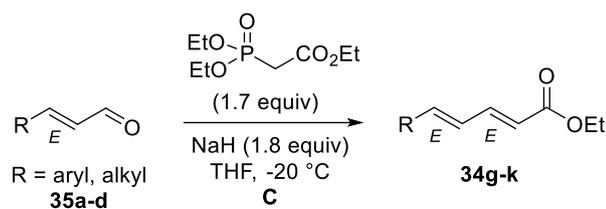


Ethyl (2E,4E)-7-phenylhepta-2,4-dienoate 34f. Following general procedure **B**, a suspension of dihydrocinnamaldehyde **33f** (R = Ph(CH₂)₂, 0.98 mL, 7.45 mmol), triethyl 4-phosphonocrotonate (1.98 mL, 8.2 mmol), LiOH.H₂O (344 mg, 8.2 mmol), and activated 4 Å molecular sieves (10 g) in THF (37 mL) was stirred at reflux for 24 hours. The title compound **34f** was obtained as a colorless oil (481 mg, 28%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.32–7.16 (m, 6H), 6.24–6.09 (m, 2H), 5.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78–2.73 (m, 2H), 2.53–2.46 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Remark: the compound has been previously synthesized and used as a precursor, but the NMR analyses were not described.⁹⁰

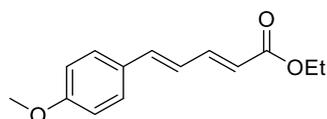
General Procedure C for the preparation of vinylogous acrylate ester derivatives from *trans*-cinnamaldehydes derivatives.

⁸⁹Yamano, Y.; Fujita, Y.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Ito, M.; Wada, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1365.

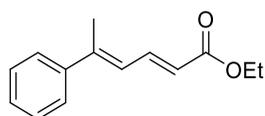
⁹⁰Kaise, H.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 727.



Ethyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters **34g-k** were synthesized according to the procedure developed by Brückner and Walleser.⁹¹ NaH (1.8 equiv, 60% dispersion in mineral oil) was suspended in dry THF (1.07 M *versus* cinnamaldehydes) and cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Triethyl phosphonoacetate (1.7 equiv) was added over a period of 30 min. The mixture was then stirred for 30 min at this temperature, *trans*-cinnamaldehyde **35a-d** (1 equiv.) was added slowly and the mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction was completed (followed by TLC), the mixture was then quenched cautiously with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (MTBE). The combined organic phases were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under vacuum, the residue was purified by column chromatography on silica gel.



Ethyl (2*E*,4*E*)-5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate 34g. Following general procedure **C**, a suspension of 4-methoxycinnamaldehyde **35a** ($\text{R} = 4\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, 1 g, 6.16 mmol), triethyl phosphonoacetate (2.08 mL, 10.48 mmol) and NaH (444 mg, 11.09 mmol) in THF (5.8 mL) was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 hours. The title compound **34g** was obtained as a white solid (1.18 g, 83%), after purification by silica gel chromatography (EP/AcOEt = 8/2). ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.48–7.38 (m, 2H), 6.91–6.86 (m, 3H), 6.74 (ddd, $J = 15.3, 10.4, 0.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹²



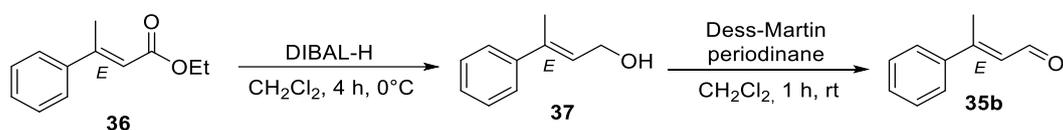
Ethyl (2*E*,4*E*)-5-phenylhexa-2,4-dienoate 34h. Following general procedure **B**, a suspension of 3-phenylbut-2-enal **35b** (469 mg, 3.39 mmol), triethyl phosphonoacetate (1.14 mL, 5.76

⁹¹ Walleser, P.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4802.

⁹² Gargiulo, D.; Ikemoto, N.; Odingo, J.; Bozhkova, N.; Iwashita, T.; Berova, N.; NakanishiK. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3760.

mmol) and NaH (244 mg, 6.1 mmol) in THF (3.2 mL) was stirred at -20 °C for 5 hours. The title compound **34h** was obtained as a colorless oil (343 mg, 47%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5–9/1). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.75 (dd, *J* = 15.1, 11.7 Hz, 2H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 3H), 6.60–6.55 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). Remark: the compound has been previously synthesized and used as a precursor, but the NMR analyses were not described.⁹³

3-phenylbut-2-enal **35b** was previously synthesized in two steps from ethyl (*E*)-3-phenylbut-2-enoate **36** *via* a reduction of the ester to the alcohol **37**, followed by oxidation to the corresponding aldehyde.⁹⁴

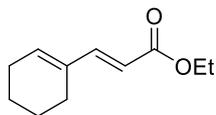


(2E)-3-phenyl-but-2-enal 35b. To ethyl (*E*)-3-phenylbut-2-enoate (1 equiv, 1.92 mL, 10.51 mmol) diluted with CH₂Cl₂ (44 mL) and cooled to 0 °C under inert atmosphere was added DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂, 2.3 equiv, 24.2 mL, 24.2 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours (followed by TLC). The mixture was placed in a conical flask and a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid was added at 0 °C (ice/water bath) until no more bubbling can be seen. The resulting gel was treated with a saturated solution of Rochelle salt and stirred for 16 hours until the mixture became liquid. The mixture was then separated, and the organic layer extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and then with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was then concentrated *in vacuo* to give the resulting alcohol (1.38 g, 88% crude yield). The crude alcohol (1.01 g, 6.83 mmol) was diluted with CH₂Cl₂ (11.4 mL, 0.6 M) and Dess-Martin periodinane (1.22 equiv, 3.53 g, 8.33 mmol) was added. After stirring at room temperature for 1 hour (followed by TLC), the solvent was removed, and the residue was filtered through celite and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained as a yellow oil (496 mg, 50%), after purification by silica gel chromatography (EP/AcOEt = 9.5/0.5). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 10.2 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 3H),

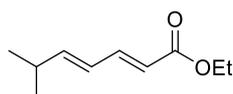
⁹³ Kerr, R. G.; Brophy, S.; Derksen, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4804.

⁹⁴(a) Carlet, F.; Bertarini, G.; Brogгинi, G.; Pradal, A.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2162. (b) Ramachandran, P, V.; Burghardt, T. E.; Ram Reddy, M. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2329.

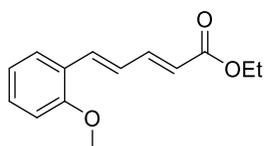
6.40 (dq, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹⁴



Ethyl (*E*)-3-(cyclohex-1-en-1-yl)acrylate 34i. Following general procedure **C**, a suspension of 1-cyclohexene-1-carboxaldehyde **35c** (500 mg, 4.54 mmol), triethyl phosphonoacetate (1.53 mL, 7.72 mmol) and NaH (327 mg, 8.17 mmol) in THF (4.3 mL) was stirred at -20 °C for 3 hours. The title compound **34i** was obtained as a colorless oil (622 mg, 76%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5).¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.27 (d, 15.8 Hz, 1H), 6.15 (t, 4.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 15.8, 0.6$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22–2.10 (m, 4H), 1.72–1.56 (m, 4H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹⁵



Ethyl (2*E*,4*E*)-6-methylhepta-2,4-dienoate 34j. Following general procedure **C**, a suspension of 4-methylhept-2-enal **35d** (R = *i*-Pr, 1 g, 10.2 mmol), triethyl phosphonoacetate (3.4 mL, 17.3 mmol) and NaH (733 mg, 18.3 mmol) in THF (9.5 mL) was stirred at -20 °C for 30 min. The title compound was obtained as a colorless oil (1.32 g, 77%), after purification by silica gel chromatography (EP/Et₂O = 9.5/0.5–9/1).¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.29–7.21 (m, 1H), 6.17–6.04 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47–2.36 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹²



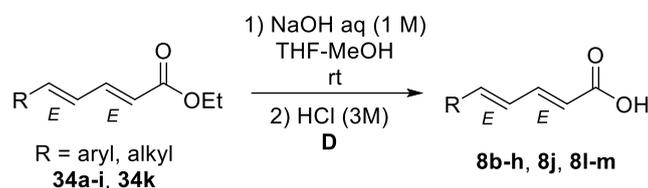
Ethyl (2*E*,4*E*)-5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate 34k. According to the procedure developed by Hoveyda et al.⁹⁶ To a stirred suspension of NaH (1.5 equiv, 185 mg, 4.62 mmol, 60% in mineral oil) in THF (5.2 mL *versus* cinnamaldehyde) was added triethyl phosphonoacetate (1.2 equiv, 0.73 mL, 3.6 mmol) dropwise at 0 °C. After 30 min,

⁹⁵ Piva, O.; Comesse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2417.

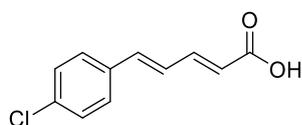
⁹⁶ Zhou, Y.; Shi, Y.; Torker, T.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16842.

2-methoxycinnamaldehyde **35e** (R = 2-(MeO)C₆H₄, 500 mg, 3.08 mmol) was added to the mixture slowly at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and diluted with Et₂O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was washed with Et₂O. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The title compound **34k** was obtained as a yellow oil (506 mg, 71%), after purification by silica gel chromatography (EP/AcOEt = 9.5/0.5–9/1). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.52–7.43 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 2H), 6.97–6.88 (m, 3H), 5.96 (dt, *J* = 15.2, 0.8 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹⁶

IV.3.1.2 Synthesis of vinylogous acrylic acids derivatives

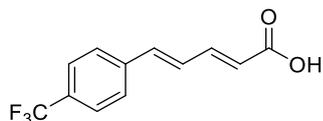


General Procedure D for the preparation of vinylogous acrylic acids **8.** The δ -substituted-2,4-dienoic acid **8** were synthesized according to the procedure developed by Nakanishi *et al.*⁹² Ethyl esters **34a-i** and **34k** was dissolved in a THF/MeOH mixture (5:1), and an aqueous NaOH solution (1 M) was added at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature. After the reaction was completed (followed by TLC), the THF/methanol mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in water, and the product was precipitated by adding an aqueous HCl solution (3 M) and isolated by filtration.

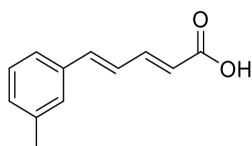


(2E,4E)-5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoic Acid **8b.** Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E, 4E)-5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoate **34a** (R = 4-ClC₆H₄, 1.26 g, 5.31 mmol), THF (21 mL), methanol (4.2 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 7.3 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a white solid (1.04 g, 94%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.29 (s, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 15.1, 10.1

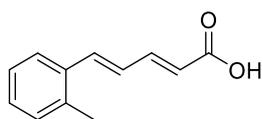
Hz, 1H), 7.18–7.02 (m, 2H), 6.02 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H). Spectral data were in accordance with the published ones.⁹⁷



(2E,4E)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-pentadienoic acid 8c. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-pentadienoate **34b** ($R = 2-(CF_3)C_6H_4$, 674 mg, 2.49 mmol), THF (9.9 mL), methanol (2 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 3.5 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a white solid (566 mg, 94%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.42 (s, 1H), 7.79–7.72 (m, 4H), 7.41–7.23 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz; DMSO-d₆) δ_F -61.06 (s, 3F). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₈F₃O₂ [(M-H)⁻]: 241.0482; found: 241.0487.

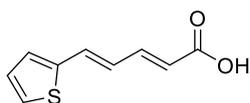


(2E,4E)-5-(3-methylphenyl)penta-2,4-dienoic Acid 8d. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-(3-methylphenyl)penta-2,4-dienoate **34c** ($R = 3-MeC_6H_4$, 720 mg, 3.33 mmol), THF (13.2 mL), methanol (2.64 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 9.7 mL) was stirred at room temperature for 29 hours and isolated as a white solid (575 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.30 (s, 1H), 7.38–7.24 (m, 4H), 7.16–6.98 (m, 3H), 6.00 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₁₁O₂ [(M-H)⁻]: 187.0765; found: 187.0764.

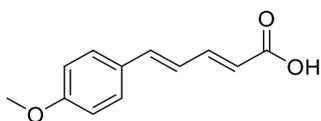


(2E,4E)-5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoic Acid 8e. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoate **34d** ($R = 2-MeC_6H_4$, 610 mg, 2.82 mmol), THF (11.5 mL), methanol (2.3 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 3.9 mL) was stirred at room temperature for 29 hours and isolated as a white solid in quantitative yield (531 mg). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 7.65–7.61 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H), 7.31–7.20 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₁₁O₂ [(M-H)⁻]: 187.0765; found: 187.0764.

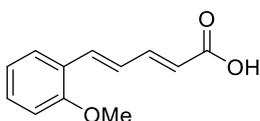
⁹⁷ Wang, Z.; He, Z.; Zhang, L.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 735.



(2E,4E)-5-(thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoic Acid 8f. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-(thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoate **34e** (R = 2-thienyl, 950 mg, 4.56 mmol), THF (18 mL), methanol (3.62 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 26 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a white solid (700 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.23 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H). Remark: The compound **8f** was previously described in CDCl₃, but in our case it was not soluble in this solvent. Hence, analyses were performed in DMSO-d₆.⁹⁸ HRMS (ESI⁺): calcd for C₉H₇O₂S [(M-H)⁺]: 179.0172; found: 179.0169.



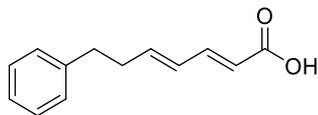
(2E,4E)-5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoic Acid 8g. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate **34g** (R = 4-(MeO)C₆H₄, 1.18 g, 5.1 mmol), THF (20 mL), methanol (4.05 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 7.1 mL) was stirred at room temperature for 24 hours and isolated as a yellow solid (934 mg, 90%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.17 (s, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 10.3, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.03–6.91 (m, 4H), 5.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). Remark: The compound **8g** was previously described in CDCl₃, but in our case it was not soluble in this solvent.⁹² Hence, analyses were performed in DMSO-d₆.



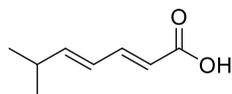
(2E,4E)-5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoic Acid 8h. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate **34k** (R = 2-(MeO)C₆H₄, 427 mg, 1.84 mmol), THF (7.3 mL), methanol (1.5 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 2.6 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a white solid with quantitative yield (379 mg). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.20 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H),

⁹⁸ Bauer, A.; Nam, J.-H.; Maulide, N. *Synlett* **2019**, *30*, 413.

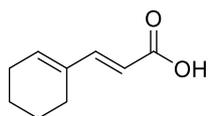
7.38–7.20 (m, 3H), 7.13–6.94 (m, 3H), 5.98 (d, $J = 15.2$, 1H), 3.85 (s, 3H). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₁₁O₃ [(M-H)⁻]: 203.0714; found: 203.0717.



(2E,4E)-7-phenylhepta-2,4-dienoic acid 8j. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (2E,4E)-7-phenylhepta-2,4-dienoate **34f** (R = Ph(CH₂)₂, 481 mg, 2.1 mmol), THF (8.3 mL), methanol (1.7 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 5.8 mL) was stirred at room temperature for 24 hours and isolated as a white solid (287 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 12.17 (s, 1H), 7.30–7.09 (m, 6H), 5.77 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.76–2.68 (m, 2H), 2.52–2.41 (m, 2H). Remark: The compound **8j** has been previously synthesized and used as a precursor, but the NMR analyses were not described.⁹⁹



(2E,4E)-6-methylhepta-2,4-dienoic acid 8k. This compound was synthesized according to the procedure developed by Grierson et al.¹⁰⁰ A solution of ethyl (2E,4E)-6-methylhepta-2,4-dienoate **34j** (1.32 g, 7.87 mmol) in MeOH (0.25 M, 31.5 mL) was treated with a solution of KOH (2.4 equiv, 1.06 g, 18.9 mmol) in water (4.1 mL). The resulting mixture was stirred for 48 hours at room temperature and MeOH was evaporated *in vacuo*. The crude residue was then solubilized with water and extracted with diethyl ether. The resulting aqueous phase was adjusted to pH = 1 using an aqueous HCl solution (2 M) and extracted again with diethyl ether. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title acid **8k** as a white solid (764 mg, 70%). The latter was used in the next step without further purifications. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.39–7.31 (m, 1H), 6.22–6.11 (m, 2H), 5.8 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.49–2.39 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). Spectral data were in accordance with the published ones.¹⁰⁰

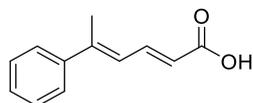


(E)-3-(cyclohex-1-en-1-yl)acrylic acid 8l. Following general procedure **D**, a mixture of ethyl (E)-3-(cyclohex-1-en-1-yl)acrylate **34i** (622 mg, 3.45 mmol), THF (13.7 mL), methanol (2.74 mL)

⁹⁹ Guo, Y.; Kootstra, J.; Harutyunyan, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13547.

¹⁰⁰ Bennacer, B.; Trubuil, D.; Rivalle, C.; Grierson, D.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4561.

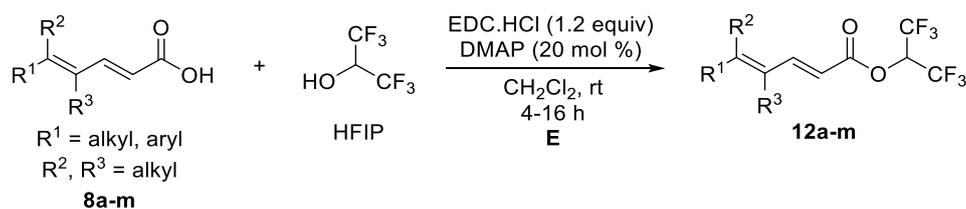
and aqueous NaOH solution (1 M, 4.8 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a white solid (455 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 15.8, 0.6 Hz, 1H), 2.26–2.14 (m, 4H), 1.75–1.59 (m, 4H). Spectral data were in accordance with the published ones.¹⁰¹



(2E,4E)-5-phenylhexa-2,4-dienoic acid 8m. Following general procedure C, a mixture of ethyl (2E,4E)-5-phenylhexa-2,4-dienoate **34h** (613 mg, 2.83 mmol), THF (11.2 mL), methanol (2.25 mL) and aqueous NaOH solution (1 M, 7.1 mL) was stirred at room temperature for 24 hours and isolated as a white solid in quantitative yield (630 mg). ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ_H 7.65–7.55 (m, 3H), 7.42–7.32 (m, 3H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.24 (d, 0.9 Hz, 3H). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₁₁O₂ [(M-H)⁻]: 187.0765; found: 187.0758.

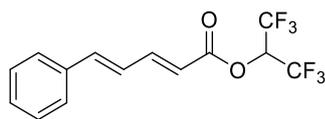
IV.3.2 Steglich esterification of acids with hexafluoroisopropanol (HFIP)

General procedure E

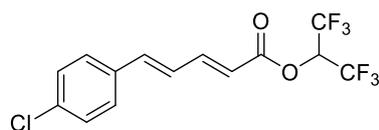


To a solution of δ -substituted-2,4-dienoic acid **8a-m** (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.5 M) at 0 °C were added 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) (1.2 equiv), DMAP (20 mol%) and EDC.HCl (1.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 4-16 hours at room temperature. After the reaction was completed (followed by TLC), the crude reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, water and dried over Na₂SO₄ before being concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography or by filtration over a pad of silica gel.

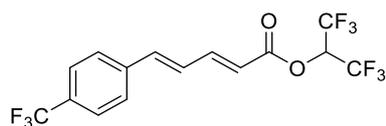
¹⁰¹ Taniguchi, T.; Park, S.; Hiradate, S.; Fujii, Y.; Okuda, K.; Shindo, M. *Phytochemistry* **2012**, *84*, 56.



Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoate 12a. Following the general procedure E, a solution of a commercial 5-phenylpenta-2,4-dienoic acid **8a** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 4 g, 23 mmol), HFIP (2.91 mL, 27.5 mmol), DMAP (561 mg, 4.6 mmol) and EDC.HCl (5.28 g, 27.5 mmol) in dichloromethane (46 mL) was stirred at room temperature for 16 hours and isolated as a white solid (6.781 g, 91%) after purification by filtration on a pad of silica gel, (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 64–65 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 1744, 1623, 1355, 1226, 1199, 1106, 1004 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.64 (dd, $J = 15.3, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J = 15.6, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 163.5 (C), 149.3 (CH), 143.6 (CH), 135.6 (C), 130.0 (CH), 129.1 (2CH), 127.7 (2CH), 125.6 (CH), 120.8 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.5 \text{ Hz}$, 2 CF_3), 117.0 (CH), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6 \text{ Hz}$, CH). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.25 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.3 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}_2$ [(M+MeCN+H)⁺]: 366.0923; found : 366.0929.

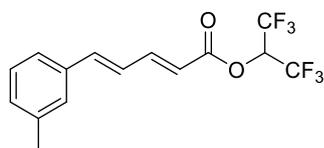


Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoate 12b. Following the general procedure E, a solution of a 5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoic acid **8b** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 1.04 g, 4.97 mmol), HFIP (0.63 mL, 5.96 mmol), DMAP (121 mg, 1 mmol) and EDC.HCl (1.14 g, 5.96 mmol) in dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a white solid (1.41 g, 79%) after purification by filtration on a pad of silica gel, (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 64–66 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2962, 2919, 2852, 1734, 1621, 1491, 1385 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.61 (dd, $J = 15.3, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 15.6, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.1 \text{ Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.4 (C), 148.8 (CH), 142.0 (CH), 135.7 (C), 134.1 (C), 129.3 (2CH), 128.8 (2CH), 126.1 (CH), 122.6 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 284.6 \text{ Hz}$, 2 CF_3), 117.5 (CH), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4 \text{ Hz}$, CH). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.34 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.1 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_6\text{O}_2$ [(M+H)⁺]: 359.0268; found : 359.0280.

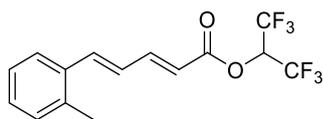


Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)penta-2,4-dienoate 12c.

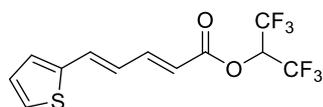
Following the general procedure E, a solution of a 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)penta-2,4-dienoic acid **8c** ($R^1 = 4-(CF_3)C_6H_4$, $R^2 = R^3 = H$, 647 mg, 2.67 mmol), HFIP (0.34 mL, 3.2 mmol), DMAP (65.3 mg, 0.53 mmol) and EDC.HCl (614 mg, 3.2 mmol) in dichloromethane (5.3 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a white solid (670 g, 64%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/ $CH_2Cl_2 = 9/1$). mp = 54–56 °C. IR (neat) $\nu_{max} = 2971, 1740, 1623, 1415, 1386, 1358, 1265\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ_H 7.68–7.57 (m, 5 H), 7.08–6.93 (m, 2H), 6.14 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.89 (sept, $^3J_{H-F} = 6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ_C 163.3 (C), 148.3 (CH), 141.4 (CH), 139.02 (C), 139.0 (q, $^2J_{C-F} = 1.4$ Hz, C), 131.4 (q, $^2J_{C-F} = 32.5$ Hz, C), 127.84 (CH), 127.75 (C), 126.0 (q, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz, 2CH), 120.8 (br q, $^1J_{C-F} = 270$ Hz, 2CF₃), 118.7 (CH), 66.7 (sept, $^2J_{C-F} = 34.3$ Hz, CH). ^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$) δ_F 62.84 (s, 3F), -73.28 (d, $J_{H-F} = 6.2$ Hz, 6F). HRMS (ESI⁻): calcd for $C_{16}H_{10}F_9O_4$ [(M+HCOO⁻)]: 437.0441; found: 437.0431.



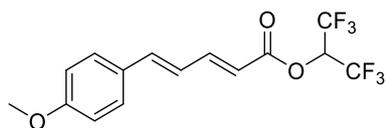
Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(3-methylphenyl)penta-2,4-dienoate 12d. Following the general procedure E, a solution of a 5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoic acid **8d** ($R^1 = 3-MeC_6H_4$, $R^2 = R^3 = H$, 560 mg, 2.97 mmol), HFIP (0.38 mL, 3.57 mmol), DMAP (72.6 mg, 0.6 mmol) and EDC.HCl (684 mg, 3.57 mmol) in dichloromethane (6 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a colorless oil (823 mg, 82%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/ $CH_2Cl_2 = 9/1$). IR (neat) $\nu_{max} = 2967, 1741, 1621, 1584, 1385, 1355, 1286\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ_H 7.63 (ddd, $J = 15.3, 10.6, 11.1$ Hz 1H), 7.32–7.25 (m, 3H), 7.19–7.16 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 15.5, 10.5$ Hz, 0.7, 1H), 6.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.87 (sept, $^3J_{H-F} = 6.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ_C 163.5 (C), 149.4 (CH), 143.9 (CH), 138.8 (C), 135.6 (C), 130.8 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 122.7 (br q, $^1J_{C-F} = 280.5$ Hz, 2CF₃), 116.7 (CH), 66.5 (sept, $^2J_{C-F} = 34.4$ Hz, CH), 21.5 (CH₃). ^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$) δ_F -73.29 (d, $J_{H-F} = 6.2$ Hz, 6F). HRMS (APCI⁻): calcd for $C_{15}H_{12}F_6O_2$ [(M)⁻]: 338.0747; found: 338.0742.



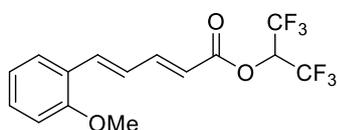
Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoate 12e. Following the general procedure E, a solution of a 5-(2-methylphenyl)penta-2,4-dienoic acid **8e** ($R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 674 mg, 3.58 mmol), HFIP (0.45 mL, 4.3 mmol), DMAP (87.5 mg, 0.72 mmol) and EDC.HCl (834 mg, 4.3 mmol) in dichloromethane (7.2 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a white solid (500 mg, 41%) after purification by silica gel column chromatography ($n\text{-pentane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 51–52°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2967, 1743, 1619, 1484, 1462, 1386, 1356 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.67 (ddd, $J = 15.3, 11.1, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.58–7.55 (m, 1H), 7.33–7.19 (m, 4H), 6.85 (ddd, $J = 15.4, 11.1, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.88 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.5 (C), 149.5 (CH), 141.2 (CH), 137.2 (C), 134.5 (C), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 126.6 (CH), 126.55 (CH), 126.0 (CH), 121.9 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.5 \text{ Hz}$, 2CF₃), 116.9 (CH), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4 \text{ Hz}$, CH), 19.8 (CH₃). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.31 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_2$ [(M+H)⁺]: 339.0814; found: 339.0822.



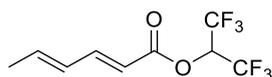
Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoate 12f. Following the general procedure E, a solution of a (2E,4E)-5-(thiophen-2-yl)penta-2,4-dienoic acid **8f** ($R^1 = \text{thiényl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 700 mg, 3.88 mmol), HFIP (0.49 mL, 4.66 mmol), DMAP (94.9 mg, 0.78 mmol) and EDC.HCl (893 mg, 4.66 mmol) in dichloromethane (7.8 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a yellow solid (1.35 g, 83%) after purification by silica gel column chromatography ($n\text{-pentane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 80–82°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 1743, 1622, 1421, 1376, 1279, 1245, 1196 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.57 (ddd, $J = 15.2, 11.2, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.37–7.35 (m, 2H), 7.20–7.18 (m, 2H), 7.13–7.12 (br s, 1H), 7.05 (dd, $J = 3.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J = 11.3, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.02 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.86 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.5 (C), 148.8 (CH), 141.0 (C), 135.9 (CH), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 124.9 (CH), 120.7 (brq, $^1J_{\text{C-F}} = 280.6 \text{ Hz}$, 2CF₃), 116.4 (CH), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.3 \text{ Hz}$, CH). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.26 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M)⁺]: 330.0149; found: 330.0142.



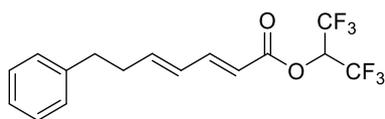
Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate 12g. Following the general procedure E, a solution of a 5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoic acid **8g** ($R^1 = 4\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 934 mg, 4.57 mmol), HFIP (0.58 mL, 5.49 mmol), DMAP (112 mg, 0.91 mmol) and EDC.HCl (1.05 g, 5.49 mmol) in dichloromethane (9.1 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a yellow solid (1.35 g, 83%) after purification by silica gel column chromatography ($n\text{-pentane/CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 47–49°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2968, 1742, 1621, 1597, 1510, 1461, 1387 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.62 (ddd, $J = 15.2, 11.1, 0.6 \text{ Hz}$ 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.94–6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, $J = 15.5, 11.1, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.7 (C), 161.2 (C), 149.8 (CH), 143.4 (CH), 129.3 (2CH), 128.4 (C), 123.4 (CH), 122.7 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.5 \text{ Hz}$, 2CF₃), 115.5 (CH), 114.5 (2CH), 66.4 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4 \text{ Hz}$, CH), 55.4 (CH₃). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.34 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_3$ [(M)⁻]: 354.0691; found: 354.0680.



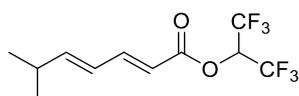
Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoate 12h. Following the general procedure E, a solution of a 5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoic acid **8h** ($R^1 = 2\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 215 mg, 1.05 mmol), HFIP (0.13 mL, 1.26 mmol), DMAP (26 mg, 0.21 mmol) and EDC.HCl (242 mg, 1.26 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a yellow oil (245 mg, 66%) after purification by silica gel column chromatography ($n\text{-pentane/CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2966, 2842, 1749, 1616, 1596, 1575, 1587 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.66 (ddd, $J = 15.2, 11.2, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.41–7.30 (m, 2H), 7.03–6.90 (m, 3H), 6.04 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.88 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.6 (C), 158.0 (C), 150.4 (CH), 139.0 (CH), 131.2 (CH), 127.9 (CH), 126.1 (CH), 124.6 (C), 120.9 (CH), 116.1 (CH), 122.7 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.6 \text{ Hz}$, 2CF₃), 111.3 (CH), 66.4 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4 \text{ Hz}$, CH), 55.6 (CH₃). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.26 (d, $J_{\text{H-F}} = 5.6 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_3$ [(M)⁻]: 354.0691; found: 354.0683.



Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-hexa-2,4-dienoate 12i. Following the general procedure E, a solution of a commercially available (2E,4E)-hexa-2,4-dienoic acid **8i** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 1 g, 8.9 mmol), HFIP (1.13 mL, 10.7 mmol), DMAP (109 mg, 1.8 mmol) and EDC.HCl (2 g, 10.7 mmol) in dichloromethane (18 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a colorless oil (580 mg, 25%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). Remark: the presence of less than 5% of an *Z,E*-isomer cannot be ruled out. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2968, 1745, 1644, 1617, 1448, 1386, 1356 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.48–7.39 (m, 1H), 6.35–6.18 (m, 2H), 5.91–5.79 (m, 2H), 1.92–1.90 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 163.8 (C), 149.7 (CH), 143.1 (CH), 129.6 (CH), 115.1 (CH), 120.8 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 121.1 \text{ Hz}$, 2 CF_3), 66.45 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6 \text{ Hz}$, CH), 18.7 (CH₃). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.33 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 6F). No HRMS could have been obtained thus far due to ionization issues.

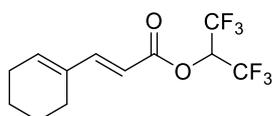


Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-7-phenylhepta-2,4-dienoate 12j. Following the general procedure E, a solution of a (2E,4E)-7-phenylhepta-2,4-dienoic acid **8j** ($R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 287 mg, 1.42 mmol), HFIP (1.8 mL, 1.70 mmol), DMAP (34.7 mg, 0.28 mmol) and EDC.HCl (327 mg, 1.7 mmol) in dichloromethane (2.8 mL, 4 h) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a colorless oil (271 mg, 54%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9.5/0.5$ – $9/1$ and $8/2$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3029, 2966, 1744, 1639, 1614, 1497, 1455 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.47–7.39 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.25–7.17 (m, 3H), 6.36–6.20 (m, 2H), 5.91–5.78 (m, 2H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.59–2.52 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 163.6 (C), 149.5 (CH), 146.9 (CH), 140.9 (C), 128.7 (CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 126.3 (CH), 118.9 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.5 \text{ Hz}$, 2 CF_3), 115.7 (CH), 66.4 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.3 \text{ Hz}$, CH), 35.0 (CH₂), 34.9 (CH₂). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.36 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.1 \text{ Hz}$, 6F). HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_2$ [(M)⁺]: 352.0898; found: 352.0913.

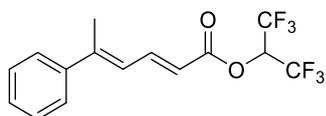


Hexafluoropropan-2-yl (2E,4E)-5-isopropylpenta-2,4-dienoate 12k. Following the general procedure E, a solution of a 5-isopropylpenta-2,4-dienoic acid **8k** ($R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 764 mg, 5.45 mmol), HFIP (0.69 mL, 6.54 mmol), DMAP (133 mg, 1.1 mmol) and EDC.HCl (1.25 g,

6.54 mmol) in dichloromethane (10.9 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a colorless oil (996 mg, 63%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9.5/0.5, 9/1 and 8/2). IR (neat) ν_{\max} = 2968, 1747, 1640, 1615, 1468, 1387, 1357 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.45 (dd, *J* = 15.4, 10.1 Hz, 1H), 6.31–6.14 (m, 2H), 5.91–5.78 (m, 2H), 2.47 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 163.7 (C), 154.9 (CH), 150.1 (CH), 125.4 (CH), 122.0 (br q, ¹*J*_{C-F} = 280.4 Hz, 2CF₃), 115.5 (CH), 66.5 (sept, ²*J*_{C-F} = 34.3 Hz, CH), 31.9 (CH), 21.6 (2CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -73.61 (d, *J*_{H-F} = 6.3 Hz, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for C₁₃H₁₆F₆NO₂ [(M+MeCN+H)⁺]: 332.1080; found : 332.1095.



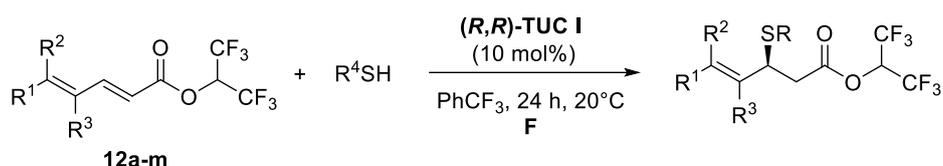
Hexafluoropropan-2-yl (*E*)-3-(cyclohex-1-en-1-yl) acrylate 12l. Following the general procedure E, a solution of a (*E*)-3-(cyclohex-1-en-1-yl)acrylic acid **8l** (455 mg, 2.99 mmol), HFIP (1.6 mL, 3.59 mmol), DMAP (73 mg, 0.6 mmol) and EDC.HCl (688 mg, 3.59 mmol) in dichloromethane (6 mL) was stirred at room temperature for 5 hours and isolated as a colorless oil (590 mg, 65%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1). IR (neat) ν_{\max} = 2935, 1742, 1625, 1453, 1436, 1386, 1354 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.33 (br t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.92–5.80 (m, 2H), 2.30–2.14 (m, 4H), 1.76–1.60 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 164.1 (C), 152.8 (CH), 142.6 (CH), 135.1 (C), 120.8 (br q, ¹*J*_{C-F} = 280.5 Hz, 2CF₃), 110.8 (CH), 66.4 (sept, ²*J*_{C-F} = 34.3 Hz, CH), 26.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.02 (CH₂), 21.97 (CH₂). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -73.40 (d, *J*_{H-F} = 6.3 Hz, 6F). HRMS (ESI⁻): calcd for C₁₂H₁₁O₂F₆ [(M-H)⁻]: 301.0666; found: 301.0669.



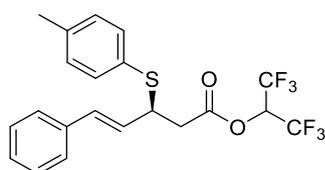
Hexafluoropropan-2-yl (2*E*,4*E*)-5-phenylhexa-2,4-dienoate 12m. Following the general procedure E, a solution of a (2*E*,4*E*)-5-phenylhexa-2,4-dienoic acid **8m** (R¹ = Ph, R² = Me, R³ = H, 594 mg, 3.16 mmol), HFIP (0.4 mL, 3.79 mmol), DMAP (77.1 mg, 0.63 mmol) and EDC.HCl (726 mg, 3.79 mmol) in dichloromethane (6.3 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and isolated as a colorless oil (567 mg, 53%) after purification by silica gel column chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1). IR (neat) ν_{\max} = 3675, 2968, 1741, 1614, 1495, 1446, 1385 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.95 (dd, *J* = 15.1, 11.8 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H),

7.43–7.35 (m, 3H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.88 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.2$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.26 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.6$ Hz, 6F). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 163.9 (C), 149.1 (C), 145.2 (CH), 141.6 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 124.3 (CH), 117.0 (CH), 120.8 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.8$ Hz, 2CF_3), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4$ Hz, CH), 16.9 (CH_3). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{F}_6$ [(M+H)⁺]: 339.0814; found: 339.0823.

IV.3.3 Organocatalytic enantioselective sulfa-Michael reaction on HFIP-ester derivatives

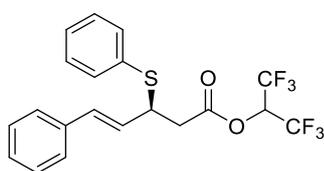


General Procedure F. To a solution of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a-m** (1 equiv) in trifluorotoluene (0.6 M) were added the corresponding thiol (1.5 equiv) and (*R,R*)-Takemoto's catalyst (**(*R,R*)-TUC I**, 10 mol%) under inert atmosphere. The mixture was stirred for 24 hours at 20 °C and filtered on a short pad of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography. The regioselectivity and NMR yield (DMSO used as internal standard) were determined by ^1H NMR of the crude product. Remark: the sulfa-Michael addition to prepare the racemic adduct, was carried out under similar conditions albeit DBU (20 mol%) was used as organocatalyst (instead of (*R,R*)-Takemoto's catalyst) in dichloromethane (0.2 M) at room temperature.

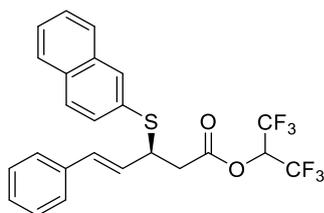


Hexafluoroisopropyl (4*E*)-5-phenyl-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate **14b.** Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 50 mg, 0.154 mmol), 4-methylthiophenol ($\text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 29 mg, 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14b** was obtained as a yellow solid (56.9 mg, 82%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). A procedure on a larger scale was also carried out with hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** (324 mg, 1 mmol) to provide the title compound **14b** as a yellow solid (365 mg, 81%). mp = 44–46 °C. IR (neat) ν_{max}

= 3028, 2967, 1778, 1598, 1493, 1449, 1385 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.45–7.28 (m, 7H), 7.20–7.17 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Hz, 1H), 5.85 (sept, *J*_{H-F} = 6.2 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 167.9 (C), 139.0 (C), 136.4 (C), 135.2 (2CH), 132.2 (CH), 129.9 (2CH), 128.7 (2CH), 128.3 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (2CH), 122.4 (br q, ¹*J*_{C-F} = 283 Hz, 2CF₃), 66.7 (sept, ²*J*_{C-F} = 34.6 Hz, CH), 47.4 (CH), 47.1 (CH), 38.9 (CH₂), 21.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -73.01 – -73.17 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for C₂₁H₁₈F₆O₂S [(M)⁺]: 448,0926; found: 448,0930. HPLC analysis (94 % ee): chiralpak IA, *n*-heptane, flow rate 1.2 mL/min, UV 254 nm, 12.2 min (major) and 14.7 (minor). [α]_D²⁰ = -83.88 (c = 1, CHCl₃).

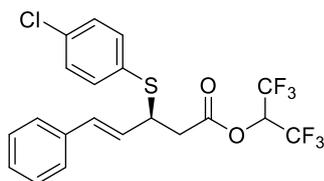


Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-phenyl-3-(phenylsulfanyl)pent-4-enoate 14c. Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** (R¹ = Ph, R² = R³ = H, 50 mg, 0.154 mmol), thiophenol (R⁴ = Ph, 24 μ L, 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14c** was obtained as a colorless oil (50.2 mg, 75%), after purification by silica gel chromatography with (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1 – 8/2). IR (neat) ν_{max} = 3028, 1780, 1478, 1439, 1385, 1357, 1288 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.46–7.43 (m, 2H), 7.33–7.21 (m, 9H), 6.26 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 15.8, 8.4 Hz, 1H), 5.77 (sept, *J*_{H-F} = 6.1 Hz, 1H), 4.22–4.14 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.7, 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 167.6 (C), 136.3 (C), 134.7 (2CH), 132.4 (CH), 132.2 (C), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (2CH), 120.4 (br q, ¹*J*_{C-F} = 282 Hz, 2CF₃), 66.7 (sept, ²*J*_{C-F} = 34.6 Hz, CH), 47.3 (CH), 38.9 (CH₂). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -73.05– -73.13 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₇F₆O₂S [(M+H)⁺]: 435.0848; found: 435.0854. HPLC analysis (90% ee): Chiralpak IA, *n*-heptane, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 12.2 min (major) and 14.6 (minor). [α]_D²⁰ = -97.47 (c = 1, CHCl₃).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-3-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-5-phenylpent-4-enoate 14d.

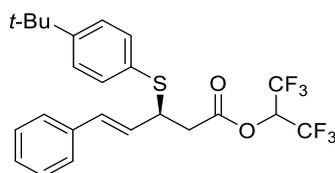
Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 50 mg, 0.154 mmol), 2-naphthalenethiol ($R^4 = 2\text{-naphthyl}$, 37 mg, 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14d** was obtained as a white solid (61 mg, 82%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). mp = 55–57 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3053, 2980, 2925, 1769, 1387, 1354, 1276 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.97 (br d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.85–7.73 (m, 3H), 7.53–7.46 (m, 3H), 7.32–7.20 (m, 6H), 6.30 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.17 (dd, $J = 15.8, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.78 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6 \text{ Hz}$, 1H), 4.33–4.25 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 15.8, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.8, 8.3 \text{ Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.6 (C), 136.2 (C), 134.1 (CH), 133.7 (C), 133.0 (C), 132.5 (CH), 131.3 (CH), 129.5 (C), 128.73 (CH), 128.68 (2CH), 128.1 (CH), 127.82 (CH), 127.80 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (2CH), 120.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.7 \text{ Hz}$, 2 CF_3), 66.7 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6 \text{ Hz}$, CH), 47.2 (CH), 38.9 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -72.00 – -73.09 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M)⁺]: 484,0926; found: 484,0922. HPLC analysis (90% ee): Chiralpak ADH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate 1 mL/min, UV 210 nm, 4.6 min (major) and 5 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.72$ ($c = 1$, CHCl_3).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-3-((4-chlorophenyl)sulfanyl)-5-phenylpent-4-enoate 14e.

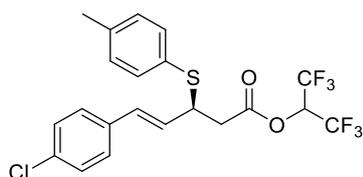
Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** (50 mg, 0.154 mmol), 4-chlorothiophenol ($R^4 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 33.4 mg, 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14e** was obtained as a yellow solid (49 mg, 68%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). mp = 69–71 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2969, 1766, 1474, 1385, 1353, 1279, 1246 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.40–7.22 (m, 10H),

6.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 15.8, 8.4$ Hz, 1H), 5.77 (sept, $J_{H-F} = 6$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.5 (C), 136.1 (2CH), 135.1 (C), 132.7 (CH), 130.7 (C), 129.4 (2CH), 128.8 (2CH), 128.2 (2CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (2CH), 120.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 281$ Hz, 2 CF_3), 66.8 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.6 (CH), 38.8 (CH_2). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.05 – -73.12 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M+H-H₂)⁺]: 467.0302; found: 467.0295. HPLC analysis (90% ee): the ee was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17b**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -113.58$ ($c = 1$, CHCl_3).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-3-((4-(tert-butyl)phenyl)sulfanyl)-5-phenylpent-4-enoate 14f.

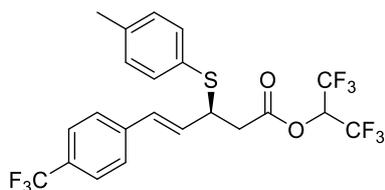
Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 50 mg, 0.154 mmol), 4-*tert*-butylthiophenol ($\text{R}^4 = 4$ -*t*- BuC_6H_4 , 39 μL , 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14f** was obtained as a colorless oil (56.7 mg, 75%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$ –8/2). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2963, 2836, 1780, 1608, 1512, 1386, 1289$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.40–7.21 (m, 9H), 6.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 1H), 5.77 (sept, $J_{H-F} = 6.2$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.7, 8.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.7 (C), 152.1 (C), 136.4 (C), 134.8 (2CH), 132.4 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (CH), 128.0 (C), 127.3 (CH), 126.6 (2CH), 126.2 (2CH), 120.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 279.1$ Hz, 2 CF_3), 66.7 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.3$ Hz, CH), 47.3 (CH), 39.0 (CH_2), 34.8 (C), 31.3 (3 CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.03 – -73.11 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M)⁺]: 490,1396; found: 490,1413. HPLC analysis (91% ee): Chiralpak IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 4.4 min (major) and 4.6 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -87.47$ ($c = 1$, CHCl_3).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(4-chlorophenyl)-3-(p-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14j.

Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester

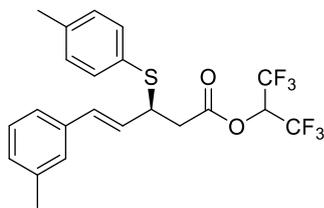
12b ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 50 mg, 0.139 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 26 mg, 0.209 mmol) and (*R,R*)-TUC (5.8 mg, 0.014 mmol) in trifluorotoluene (0.23 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14j** was obtained as a white solid (53.2 mg, 80%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). mp = 53–55 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2972, 1769, 1595, 1491, 1384, 1356, 1278 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.37–7.33 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.22–7.13 (m, 4H), 6.20 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 15.8, 8.2$ Hz, 1H), 5.78 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H), 4.15–4.07 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.6 (C), 139.1 (C), 135.3 (CH), 134.8 (C), 131.0 (C), 130.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.2 (CH), 128.0 (C), 127.7 (CH), 122.3 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 281.1$ Hz, 2CF_3), 66.5 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.4 (CH), 38.8 (CH_2), 21.3 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} -73.01 – -73.18 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M)⁺]: 482,0536; found: 482.0552. HPLC analysis (92% *ee*): Chiralpak IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 99:1, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 5.9 min (major) and 6.4 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -94.25$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate

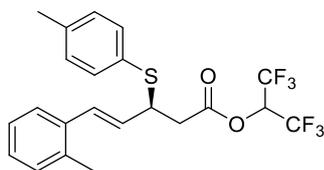
14k. Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12c** ($R^1 = 4\text{-(CF}_3\text{)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 104 mg, 0.265 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 49.4 mg, 0.398 mmol) and (*R,R*)-TUC (11 mg, 0.0265 mmol) in trifluorotoluene (0.44 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14k** was obtained as a white solid (112 mg, 82%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). mp = 63–64 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 1781, 1376, 1328, 1279, 1251, 1192, 1168 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.57–7.54 (m, 2H), 7.37–7.35 (m, 4H), 7.15–7.12 (m, 2H), 6.29–6.16 (m, 2H), 5.79 (sept, $^3J_{\text{H-F}} = 6.1$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.8, 8.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.6 (C), 139.83 (C), 139.81 (C), 139.3 (2CH), 135.4 (CH), 130.8 (2CH), 130.1 (C), 130.0 (C), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.81$ Hz, 2CH), 122.5 (brq, $^1J_{\text{C-F}} = 279.2$ Hz, 2CF_3), 66.8 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.3 (CH), 38.7 (CH_2), 21.3 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -62.68 (s, 3F), -73.08 – -73.18 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_9\text{O}_3\text{S}$ [M+OH]⁻: 533.0838; found: 533.0836. HPLC analysis (93% *ee*):

Chiralpak IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 99:1, flow rate 1 mL/min, UV 220 nm, 5.7 min (major) and 6.5 (minor). $[\alpha]_D^{25} = -81.23$ ($c = 1$, CHCl₃).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(3-methylphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14l.

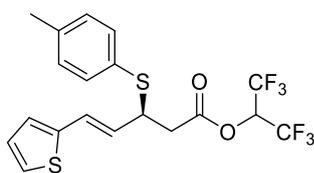
Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12d** ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 105 mg, 0.31 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 58 mg, 0.465 mmol) and (*R,R*)-TUC (12.8 mg, 0.031 mmol) in trifluorotoluene (0.52 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14l** was obtained as a colorless oil (106 mg, 73%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1–8/2). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3025, 2967, 1779, 1604, 1492, 1385, 1356\text{cm}^{-1}$. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.35–7.31 (m, 2H), 7.19–7.01 (m, 6H), 6.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 1H), 5.75 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.1$ Hz, 1H), 4.13–4.05 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ_{C} 167.7 (C), 138.9 (C), 138.2 (C), 136.3 (C), 135.1 (2CH), 132.4 (CH), 130.0 (2CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 123.8 (CH), 123.8 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.9$ Hz, 2CF₃), 66.7 (quint, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.4 (CH), 38.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz; CDCl₃) δ_{F} -73.02 – -73.15 (m, 6F). HRMS (ESI⁻): calcd for C₂₂H₂₁F₆O₃S [(M+OH)]⁻: 479.1121; found: 479.1109. HPLC analysis (93% ee): the ee was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17c**). $[\alpha]_D^{20} = -86.87$ ($c = 1$, CHCl₃).



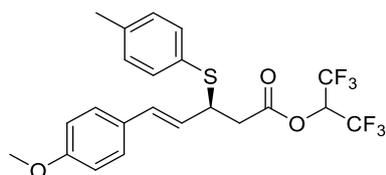
Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(2-methylphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14m.

Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12e** ($R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 100 mg, 0.296 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 55.1 mg, 0.443 mmol) and (*R,R*)-TUC (12.2 mg, 0.0296 mmol) in trifluorotoluene (0.49 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14m** was obtained as a colorless oil (104 mg, 76%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1–8/2). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2968, 1781, 1492, 1385, 1357, 1288, 1266\text{cm}^{-1}$. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.37–7.30

(m, 3H), 7.16–7.08 (m, 5H), 6.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 15.6, 8.7$ Hz, 1H), 5.78 (sept, $J_{H-F} = 6.1$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.7 (C), 138.9 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 135.2 (2CH), 130.33 (CH), 130.30 (CH), 129.9 (2CH), 128.8 (CH), 128.5 (C), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 122.4 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 278.3$ Hz, 2CF_3), 66.7 (quint, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.8 (CH), 38.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 19.5 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.03 – -73.14 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_2$ [(M-(4-MeC₆H₄SH)⁺]: 339.0814; found: 339.0804. HPLC analysis (95% ee): the ee was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17d**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73.82$ (c = 1, CHCl_3).

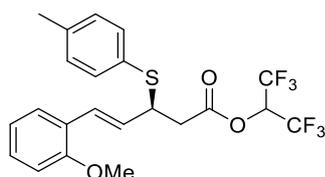


Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-thienyl-3-(p-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14n. Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12f** ($\text{R}^1 =$ thienyl, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 100 mg, 0.303 mmol), 4-methylthiophenol ($\text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 56.4 mg, 0.454 mmol) and (*R,R*)-TUC (12.5 mg, 0.0303 mmol) in trifluorotoluene (0.51 mL) was stirred at 20 °C for 48 hours. The title compound **14n** was obtained as a yellow solid (94.7 mg, 69%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$ – $8/2$). mp = 50–52 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2922, 1773, 1491, 1385, 1354, 1281, 1264$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.32 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 3H), 6.95–6.92 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 15.6, 8.5$ Hz, 1H), 5.76 (sept, $J_{H-F} = 6$ Hz, 1H), 4.10–4.01 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.6 (C), 141.3 (C), 139.1 (C), 135.3 (2CH), 130.0 (2CH), 128.1 (C), 127.5 (2CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 125.3 (C), 124.8 (CH), 120.4 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 281.3$ Hz, 2CF_3), 66.7 (sept $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 47.3 (CH), 38.8 (CH_2), 21.3 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.06 – -73.13 (m, 6F). HRMS (ESI⁻): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{O}_3\text{S}$ [(M+OH)⁻]: 471.0529; found: 471.0507. HPLC analysis (92% ee): the ee was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17e**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.52$ (c = 1, CHCl_3).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14o.

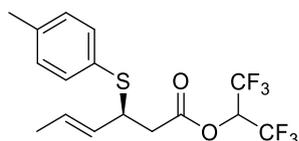
Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12g** ($R^1 = 2\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 79.5 mg, 0.224 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 41.8 mg, 0.337 mmol) and (*R,R*)-TUC (9.28 mg, 0.0224 mmol) in trifluorotoluene (0.37 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14o** was obtained as a yellow solid (64 mg, 60%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). mp = 44–46 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3029, 2965, 1780, 1598, 1490, 1385, 1356 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.33 (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 2H), 6.86–6.81 (m, 2H), 6.21 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.8, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.76 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.99–2.83 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.7 (C), 159.6 (C), 138.9 (C), 135.1 (2CH), 131.8 (CH), 129.9 (2CH), 129.1 (C), 128.6 (C), 127.8 (CH), 125.1 (CH), 122.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 279.2 \text{ Hz}$, 2CF₃), 114.1 (CH), 66.7 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.3 \text{ Hz}$, CH), 55.4 (CH₃), 47.5 (CH), 39.1 (CH₂), 21.3 (CH₃). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -72.97 – -73.21 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{F}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2$]⁺: 477.0954; found: 477.0971. HPLC analysis (93% ee): Chiralpak IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 99:1, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 7 min (major) and 7.7 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89.43$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).



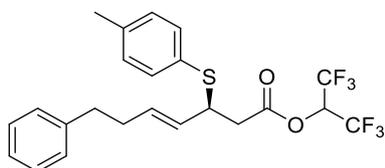
Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(2-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14p.

Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12h** ($R^1 = 2\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 61.8 mg, 0.174 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 32.5 mg, 0.262 mmol) and (*R,R*)-TUC (7.21 mg, 0.017 mmol) in trifluorotoluene (0.29 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound was obtained as a yellow oil (43.4 mg, 52%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2964, 1781, 1598, 1490, 1465, 1438, 1385 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.37–7.31 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.12–7.09 (m, 2H), 6.92–6.81 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.9, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.77 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.18–4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.93–

2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.8 (C), 157.0 (C), 138.8 (C), 135.1 (2CH), 129.9 (2CH), 129.0 (CH), 128.5 (C), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (C), 125.5 (CH), 120.7 (CH), 111.0 (CH), 120.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.9$ Hz, 2CF_3), 66.7 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 55.5 (CH), 47.7 (CH), 39.0 (CH_2), 21.3 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.15 – -73.15 (m, 6F). HRMS (APCI $^+$): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_3$ [(M-(4-MeC $_6$ H $_4$ SH) $^+$): 355.0763; found: 355.0775. HPLC analysis (88% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ could not be properly determined due to product instability.

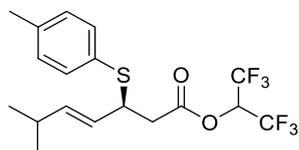


Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-methyl-3-(p-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14q. Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12i** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 106 mg, 0.404 mmol), 4-methylthiophenol ($\text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 75.3 mg, 0.607 mmol) and (*R,R*)-TUC (16.7 mg, 0.0404 mmol) in trifluorotoluene (0.67 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14q** was obtained as a colorless oil (111 mg, 71%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2969, 1780, 1492, 1385, 1357, 1288, 1266$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.33–7.30 (m, 2H), 7.14–7.12 (m, 2H), 5.74 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.2$ Hz, 1H), 5.50–5.34 (m, 2H), 3.97–3.89 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.4, 9.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.63–1.61 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 167.9 (C), 138.6 (C), 134.7 (2CH), 129.9 (2CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 120.5 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.6$ Hz, 2CF_3), 66.6 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.4$ Hz, CH), 47.0 (CH), 39.2 (CH_2), 21.3 (CH_3), 17.7 (CH_3). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.15 – -73.23 (m, 6F). HRMS (APCI $^+$): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 387.0848; found: 387.0854. HPLC analysis (93% ee): Chiralpak OJH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 99:1, flow rate 1 mL/min, UV 210 nm, 4.8 min (minor) and 5.6 (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.04$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

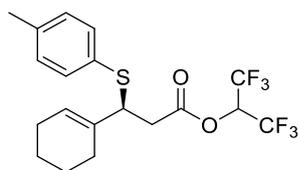


Hexafluoropropan-2-yl (E)-7-phenyl-3-(p-tolylsulfanyl)hept-4-enoate 14r. Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12j** ($\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 108 mg, 0.307 mmol), 4-methylthiophenol ($\text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 57.1 mg, 0.46 mmol) and (*R,R*)-TUC (12.7 mg, 0.03 mmol) in trifluorotoluene (0.51 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14r** was obtained as a colorless oil (94.7 mg, 65%), after purification by

silica gel chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1–8/2). IR (neat) ν_{\max} = 3028, 2926, 1780, 1602, 1493, 1454, 1385 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.33–7.09 (m, 9H), 5.77 (sept, $J_{\text{H-F}}$ = 6.1 Hz, 1H), 5.49–5.37 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 2.60–2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32–2.24 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ_{C} 167.8 (C), 141.6 (C), 138.7 (C), 134.9 (2CH), 133.1 (2CH), 129.9 (CH), 128.8 (C), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.37, 126.0 (CH), 118.6 (br q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 277.8 Hz, 2CF₃), 66.6 (sept, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34.6 Hz, CH), 46.9 (CH), 39.0 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.1 (CH₂), 21.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz; CDCl₃) δ_{F} -73.07 – -73.13 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₃F₆O₂S [(M+H)]⁺: 477.1317; found: 477.1328. HPLC analysis (92% *ee*): Chiralpak OJH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 9.5 min (minor) and 10.8 (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -13.05 (*c* = 0.59, CHCl₃).

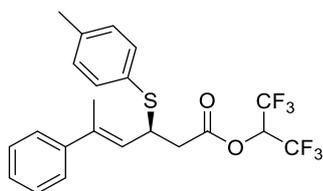


Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-isopropyl-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14s. Following general procedure **F**, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12k** ($R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 104 mg, 0.359 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 66.8 mg, 0.538 mmol) and (*R,R*)-TUC (14.8 mg, 0.0359 mmol) in trifluorotoluene (0.6 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14s** was obtained as a colorless oil (114 mg, 77%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 9/1–8/2). IR (neat) ν_{\max} = 2963, 2872, 1780, 1493, 1466, 1385, 1357 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.35–7.31 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.75 (sept, $J_{\text{H-F}}$ = 6.2 Hz, 1H), 5.37–5.28 (m, 2H), 3.97–3.89 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23–2.15 (m, 1H), 0.87 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ_{C} 167.8 (C), 141.1 (CH), 138.7 (C), 135.1 (2CH), 129.8 (2CH), 128.9 (C), 124.9 (CH), 122.4 (br q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 280.5 Hz, 2CF₃), 66.6 (sept, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34.3 Hz, CH), 47.0 (2CH), 39.0 (CH₂), 30.1 (CH), 22.12 (CH₃), 22.06 (CH₃), 21.2 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz; CDCl₃) δ_{F} -73.08 – -73.17 (m, 6F). HRMS (APCI⁺): calcd for C₁₈H₂₁O₂F₆S [(M+H)]⁺: 415.1161; found: 415.1157. HPLC analysis (92% *ee*): the *ee* was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17f**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -26.98 (*c* = 1, CHCl₃).



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-(3-methylphenyl)-3-(p-tolylsulfanyl)pent-4-enoate 14t.

Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12l** (60.7 mg, 0.2 mmol), 4-methylthiophenol ($R^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 37.4 mg, 0.3 mmol) and (*R,R*)-TUC (8.3 mg, 0.02 mmol) in trifluorotoluene (0.34 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14t** was obtained as a colorless oil (51.2 mg, 60%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1\text{--}8/2$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2929, 1778, 1492, 1437, 1385, 1356, 1287$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.29–7.27 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 2H), 5.74 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H), 5.30–5.26 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.92–2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19–2.12 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 2H), 1.66–1.47 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 168.1 (C), 138.6 (C), 134.9 (2CH), 134.2 (C), 129.7 (2CH), 129.5 (C), 126.1 (CH), 122.3 (br q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.7$ Hz, 2CF₃), 66.6 (sept, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, CH), 51.7 (CH), 37.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.3 (CH₃). ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ_{F} -73.21 – -73.28 (m, 6F). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ [(M+H)]⁺: 427.1161; found: 427.1165. HPLC analysis (88% ee): the ee was determined after amidation reaction (see below for analyses of the amide product **17g**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.48$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

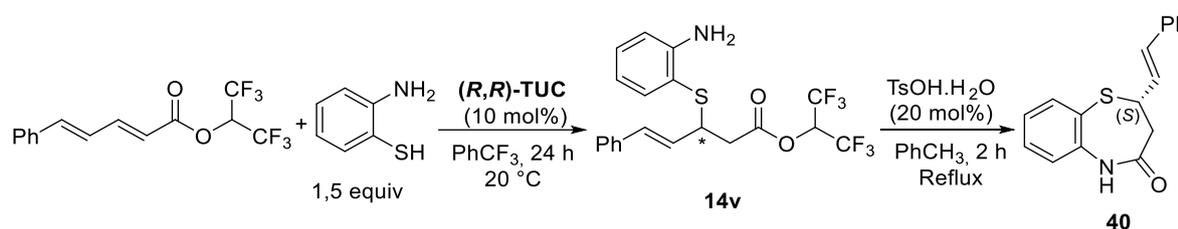


Hexafluoropropan-2-yl (4E)-5-phenyl-3-(p-tolylsulfanyl)hex-4-enoate 14u. Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12m** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, 153 mg, 0.451 mmol), 4-methylthiophenol (84 mg, 0.676 mmol) and (*R,R*)-TUC (18.6 mg, 0.045 mmol) in trifluorotoluene (0.75 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound was obtained as a yellow oil (110 mg, 53%), after purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9/1$). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2925, 1779, 1598, 1492, 1445, 1385, 1356$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.41–7.37 (m, 2H), 7.34–7.22 (m, 5H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.75 (sept, $J_{\text{H-F}} = 6.1$ Hz, 1H), 5.51 (dq, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.41–4.33 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 1.38$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.8 (C), 143.0 (C), 139.4 (C), 139.1 (C), 135.7 (2CH), 129.9 (2CH), 128.7

(CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 126.0 (2CH), 125.7 (2CH), 120.5 (br q, $^1J_{C-F} = 283.5$ Hz, 2CF₃), 66.7 (sept, $^2J_{C-F} = 34.6$ Hz, CH), 43.8 (CH), 39.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 16.2 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -73.11 – -73.21 (m, 6F). HRMS (APCI): calcd for C₁₅H₁₂F₆O₂ [(M-(4-MeC₆H₄SH)]: 338.0739; found: 338.0747. HPLC analysis (94% ee): Chiralpak OJH, *n*-heptane/EtOH = 99:1, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 6.4 min (major) and 8.1 (minor). $[\alpha]_D^{20} = -115.59$ (c = 1, CHCl₃).

IV.4 Determination of absolute configuration of the HFIP sulfa-Michael adduct

In order to determine the absolute configuration of the sulfa-Michael adducts, we first synthesize the chiral product **14v** using the sulfa-Michael reaction. A cyclization reaction has been carried out on the intermediate **14v** to lead to the product **40**, whose absolute configuration was determined by comparison with literature data.¹⁰²



Hexafluoropropan-2-yl (4E)-3-((2-aminophenyl)sulfanyl)-5-phenylpent-4-enoate **14v**.

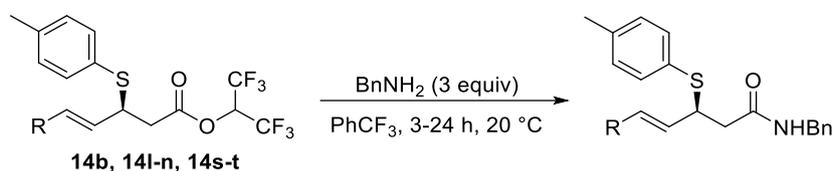
Following general procedure F, a mixture of hexafluoroisopropyl $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ester **12a** (50 mg, 0.154 mmol), 2-aminothiophenol (25 μ L, 0.231 mmol) and (*R,R*)-TUC (6.4 mg, 0.015 mmol) in trifluorotoluene (0.26 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **14v** was obtained as a white solid (39 mg, 57%), after a quick purification by silica gel chromatography (*n*-pentane/AcOEt = 9.5/0.5). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.32–7.13 (m, 7H), 6.72 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 15.8, 8.6 Hz, 1H), 5.77 (sept, *J*_{H-F} = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12–4.04 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.1, 7.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.1, 7.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_F -72.96 – -73.18 (m, 6F).

(S)-2-styryl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-4(5H)-one **40.** According to the procedure developed by Wang and Fang, to a solution of **14v** (29 mg, 0.065 mmol) in toluene (0.32 mL, 0.2 M) was added TsOH.H₂O (2.45 mg, 0.013 mmol), and the resulting mixture was stirred for 2 h under reflux. After completion of the reaction (followed by TLC), the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography using *n*-pentane/AcOEt =

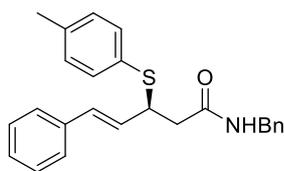
¹⁰² (a) Wang, G.; Tang, Y.; Zhang, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 554. (b) Fang, C.; Lu, T.; Zhu, J.; Sun, K.; Du, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3470.

5/5 as eluent. The title compound **40** was obtained as a white solid (16.9 mg, 93%). ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.68–7.64 (m, 9H), 7.42–7.11 (m, 9H), 6.51 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 15.6, 8.7$ Hz, 1H), 4.56–4.48 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J = 12.5, 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 12.5, 9.3$ Hz, 1H). HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}$ [(M+H) $^+$]: 282.0947; found: 282.0959. Spectral data were in accordance with the published ones.¹⁰² $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +370.6$ ($c = 0.13$, CHCl_3). HPLC analysis (78% *ee*): Chiralpak ID, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 19.2 min (major) and 20.9 (minor). Comparison of chiral HPLC data for compound **40** prepared using our catalytic method with that in the reference, likewise the dextrorotation, revealed the *S* configuration.

IV.5 Amidation reaction

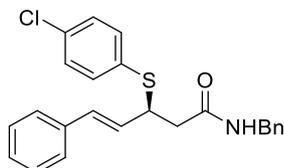


General procedure G. To a solution of enantioenriched sulfa-Michael adducts **14b, 14l-n, 14s-t** (1 equiv) in trifluorotoluene (0.15 M) was added dropwise benzylamine (3 equiv) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 3-24 hours at 20 °C. The consumption of the starting material was monitored by TLC. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography using *n*-pentane/AcOEt = 8/2 as eluent.

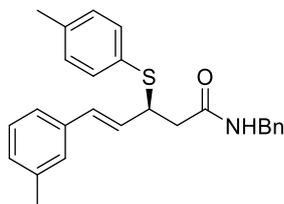


(4E)-N-benzyl-5-phenyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)pent-4-enamide 17a. Following the general procedure **G**, a solution of **14b** ($\text{R} = \text{Ph}$, 27 mg, 0.06 mmol), benzylamine (20 μl , 0.18 mmol) in trifluorotoluene (0.4 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17a** was obtained as a yellow solid (20.3 mg, 88%), after purification on silica gel. mp = 103–105 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3308, 3029, 2917, 1633, 1544, 1490, 1438$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.34–7.19 (m, 12H), 7.09–7.06 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 15.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.88 (br t, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 14.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.25–4.17 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.4, 8.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 169.9

(C), 138.09 (C), 138.06 (C), 136.6 (C), 134.2 (2CH), 131.6 (CH), 129.7 (2CH), 129.5 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.67 (2CH), 127.65 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (2CH), 48.6 (CH), 43.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 21.2 (CH₃). HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₅H₂₆NOS [(M+H)⁺]: 388.1730; found: 388.1738. HPLC analysis (93% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 70/30, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 254 nm, 6.4 min (major) and 10.1 (minor). $[\alpha]_D^{20} = -142.29$ (*c* = 0.85, CHCl₃).

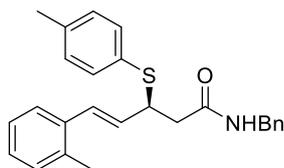


(4E)-N-benzyl-3-((4-chlorophenyl)sulfanyl)-5-phenylpent-4-enamide 17b. Following the general procedure **G**, a solution of **14e** (R = 4-ClC₆H₄, 60.5 mg, 0.129 mmol), benzylamine (42 μl, 0.387 mmol) in trifluorotoluene (0.86 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17a** was obtained as a yellow solid (52.6 mg, 82%), after purification on silica gel. mp = 126–128 °C. IR (neat) $\nu_{\max} = 3297, 3028, 2924, 1638, 1547, 1476, 1454$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.38–7.18 (m, 14H), 6.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.7, 8.7 Hz, 1H), 5.83 (br t, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.7, 6.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 14.5, 8.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ_C 169.5 (C), 138.0 (C), 136.4 (C), 135.1 (2CH), 134.2 (C), 132.2 (CH), 132.0 (C), 129.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (CH), 128.0 (2CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (2CH), 48.8 (CH), 43.8 (CH₂), 42.1 (CH₂). HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₂₃ClNOS [(M+H)⁺]: 408.1183; found: 408.1198. HPLC analysis (90% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 70/30, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 254 nm, 10.8 min (major) and 12.9 (minor). $[\alpha]_D^{20} = -164.5$ (*c* = 1, CHCl₃).

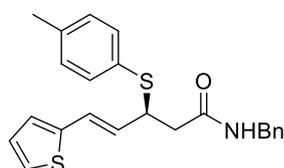


(4E)-N-benzyl-5-(3-methylphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enamide 17c. Following the general procedure **G**, a solution of **14l** (R = 3-MeC₆H₄, 73 mg, 0.158 mmol), benzylamine (52 μl, 0.474 mmol) in trifluorotoluene (1 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17c** was obtained as a white solid (44.5 mg, 70%), after purification on silica gel. mp = 102–103 °C. IR (neat) $\nu_{\max} = 3305, 1631, 1534, 1156, 970, 810, 772$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.34–7.15 (m, 8H), 7.09–7.04 (m, 5H), 6.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 15.8, 8.6 Hz, 1H), 5.88 (br t, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.6, 5.3 Hz, 1H), 4.24–4.18 (m,

1H), 2.68 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 169.8 (C), 138.23 (C), 138.17 (C), 138.1 (C), 136.6 (C), 134.3 (2CH), 131.9 (CH), 129.8 (2CH), 129.6 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (2CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 123.8 (CH), 48.7 (CH), 43.8 (CH_2), 42.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.3 (CH_3). HRMS (APCI $^-$): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NOS}$ [(M-H) $^-$]: 400.1741; found: 400.1742. HPLC analysis (93% *ee*): chiralpak IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 8.9 min (major) and 12.9 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -170.02$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

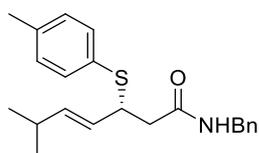


(4E)-N-benzyl-5-(2-methylphenyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enamide 17d. Following the general procedure **G**, a solution of **14m** ($\text{R} = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 49.1 mg, 0.106 mmol), benzylamine (34.8 μl , 0.319 mmol) in trifluorotoluene (0.71 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17d** was obtained as a white solid (37.6 mg, 88%), after purification on silica gel. mp = 133–134 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3302, 3012, 1629, 1541, 1490, 1455, 1366$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.35–7.07 (m, 13H), 6.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.99–5.88 (m, 2 H), 4.50 (dd, $J = 14.8, 6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 14.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.29–4.19 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 169.8 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 135.8 (C), 135.7 (C), 134.5 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (CH), 49.1 (CH), 43.8 (CH_2), 42.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 19.7 (CH_3). HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NOS}$ [(M+H) $^+$]: 402.1886; found: 402.1891. HPLC analysis (95% *ee*): chiralpak IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, 8.3 min (major) and 10.7 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -129.63$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

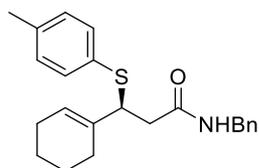


(4E)-N-benzyl-5-(thiophen-2-yl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enamide 17e. Following the general procedure **G**, a solution of **14n** ($\text{R} = 2\text{-thienyl}$, 50.4 mg, 0.111 mmol), benzylamine (36 μl , 0.333 mmol) in trifluorotoluene (0.74 mL) was stirred at 20 °C for 24 hours. The title compound **17e** was obtained as a yellow oil (34.6 mg, 79%), after purification on silica gel. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3278, 3066, 3018, 2920, 1639, 1547, 1491$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.34–7.30

(m, 2H), 7.22 (s, 4H), 7.10–7.07 (m, 1H), 7.08–7.07 (m, 2H), 6.95–6.92 (m, 1H), 6.85–6.84 (m, 1H), 6.48–6.43 (m, 1H), 5.95 (dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz, 1H), 5.85 (br t, 1H), 4.52 (dd, $J = 14.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.18–4.13 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 169.7 (C), 141.7 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 134.5 (2CH), 129.8 (2CH), 129.4 (CH), 128.8 (2CH), 128.5 (CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 48.6 (CH), 43.8 (CH_2), 42.0 (CH_2), 21.3 (CH_3). HRMS (ESI⁻): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}_2$ [(M+HCOO)⁻]: 438.1203; found: 438.1201. HPLC analysis: (93% ee): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 254 nm, 9.7 min (major) and 11.7 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -165.9$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).



(4E)-N-benzyl-5-isopropyl-3-(*p*-tolylsulfanyl)pent-4-enamide 17f. Following the general procedure **G**, a solution of **14s** ($R = i\text{-Pr}$, 39.4 mg, 0.095 mmol), benzylamine (31 μl , 0.285 mmol) in trifluorotoluene (0.63 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17f** was obtained as a white solid (27 mg, 80%), after purification on silica gel. mp = 71–73 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3275, 2957, 1641, 1548, 1492, 1454, 1358$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.35–7.24 (m, 7H), 7.09–7.07 (m, 2H), 5.89 (br t, 1H), 5.36–5.24 (m, 2H), 4.50–4.37 (m, 2H), 4.01–3.93 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3 H), 2.22–2.12 (m, 1H), 0.85 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 170.1 (C), 140.5 (CH), 138.2 (C), 138.0 (C), 134.4 (2CH), 129.9 (C), 129.6 (2CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 48.3 (CH), 43.7 (CH), 42.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 22.4 (CH_3), 22.2 (CH_3), 21.2 (CH_3). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NOS}$ [(M+H)⁺]: 354.1886; found: 354.1883. HPLC analysis (91% ee): Chiralpak IE, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 210 nm, 9.7 min (minor) and 11.7 (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.24$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).



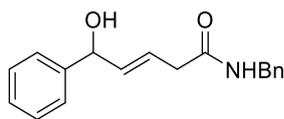
N-benzyl-3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)propenamide 17g. Following the general procedure **F**, a solution of **14t** (55.2 mg, 0.129 mmol), benzylamine (42.4 μl , 0.388 mmol) in trifluorotoluene (0.86 mL) was stirred at 20 °C for 3 hours. The title compound **17g** was obtained as a white solid (44.7 mg, 94%), after purification on silica gel. mp = 87–89 °C. IR

(neat) ν_{\max} = 3285, 2917, 1637, 1548, 1492, 1454, 1345 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.34–7.24 (m, 7H), 7.08–7.06 (m, 2H), 5.95–5.85 (m, 1H), 5.32–5.28 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.5, 1H), 2.55 (d, J = 7.6, 1H), 2.32 (s, 3 H), 2.21–2.03 (m, 2H), 1.88–1.86 (m, 2H), 1.67–1.43 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ_{C} 170.4 (C), 138.3 (C), 137.9 (C), 135.4 (C), 134.2 (2CH), 130.5 (C), 129.5 (2CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 53.1 (CH), 43.7 (CH_2), 40.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.3 (CH_3). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NOS}$ [(M+H)⁺]: 366.1886; found: 366.1900. HPLC analysis (87% *ee*): Chiralpak IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, flow rate 1.3 mL/min, UV 210 nm, 20.3 min (major) and 23.8 (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -63.58 (c = 1, CHCl_3).

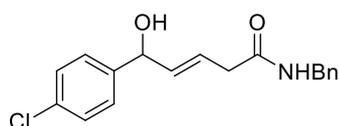
IV.6 Telescoped amidation reaction and MBE rearrangement



General procedure G. To a solution of HFIP sulfa-Michael adduct **14b**, **14j-u** (1 equiv) in trifluorotoluene (0.15 M) was added benzylamine (3 equiv) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 3-24 hours at 20 °C until complete consumption of the starting material monitored by TLC. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was solubilized in a minimum of CH_2Cl_2 and filtrated on a short pad of silica gel using *n*-pentane/AcOEt = 7/3 as eluent. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was analyzed by ^1H NMR showing the complete conversion. Then, the corresponding number of equivalents of reagents was determined for the following steps according to the result of this first step. To a solution of the crude product **17a**, **17c-n** (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M), *m*-CPBA (1 equiv, 77% of purity) was added dropwise at -30 °C and stirred for 1-2 hours until complete consumption of the starting material monitored by TLC. MeOH (74 equiv) and *n*-Bu₃P (3 equiv) were then added at -30 °C, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 10 min and heated for 1-2 hours at 50 °C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in AcOEt and successively washed with water and a saturated solution of Na_2CO_3 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography with *n*-pentane/AcOEt = 7/3, 5/5 and 2/8 as eluent.

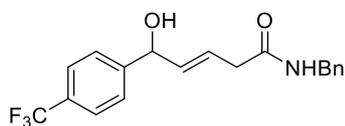


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-phenylpent-3-enamide 26a. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 50.2 mg, 0.11 mmol, 94% *ee*), benzylamine (37 μl , 0.34 mmol) in trifluorotoluene (0.74 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17a** (43.2 mg, 99% crude yield). The crude product **17a** (43.2 mg, 0.11 mmol), *m*-CPBA (25 mg, 0.11 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1.11 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.33 mL) and *n*- Bu_3P (84 μl , 0.33 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26a** as a colorless oil (22.3 mg, 71% over two steps from **14b**), after purification by silica-gel chromatography. A procedure on a larger scale was also carried out with the sulfa-Michael adduct **14b** (365 mg, 0,814 mmol) to provide the title compound **26a** as a colorless oil (172 mg, 75%). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3286, 3063, 3029, 2923, 1637, 1535, 1493$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.21 (m, 10H), 5.95–5.79 (m, 3H), 5.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.9 (C), 142.8 (C), 138.1 (C), 137.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 74.5 (CH), 43.6 (CH_2), 39.9 (CH_2). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ [(M+ NH_4)⁺]: 299.1754; found: 299.1762. HPLC analysis (92% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 220 nm, 8.4 min (minor) and 9.2 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.45$ ($c = 1$, CHCl_3).

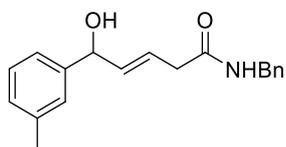


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(4-chlorophenyl)pent-3-enamide 26b. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14j** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 52.2 mg, 0.108 mmol, 92% *ee*), benzylamine (35.4 μl , 0.324 mmol) in trifluorotoluene (0.72 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17h** (44.1 mg, 97% crude yield). The crude product **17h** (44.1 mg, 0.105 mmol), *m*-CPBA (23.4 mg, 0.105 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1.1 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.31 mL) and *n*- Bu_3P (78 μl , 0.314 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26b** as a white solid (25.8 mg, 76% over two steps from **14j**), after purification by silica-gel chromatography. mp = 96–98 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3281, 2924, 1631, 1538, 1489, 1454, 1427$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.35–7.19 (m, 10H), 5.93–5.73 (m, 3H), 5.18–5.16 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.72 (br d, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.8 (C), 141.3 (C), 138.0 (C), 137.5 (CH), 133.4 (C), 128.84 (2CH), 128.75

(2CH), 127.8 (2CH), 127.71 (CH), 127.65 (2CH), 124.3 (CH), 73.8 (CH), 43.8 (CH₂), 39.8 (CH₂). HRMS (APCI⁺): calcd for C₁₈H₁₈ClNaNO₂ [(M+Na)⁺]: 338.0918; found: 338.0912. HPLC analysis (93% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 220 nm, 8.4 min (minor) and 9.8 min (major). $[\alpha]_D^{20} = -3.99$ (*c* = 1, CHCl₃).

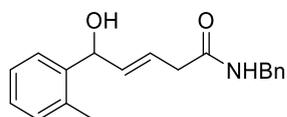


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-3-enamide 26c. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14k** (*R*¹ = 4-(CF₃)C₆H₄, *R*² = *R*³ = H, 81.9 mg, 0.159 mmol, 93% *ee*), benzylamine (52 μL, 0.475 mmol) in trifluorotoluene (1.1 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17i** (67.6 mg, 93% crude yield). The crude product **17i** (64.6 mg, 0.141 mmol), *m*-CPBA (32 mg, 0.141 mmol, 77% of purity) in CH₂Cl₂ (1.42 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.43 mL) and *n*-Bu₃P (0.11 mL, 0.423 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26c** as a white solid (24 mg, 43% over two steps from **14k**), after two purifications by silica-gel chromatography using the same conditions. mp = 96–98 °C. IR (neat) $\nu_{\max} = 3300, 2920, 1635, 1611, 1537, 1329, 1163$. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.57–7.54 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.35–7.18 (m, 5H), 5.97–5.87 (m, 1H), 5.77 (ddt, *J* = 15.4, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 5.27–5.24 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.03–3.00 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 170.6 (C), 138.0 (C), 137.0 (CH), 129.9 (q, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz, C), 128.9 (2CH), 127.9 (2CH), 127.8 (2CH), 126.5 (2CH), 125.6 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, 2CH), 124.9 (CH), 124.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.4 Hz, CF₃), 74.0 (CH), 43.9 (CH₂), 39.8 (CH₂). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ_{F} -62.42 (m, 3F). HRMS (APCI⁺): calcd for C₁₉H₁₉F₃NO₂ [(M+H)⁺]: 350.1362; found: 350.1352. HPLC analysis (86% *ee*): Chiralpak-IB (*n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 220 nm, 10.3 min (minor) and 11.8 min (major). $[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (*c* = 1, CHCl₃).

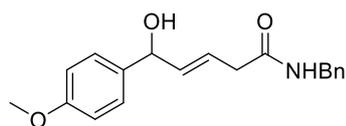


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(3-methylphenyl)pent-3-enamide 26d. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14l** (*R*¹ = 3-MeC₆H₄, *R*² = *R*³ = H, 71.8 mg, 0.155 mmol, 93% *ee*), benzylamine (51 μL, 0.465 mmol) in trifluorotoluene (1.03 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17c** (60.7 mg, 98% crude yield). The crude product **17c** (56.2 mg, 0.14 mmol), *m*-CPBA (32 mg, 0.14 mmol, 77% of purity) in CH₂Cl₂ (1.4 mL, 0.1 M,

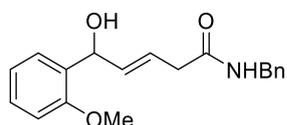
-30 °C, 2 hours) and MeOH (0.42 mL) and *n*-Bu₃P (81 μL, 0.42 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26d** as a colorless oil (39 mg, 85% over two steps from **14l**), after purification by silica gel chromatography. IR (neat) ν_{\max} = 3290, 3031, 2921, 1643, 1541, 1495, 1454 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.36–7.07 (m, 1H), 5.96–5.80 (m, 3H), 5.18 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (br d, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 170.8 (C), 142.7 (C), 138.4 (C), 138.2 (C), 138.0 (CH), 128.8 (2CH), 128.6 (CH), 128.58 (CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 123.6 (CH), 123.3 (CH), 74.6 (CH), 43.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 21.6 (CH₃). HRMS (APCI⁻): calcd for C₁₉H₂₀NO₂ [(M-H)⁻]: 294.1500; found: 294.1492. HPLC analysis (93% *ee*): Chiralpak-IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 8.3 min (minor) and 9.3 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +1.29 (*c* = 1, in CHCl₃).



(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(2-methylphenyl)pent-3-enamide 26e. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14m** (*R*¹ = 2-MeC₆H₄, *R*² = *R*³ = H, 56 mg, 0.121 mmol, 95% *ee*), benzylamine (40 μL, 0.363 mmol) in trifluorotoluene (0.81 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17d** (48.6 mg, 84% crude yield). The crude product **17d** (40.8 mg, 0.102 mmol), *m*-CPBA (23 mg, 0.102 mmol, 77% of purity) in CH₂Cl₂ (1 mL, 0.1 M, -30 °C, 2 hours) and MeOH (0.31 mL) and *n*-Bu₃P (76 μL, 0.305 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26e** as a white solid (24.2 mg, 67% over two steps from **14m**), after purification by silica gel chromatography. mp = 81–83 °C. IR (neat) ν_{\max} = 3287, 3064, 3029, 2924, 1640, 1534, 1495. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.46–7.40 (m, 1H), 7.34–7.24 (m, 3H), 7.22–7.10 (m, 5H), 6.0 (br s, 1H), 5.89–5.75 (m, 1H), 5.39 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 170.7 (C), 140.7 (C), 138.2 (C), 136.9 (CH), 135.1 (C), 130.6 (CH), 128.8 (2CH), 127.8 (2CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 124.0 (CH), 71.2 (CH), 43.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 19.2 (CH₃). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₁KNO₂ [(M+K)⁺]: 334.1204; found: 334.1205. HPLC analysis (94% *ee*): Chiralpak-IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 220 nm, 7.6 min (major) and 8.5 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -15.21 (*c* = 1, CHCl₃).

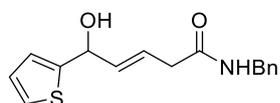


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pent-3-enamide 26f. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14n** ($R^1 = 4\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 62.7 mg, 0.13 mmol, 93% *ee*), benzylamine (43 μl , 0.39 mmol) in trifluorotoluene (0.87 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17j** (54 mg, 99% crude yield). The crude product **17j** (54 mg, 0.13 mmol), *m*-CPBA (29 mg, 0.13 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1.3 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.39 mL) and *n*- Bu_3P (100 μl , 0.39 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26f** as a colorless oil (31.9 mg, 78% over two steps from **14n**), after purification by silica-gel chromatography. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3291, 3064, 2932, 2836, 1643, 1610, 1585$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.37–7.23 (m, 7H), 6.87–6.83 (m, 2H), 5.95–5.80 (m, 3H), 5.18 (br d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.8 (C), 159.2 (C), 138.2 (C), 138.0 (CH), 135.0 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.69 (CH), 127.61 (CH), 123.4 (CH), 114.1 (CH), 74.1 (CH), 55.4 (CH_3), 43.7 (CH_2), 40.0 (CH_2). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ [(M+Na)⁺]: 334.1414; found: 334.1414. HPLC analysis (93% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 70:30, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 220 nm, 9.5 min (minor) and 11.8 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.05$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

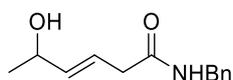


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pent-3-enamide 26g. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14o** ($R^1 = 2\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 25.6 mg, 0.0535 mmol, 88% *ee*), benzylamine (17.5 μl , 0.161 mmol) in trifluorotoluene (0.36 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17k** (28.9 mg, 129% crude yield). The crude product **17k** (28.9 mg, 0.069 mmol), *m*-CPBA (12 mg, 0.069 mmol) in CH_2Cl_2 (0.69 mL, 0.1 M, -30 °C, 2 hours) and MeOH (0.21 mL) and *n*- Bu_3P (52 μl , 0.208 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26g** as a colorless oil (14.4 mg, 87% over two steps from **14o**), after purification by silica-gel chromatography. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3297, 2928, 1644, 1587, 1544, 1490, 1455$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.35–7.21 (m, 8H), 6.95 (dt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.97–5.77 (m, 3H), 5.39 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.8 (C), 156.5 (C), 138.3 (C), 137.4 (CH), 130.7 (C), 128.9 (CH), 128.9 (2CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 123.2

(CH), 121.2 (CH), 110.9 (CH), 71.0 (CH), 55.4 (CH₃), 43.7 (CH₂), 40.1 (CH₂). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₀NO₂ [(M+H-H₂O)⁺]: 294.1489; found: 294.1483. HPLC analysis (87% *ee*): Chiralpak-IA, *n*-heptane/*i*-PrOH = 70:30, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 6.9 min (minor) and 7.8 min (major). $[\alpha]_D^{20} = -3.27$ (*c* = 0.58, CHCl₃).

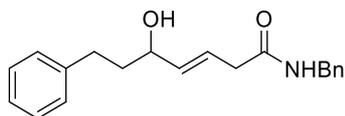


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-(thiophen-2-yl)pent-3-enamide 26h. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14p** (R = 2-thienyl, R² = R³ = H, 65 mg, 0.143 mmol, 92% *ee*), benzylamine (47 μL, 0.429 mmol) in trifluorotoluene (0.95 mL, 0.15 M, 20 °C for 24 hours) provided the crude amide product **17e** (64.3 mg, 114% crude yield). The crude product **17e** (64.3 mg, 0.163 mmol), *m*-CPBA (37 mg, 0.163 mmol, 77% of purity) in CH₂Cl₂ (1.63 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.49 mL) and *n*-Bu₃P (0.12 mL, 0.49 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26h** as a yellow oil (22.3 mg, 71% over two steps from **14p**), after purification by silica gel chromatography. IR (neat) $\nu_{\max} = 3285, 3066, 3030, 2914, 1641, 1537, 1496$. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.37–7.22 (m, 6H), 6.97–6.94 (m, 2H), 6.03–5.84 (m, 3H), 5.47 (br t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.28 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 170.5 (C), 146.8 (C), 138.1 (C), 137.0 (CH), 128.9 (2CH), 128.0 (2CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 124.48 (CH), 124.46 (CH), 70.4 (CH), 43.9 (CH₂), 39.9 (CH₂). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂S [(M+C₂H₇N+H)⁺]: 333.1631; found: 333.1634. HPLC analysis (90% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 9.3 min (minor) and 10.6 min (major). $[\alpha]_D^{20} = +4.39$ (*c* = 0.5, CHCl₃).

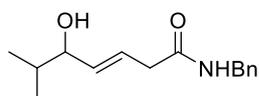


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-methylpent-3-enamide 26i. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14q** (R¹ = Me, R² = R³ = H, 78.2 mg, 0.202 mmol, 93% *ee*), benzylamine (66 μL, 0.607 mmol) in trifluorotoluene (1.35 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17l** (68.1 mg, 103% crude yield). The crude product **17l** (66.1 mg, 0.203 mmol), *m*-CPBA (46 mg, 0.203 mmol, 77% of purity) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.61 mL) and *n*-Bu₃P (0.15 mL, 0.61 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26i** as a colorless oil (21.7 mg, 49% over two steps from **14r**), after purification by silica gel chromatography. IR (neat) $\nu_{\max} = 3285, 3065, 2969, 2926, 1643, 1542, 1496$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_H 7.37–7.25 (m, 5H), 5.85–5.66 (m, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.37–4.30 (m,

1H), 3.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.27 (d, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 171.0 (C), 139.6 (CH), 138.2 (C), 128.8 (2CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 122.6 (CH), 68.2 (CH), 43.7 (CH_2), 39.9 (CH_2), 23.3 (CH_3). HRMS (APCI⁺): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ [(M+NO₃)⁺]: 281.1143; found: 281.1140. HPLC analysis (87% *ee*): Chiralpak-OJH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate 1.3 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 11.4 min (major) and 13.1 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.61$ ($c = 1$, CHCl_3).

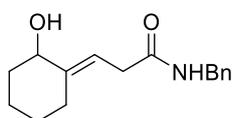


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-7-phenylhept-3-enamide 26j. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14r** ($\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 50 mg, 0.105 mmol, 92% *ee*), benzylamine (34.4 μL , 0.315 mmol) in trifluorotoluene (0.7 mL, 0.15 M, 20 °C for 24 hours) provided the crude amide product **17m** (41.6 mg, 95% crude yield). The crude product **17m** (41.6 mg, 0.1 mmol), *m*-CPBA (23 mg, 0.1 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.3 mL) and *n*-Bu₃P (75 μL , 0.3 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26j** as a white solid (23.6 mg, 73% over two steps from **14r**), after purification by silica gel chromatography. mp = 98–99 °C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3276, 3026, 2864, 1642, 1548, 1451, 1232$. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36 – 7.15 (m, 10H), 5.86 – 5.64 (m, 3H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04–2.60 (m, 2H), 1.93–1.64 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 171.0 (C), 141.9 (C), 138.3 (CH), 138.2 (C), 128.1 (2CH), 128.53 (2CH), 128.48 (2CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 123.7 (CH), 71.6 (CH), 43.7 (CH_2), 40.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 31.8 (CH_2). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ [(M+H-H₂O)⁺]: 292.1696; found: 292.1695. HPLC analysis (91% *ee*): Chiralpak-IB, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 13.7 min (minor) and 14.9 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.1$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

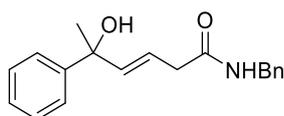


(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-isopropylpent-3-enamide 26k. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14s** ($\text{R} = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 69.6 mg, 0.168 mmol, 92% *ee*), benzylamine (55 μL , 0.5 mmol) in trifluorotoluene (1.12 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17f** (47.4 mg, 80% crude yield). The crude product **17f** (47.4 mg, 0.134 mmol), *m*-CPBA (30 mg, 0.134 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1.34 mL, 0.1 M, -30 °C, 2 hour) and MeOH (0.4 mL) and *n*-Bu₃P (100 μL , 0.4 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26k** as a colorless oil (22.3 mg, 54% over two steps from **14s**), after purification by silica gel chromatography. IR

(neat) ν_{\max} = 3288, 3065, 2958, 2872, 1642, 1540, 1496. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.23 (m, 5H), 6.01 (br s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.4, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.65 (ddt, J = 16.1, 6.5, 0.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (br s, 1H), 1.71 (oct app, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.8 (C), 138.2 (C), 136.9 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 127.7 (CH), 124.5 (CH), 43.8 (CH_2), 40.2 (CH_2), 33.8 (CH), 18.3 (CH_3), 18.1 (CH_3). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$ [(M+H-H₂O)⁺]: 230.1539; found: 230.1549. HPLC analysis (94% *ee*): Chiralpak-OJH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 8.5 min (major) and 9.6 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -15.43 (c = 1, CHCl_3).



(E)-N-benzyl-3-(2-hydroxycyclohexylidene)propanamide 26l. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14t** (50.2 mg, 0.118 mmol, 87% *ee*), benzylamine (38.6 μl , 0.353 mmol) in trifluorotoluene (0.79 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) provided the crude amide product **17g** (46.2 mg, 107% crude yield). The crude product **17g** (46.2 mg, 0.126 mmol), *m*-CPBA (28 mg, 0.126 mmol, 77% of purity) in CH_2Cl_2 (1.3 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.38 mL) and *n*-Bu₃P (95 μl , 0.29 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26l** as a colorless oil (26.2 mg, 85% over two steps from **14t**), after purification by silica gel chromatography. IR (neat) ν_{\max} = 2931, 2855, 1649, 1543, 1260, 1083, 1021. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.24 (m, 5H), 5.95 (br s, 1H), 5.61–5.58 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12–4.08 (m, 1H), 3.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51–2.43 (m, 1H), 1.95–1.34 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 171.4 (C), 167.0 (C), 138.3 (C), 128.8 (2CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 112.4 (CH), 73.2 (CH), 43.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 34.8 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.6 (CH_2), 23.2 (CH_2). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$ [(M+H-H₂O)⁺]: 242.1539; found: 242.1537. HPLC analysis (84% *ee*): Chiralpak-OJH, *n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 7 min (major) and 8.8 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -3.95 (c = 0.51, CHCl_3).



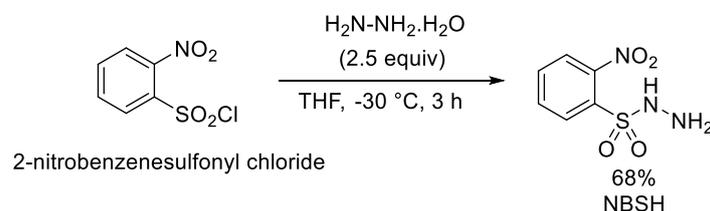
(E)-N-benzyl-5-hydroxy-5-phenylhex-3-enamide 26m. Following general procedure **G**, the sulfa-Michael adduct **14u** (R^1 = Ph, R^2 = Me, R^3 = H, 76.3 mg, 0.165 mmol, 93% *ee*), benzylamine (54 μl , 0.495 mmol) in trifluorotoluene (1.1 mL, 0.15 M, 20 °C for 3 hours) led to crude amide

product **17n** (66.1 mg, 100% crude yield). The crude product **17n** (43.2 mg, 0.11 mmol), *m*-CPBA (37 mg, 0.165 mmol) in CH₂Cl₂ (1.65 mL, 0.1 M, -30 °C, 1 hour) and MeOH (0.49 mL) and *n*-Bu₃P (0.12 mL, 0.495 mmol, -30 °C to 50 °C) led to the title compound **26m** as a colorless oil (28.7 mg, 59% over two steps from **14u**), after purification by silica gel chromatography. IR (neat) ν_{\max} = 3290, 3062, 3030, 2975, 2927, 1641, 1533. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.43–7.39 (m, 2H), 7.36–7.20 (m, 8H), 5.98–5.92 (m, 1H), 5.89–5.79 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.17 (br s, 1H), 1.66 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 171.0 (C), 146.7 (C), 142.5 (CH), 138.8 (C), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 127.8 (2CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 125.2 (2CH), 121.0 (CH), 74.3 (C), 43.7 (CH₂), 39.9 (CH₂), 29.7 (CH₃). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₁NNaO₂ [(M+Na)⁺]: 318.1465; found: 318.1461. HPLC analysis (90% ee): Luxcell 2 (*n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 210 nm, 10 min (minor) and 11.3 min (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -14.71 (*c* = 1, CHCl₃).

IV.7 Chemical transformations

IV.7.1 Reduction of the double bond

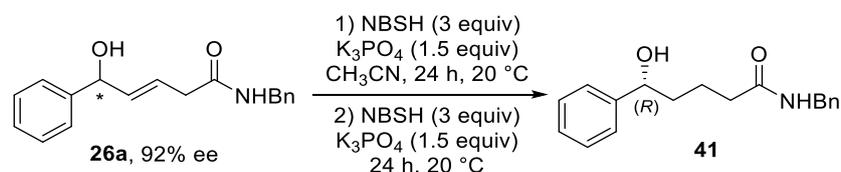
2-Nitrobenzenesulfonylhydrazide (NBSH) was synthesized according to the procedure developed by Movassaghi et al.¹⁰³



Hydrazine monohydrate (1.64 mL, 33.8 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise to a solution of *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride (3 g, 13.53 mol, 1 equiv) in THF (13.5 mL, 1 M) at -30 °C under inert atmosphere. During the addition the reaction mixture became brown and a white precipitate of hydrazine hydrochloride was deposited. After stirring at -30 °C for 3 hours (reaction followed by TLC). Ethyl acetate was added to the cold reaction solution and the mixture was washed repeatedly with ice-cold 10% aqueous solution of NaCl. The organic layer was dried over Na₂SO₄ at 0 °C and then was added slowly to a stirring solution of *n*-pentane at room temperature over 5 min. 2-Nitrobenzenesulfonylhydrazide (NBSH) was precipitated, filtered and was dried in *vacuo*. The 2-nitrobenzenesulfonylhydrazide was obtained as a white

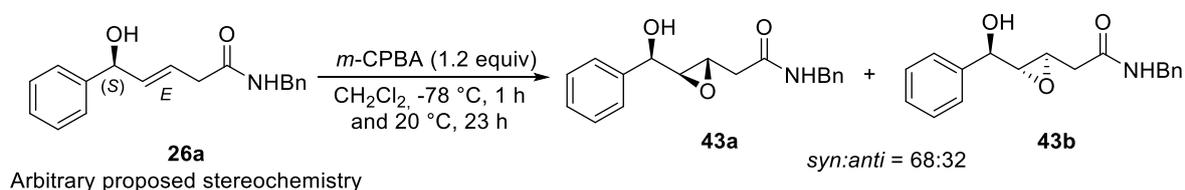
¹⁰³ Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.

solid (2 g, 68%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CD_3CN) δ_{H} 8.12–8.05 (1H, m), 7.91–7.81 (3H, m), 6.96 (1H, br s), 3.98 (2H, br s). Spectral data were in accordance with published one.¹⁰³



***N*-benzyl-5-hydroxy-5-phenylpentanamide 41.** 2-Nitrobenzenesulfonylhydrazide (92.6 mg, 0.426 mmol, 3 equiv) and K_3PO_4 (45.3 mg, 0.213 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in acetonitrile (0.6 mL, 0.24 M) and allowed to stir for 10 minutes under inert atmosphere. *N*-benzyl-5-hydroxy-5-phenylpent-3-enamide **26a** (40 mg, 0.142 mmol, 1 equiv, 92% ee) in acetonitrile (0.3 mL) was slowly added by syringe over the course of 1 minute. The solution was allowed to stir for 24 hours. An orange solution was obtained. After 24 hours of stirring, the mixture was reloaded with the same amount of reagents (NBSH and K_3PO_4) for an additional 24 hours. The mixture was treated with H_2O (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 5 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL). After drying over MgSO_4 , filtration and concentration *in vacuo*, the title compound **41** was obtained as a colorless oil (29.8 mg, 74%), after purification by silica gel chromatography (EP/AcOEt = 6/4). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.33–7.23 (m, 10H), 5.92 (br s, 1H, NH), 4.69–4.65 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.27–2.22 (2H, m), 1.86–1.67 (4H, m). HRMS (ESI⁺) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [(M+H)⁺] : 284.1645 ; found: 284.1656. $[\alpha]_D^{20} = -48.1$ (c = 2, CHCl_3). Spectral data were in accordance with published one.¹⁰⁴

IV.7.2 Epoxydation reaction



***N*-benzyl-2-(3-(hydroxy(phenyl)methyl)oxiran-yl)acetamide 43.** According to the procedure developed by De la Pradilla et al.,¹⁰⁵ to a solution of *N*-benzyl-5-hydroxy-5-phenylpent-3-enamide **26a** (40 mg, 0.142 mmol, 1 equiv, 92%) at -78 °C in dichloromethane (1.42 mL, 0.1 M), *m*-CPBA (38.2 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv, 77 % purity) was added slowly, and the reaction

¹⁰⁴ Hoang, G. L.; Zhang, S.; Takacs, J. M. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 4838.

¹⁰⁵ Colomer, I.; Ureña, M.; Viso, A.; De la Pradilla, R. F. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4620.

mixture was stirred for 1 hour at -78 °C. The mixture was warmed up to 20 °C and stirred until disappearance of the starting material for 23 hours (followed by TLC). *m*-chlorobenzoic acid (white solid) generated in the reaction was filtered. The resulting solution was treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL/mmol) and H₂O (5 mL/mmol) and diluted with EtOAc (10 mL/mmol). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL/mmol), the combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL/mmol), H₂O (5 mL/mmol) and finally with a saturated aqueous solution of NaCl. The mixture was dried over Na₂SO₄ and was concentrated under reduced pressure to yield the desired product as a white solid (38.8 mg, 92%). A mixture of diastereoisomers was obtained in the following proportions 68:32 (*syn:anti*). mp = 101-102 °C. IR (neat) ν_{\max} = 3427, 3304, 3063, 3031, 2923, 1638, 1539. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.41–7.22 (m, 10H), 6.11 (br s, 1H, NH), 4.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.32H *anti* dia), 4.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.68H *syn* dia), 4.47–4.33 (m, 2H), 3.55–3.50 (ddd, *J* = 6.8, 4.2, 2.2 Hz, 0.32H *anti* dia), 3.55–3.50 (ddd, *J* = 7.4, 3.8, 2.2 Hz, 0.68H *syn* dia), 3.11–3.07 (ddd, *J* = 4.9, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 2.68–2.58 (ddd, *J* = 15.6, 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2.41–2.29 (ddd, *J* = 15.4, 11.9, 7.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 169.3 (C *anti*), 169.1 (C *syn*), 140.0 (C *syn*), 139.5 (C *anti*), 138.0 (C), 128.9 (4CH *anti*), 128.8 (4CH *syn*), 128.5 (CH *anti*), 128.4 (CH *syn*), 127.9 (3CH *syn*), 127.7 (3CH *anti*), 126.5 (2CH *anti*), 126.3 (2CH *syn*), 73.4 (CH *syn*), 71.4 (CH *anti*), 62.3 (CH *syn*), 61.5 (CH *anti*), 53.4 (CH *syn*), 52.0 (CH *anti*), 43.8 (CH₂), 39.02 (CH₂ *syn*), 38.99 (CH₂ *anti*). HRMS (ESI⁺) : calcd for C₁₈H₁₈NO₂ [(M+H-H₂O)⁺] : 280.1332 ; found : 280.1332.

Chapitre V. Annexe

V.1 Curriculum vitae

Sifeddine AOUINA
31, Boulevard André Siegfried
76130 Mont-Saint-Aignan
33 ans

Mail : aouina.sifeddine@yahoo.fr
Tél : (+33) 07.65.88.06.36

Doctorant en 3^{ème} année en chimie organique

Mots-clés : *Synthèse organique, organocatalyse énantiosélective, chimie du soufre, méthodologie de synthèse, HPLC chirale, caractérisation structurale.*

Expériences professionnelles

Laboratoire COBRA, Université de Rouen-Normandie, UMR CNRS 6014, 76821 Mont-Saint-Aignan :

- *Octobre 2019 – Janvier 2023* : Doctorat en Chimie Organique : « Nouvelles approches catalytiques pour les additions conjuguées-1,6 formelles » sous la direction de Jean-François Brière et Sylvain Oudeyer, équipe e-CatCH du COBRA en collaboration avec Stéphane Perrio, équipe POHET du LCMT à Caen.

Institut de la matière structurée, Université de Namur -Département de chimie - Belgique :

- *Février - Juin 2019* : Stage de Master 2 au sein de l'équipe Réactivité et Catalyse Organique (**RCO**) : « Synthèse de triarylboranes et de triarylphosphines et leur application en catalyse par les paires de Lewis frustrés ».

Institut de sciences moléculaire, Aix-Marseille Université, UMR CNRS 7313, 13014 Marseille :

- *Mars - Juillet 2018* : Stage de Master 1 au sein de l'équipe **STeRéO** : « Synthèse de nouveaux catalyseurs organiques chiraux dérivés du bore et leurs applications en synthèse énantiosélectives ».

Formations

2019 – 2013 : Doctorat au laboratoire COBRA, Université de Rouen-Normandie.

2017 - 2019 : Master 2 Chimie spécialité Méthodologie Innovante en Synthèse Organique, Aix-Marseille Université (AMU).

2008 - 2014 : Diplôme d'ingénieur d'État en génie des procédés chimiques, Algérie.

Compétences

- Maîtrise des outils d'analyse (RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F et RMN 2D, HPLC chirale, LC-MS, IR, HRMS).
- Manipulation de composés sensibles à l'air et à l'humidité sous atmosphère inerte (technique de Schlenk, utilisation de boîte à gant).
- Recherche bibliographique et veilles scientifiques : Scifinder, Reaxys.

Langues

- Arabe : langue maternelle.
- Français : courant.
- Anglais : professionnel.

Références

Dr. Jean-François Brière	jean-francois.briere@insa-rouen.fr	+33(0) 2 35 52 24 64
Dr. Sylvain Oudeyer	sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr	+33(0) 2 35 52 24 96
Dr. Stéphane Perrio	stephane.perrio@ensicaen.fr	+33(0) 2 31 45 28 84

Résumé

Dans cette thèse, une nouvelle méthodologie d'addition-1,6 énantiosélective formelle sur des accepteurs de Michael vinylogues a été développée. La stratégie repose sur une étape clé d'addition-1,4 de sulfa-Michael organocatalysée, hautement énantiosélective (jusqu'au 95% *ee*), sur des acrylates vinylogues d'hexafluoro *iso*-propanol en utilisant le catalyseur de Takemoto. Ceci constitue un des rares cas d'addition conjuguée-1,4 régio- et énantiosélective organocatalysée sur des dérivés d'acrylates vinylogues. Ces composés ont été ensuite convertis en adduits de sulfa-Michael possédant une fonction amide. Après mono-oxydation du centre soufré, un réarrangement sigmatropique [2,3] de Mislow-Braverman-Evans a été mis en œuvre. Il a permis l'introduction d'un groupement hydroxyle en position δ avec un excellent transfert de chiralité-1,3. En bilan, notre approche résulte en une addition-1,6 énantiosélective formelle de type oxa-Michael.

Summary

In this PhD work, a new methodology for the formal enantioselective organocatalytic 1,6-addition to vinylogous Michael acceptors has been developed. Our strategy is based on a highly enantioselective 1,4-sulfa-Michael addition (up to 95% *ee*) to vinylogous hexafluoro *iso*-propanol acrylates as a key step, using the Takemoto catalyst. This constitutes a rare example of an organocatalyzed regio- and enantioselective 1,4-conjugate addition on vinylogous acrylate derivatives. These compounds were subsequently converted into sulfa-Michael adducts possessing an amide function. After mono-oxidation of the sulfur center, a Mislow-Braverman-Evans sigmatropic [2,3] rearrangement is involved to introduce a hydroxyl group in the δ -position with an excellent 1,3-chirality transfer. To resume, our approach would result in an oxa-Michael type formal enantioselective 1,6-addition.